



İnfluenza/B Yamagata Suşu ve İnfluenza Aşıları

Influenza/B Yamagata Strain and Influenza Vaccines

Semra SOYDAM^(iD), Gamze VARAN^(iD), Serhat ÜNAL^(iD)

Hacettepe Üniversitesi, Aşı Enstitüsü, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Soydam S, Varan G, Ünal S. İnfluenza/B Yamagata suşu ve influenza aşıları. FLORA 2024;29(2):165-171.

ÖZ

İnfluenza, dünya çapında her yıl milyonlarca insanı etkileyen, ciddi hastalıklara ve hatta ölümlere neden olabilen oldukça bulaşıcı bir viral enfeksiyondur. Her yıl değişen influenza virüs suşlarına karşı bağışıklık oluşturarak hastalığın yayılmasını önlemek amacıyla geliştirilen aşılar, oldukça etkili önleyici tedavi yöntemidir. İnfluenza virüsünün sahip olduğu genotip farklılaşması ve sürekli değişimi her yıl aşı formülasyonunda kullanılacak soyların güncellenmesine neden olmaktadır. Özellikle kuadrivalan aşılar da yer alan influenza/A H1N1 ve H3N2 ile influenza B/yamagata ve victoria benzeri suşlarının kullanımı sayesinde her yıl hastalığa yakalanma riskinin %40-60 oranında azaldığı bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Tüm Grip Verilerinin Paylaşılmasına Yönelik Küresel Girişim (GISAID) tarafından sunulan verilere göre Mart 2020 tarihinden bu yana influenza B virüsünün Yamagata soyu dolaşımda tespit edilememiştir. Kullanımda olan grip aşılarının influenza B ve influenza A/H1N1 suşlarına karşı koruyuculuğunun yüksek olduğu bilinmektedir. Aşının koruyuculuğunun yanı sıra SARS-CoV-2 pandemisine yönelik alınan maske kullanımı, seyahat kısıtlaması gibi tedbirlerin küresel influenza salgını oranını düşürmede ve influenza B/Yamagata soyunun ortadan kalkmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen 2023-2024 yılı mevsimsel grip aşılarında halen influenza B/Yamagata benzeri suşlar yer almaktadır. Ancak dolaşımda tespit edilmeyen influenza B/Yamagata soyunun grip aşılarında kullanılmasının neden olacağı riskler de göz önüne alınarak suşların yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza; Yamagata; Aşı; İnfluenza B virüsü

ABSTRACT

Influenza/B Yamagata Strain and Influenza Vaccines

Semra SOYDAM, Gamze VARAN, Serhat ÜNAL

Institute of Vaccine, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

Influenza, a highly contagious viral infection that affects millions of people worldwide each year, can lead to severe illnesses and even fatalities. Vaccines developed to establish immunity against annually changing influenza virus strains are highly effective preventive measures aimed at curbing the spread of the disease. The continuous genetic variation of the influenza virus necessitates the annual updating of strains to be used in vaccine formulations. The utilization of strains such as influenza/A H1N1 and H3N2, along with influenza B/Yamagata and Victoria-like strains found in quadrivalent vaccines, is known to reduce the risk of contracting the disease.

Geliş Tarihi/Received: 05/12/2023- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 08/01/2024

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 25.06.2024

by 40-60% each year. According to data presented by the World Health Organization (WHO) and the Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) since March 2020, the Yamagata lineage of the influenza B virus has not been detected in circulation. It is known that the protective efficacy of currently used influenza vaccines against influenza B and influenza A/H1N1 strains is dual. Besides vaccine effectiveness, measures taken in response to the SARS-CoV-2 pandemic, such as mask usage and travel restrictions, are believed to have played a significant role in reducing the global influenza outbreak rate and the elimination of the influenza B/Yamagata lineage. The 2023-2024 seasonal influenza vaccines identified by the WHO still include strains similar to influenza B/Yamagata. However, considering the strains not detected in circulation, a reassessment of the strains for influenza vaccines is necessary, taking into account the potential risks associated with the inclusion of influenza B/Yamagata-like strains.

Key Words: Influenza; Yamagata; Vaccine; Influenza B virus

GİRİŞ

İnfluenza ve İnfluenza Virüsü

İnfluenza, dünya çapında her yıl milyonlarca insanı etkileyen, ciddi hastalıklara ve hatta ölümlere neden olabilen oldukça bulaşıcı bir viral enfeksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl üç ile beş milyon arasında ciddi mevsimsel influenza vakası görülmekte ve bu salgınlar yıllık 290.000 ile 650.000 arasında ölüme neden olmaktadır^[1]. Hastalığın sık görülmesi, sağlık sistemlerinin yoğun bir şekilde kullanılmasına, iş gücü kaybına ve ilaç maliyetlerinde artışa sebep olmaktadır. Ayrıca, hastalık nedeniyle artan hastane ve sağlık hizmetleri talebi, sağlık sisteminde ek bir yük getirmektedir. Aynı zamanda, iş gücü verimliliğini azaltarak ekonomide genel olarak kayıplara neden olabilir. Bu nedenle, influenza görülme sıklığı sadece bireylerin sağlığını etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda toplumların ve ülkelerin ekonomik stabilitelerini de etkileyen önemli bir faktördür. Bu bağlamda, influenza önleme ve kontrol stratejileri hem sağlık hem de ekonomi açısından büyük önem taşımaktadır^[2].

İnfluenza pandemileri, yeni bir influenza virüsünün insanlar arasında hızla yayılması ve geniş bir coğrafyayı etkilemesi sonucu ortaya çıkan küresel salgınlardır. Tarihsel olarak en ölümcül influenza pandemisi, 1918 yılında ortaya çıkan İspanyol gribi olarak bilinen A (H1N1) virüsüne dayanmaktadır. Bu pandemi dünya genelinde büyük bir etki yaratmış, milyonlarca insanın ölümüne neden olmuştur. Daha sonraki yıllarda, 1957 Asya gribi [A (H2N2) virüsü], 1968 Hong Kong gribi [A (H3N2) virüsü] ve 2009 domuz gribi [A (H1N1) pdm09 virüsü] gibi pandemiler meydana gelmiştir^[3,4]. Günümüzde aşı etkililiğinin artırılmasını sağlayacak en önemli etkinin, dolaşımda bulunan virüs suşları ile aşı formülasyonları

ichinde yer alanlar arasındaki eşleşmenin sağlanması olduğu görülmüştür.

İnfluenza B virüsleri insanlarda mevsimsel gribe neden olan dört tip influenza virüsünden biridir. Çeşitli hayvan türlerinde bulunan ve pandemilerle ilişkilendirilen influenza A virüslerinin aksine, influenza B virüsleri büyük ölçüde insanlarla sınırlıdır. Bu virüsler B/Victoria ve B/Yamagata olmak üzere iki ana soy halinde sınıflandırılır^[5,6].

İnfluenza B/Victoria soyu (B/Victoria/2/87) ve influenza B/Yamagata soyu (B/Yamagata/16/88) çeşitli grip mevsimleriyle ilişkilendirilmiş ve mevsimsel grip aşılara dahil edilmiştir. Hem influenza A hem de B soylarını içeren kuadrivalan grip aşıları daha yaygın hale gelmiştir. Bu genişletilmiş kapsam ile dolaşımda olabilecek çeşitli türlere karşı daha iyi koruma sağlanması amaçlanmaktadır^[4,7].

İnfluenza Aşıları ve Etkinliği

Mevsimsel influenza aşısı, günümüzde grip kaynaklı ciddi komplikasyonları ve ölümleri önlemede birincil korunma yöntemidir. İlk influenza aşısı 1930'lu yıllarda canlı zayıflatılmış aşı olup döllenmiş tavuk yumurtasında grip virüslerinin yetiştirilmesi sonucu elde edilmiştir. Bu teknik, aşı üretiminde standart haline gelmiş ve günümüzde hala kullanılmaktadır. İnfluenza aşısına, influenza B virüsü de ilave edilmesiyle 1942 yılında ilk bivalent influenza aşısı geliştirilmiştir. Ardından 1968'deki Hong Kong gribi salgını, yeni influenza A (H3N2) suşunu hedef alan aşının geliştirilmesine ve piyasaya sürülmesine yol açmıştır. H1N1 influenza A suşunun 1977 yılında yeniden ortaya çıkması ile bu suş da influenza aşı kompozisyonlarına eklenmiş ve böylece ilk trivalent grip aşısı 1978 yılında geliştirilmiştir. Bu dönemden sonra influenza A suşu (H1N1 ve H3N2) ve bir

influenza B suşu içeren trivalan influenza aşısının geliştirilmesi standart uygulama haline gelmiştir. İkinci influenza B suşu da 2012 yılında aşıya ilave edilerek ilk kuadriyalan grip aşısı üretilmiştir. İki farklı influenza A soyu ve iki influenza B soyu içeren dört valanlı influenza aşısının geliştirilmesi sayesinde influenza B soyunun değişkenlik sorunu çözülmeye başlamıştır. Altmış beş yaş ve üzeri bireylere gelişmiş koruma sağlamak üzere formüle edilen yüksek doz antijen içeren grip aşısı 2009 yılında onay almıştır. Adjuvan içeren ilk mevsimsel grip aşısı ise 2016-2017 grip sezonundan itibaren kullanılmaya başlanmıştır^[8-11] (Şekil 1).

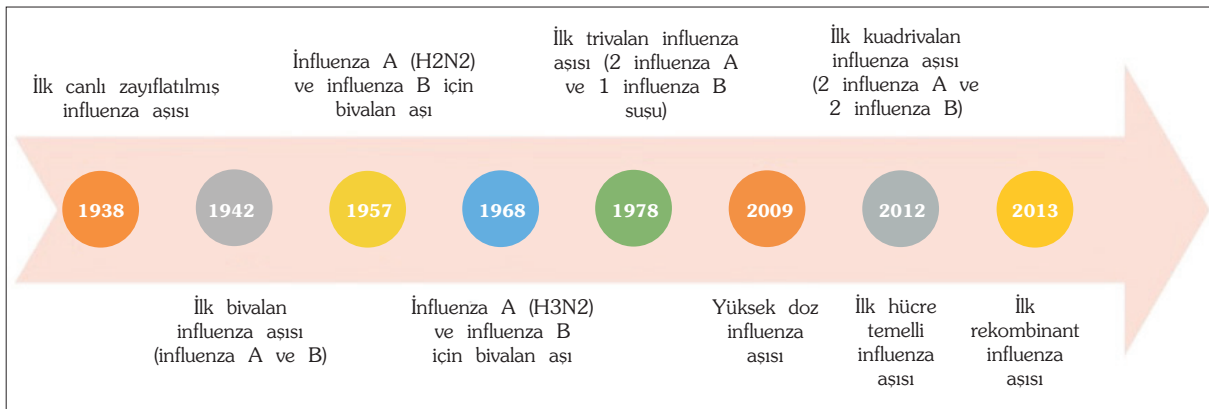
Günümüzde kullanılan mevcut influenza aşıları, her yıl influenza virüslerinin farklı hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) alt tiplerini ve soylarını hedeflemek üzere tasarlanmaktadır. Çünkü influenza virüsünün HA ve NA proteinlerinde meydana gelen mutasyonlar nedeniyle yeni suşlar geliştirme eğilimi oldukça yüksektir. Bu nedenle, DSÖ-Küresel İnfluenza Gözetim ve Müdahale Sistemi bünyesinde, dolaşımdaki suşları izleyerek bir sonraki sezon için kuzey yarım küre ve güney yarım kürede grip aşılara dahil edilecek virüs suşlarını belirleyebilmek amacıyla değerlendirmeler yapılmaktadır. Her yıl Şubat ayında DSÖ küresel influenza programı web sitesinden erişilebilir şekilde mevsimsel influenza aşılarının içeriğinde bulunması gereken suşlarla ilgili önerilerini açıklamaktadır. Benzer şekilde yerel ve bölgesel otoriteler, her ülkede aşı kompozisyonu ve formülasyonlarını onaylar^[12].

Dünya çapında kullanılan aşılar A (H3N2) ve A (H1N1) pdm09 virüsü benzeri suşları ile influ-

enza B Victoria ve Yamagata soylarını içermektedir. Ayrıca iki influenza A ve bir influenza B tipi içeren aşılar trivalan aşılarda kullanılmaktadır. On beş µg standart antijen dozu içeren aşılarda yaşlı bireylerde düşük immünojenite geliştirmeleri sebebiyle üç kat antijen içeren (45 µg) rekombinant aşılar veya standart dozda antijen içeren ama adjuvan ile etkinliği artırılmış aşılar geliştirilmiştir. Virüs suşlarının yumurtaya adaptasyonu da aşı etkinliği konusunda etkili olan bir diğer faktördür. Bu sebeple, genetik sekans üzerinden moleküler yöntemler kullanılarak Madin-Darby köpek böbrek (MDCK) hücrelerinde geliştirilen lisanslı influenza aşıları da bulunmaktadır. Ayrıca 2003 yılından beri canlı atenüe influenza aşıları da kullanılmaktadır^[13,14]. Günümüzde kullanımda olan farklı influenza aşıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yamagata Suşunun İnfluenza Aşılarındaki Güncel Yeri

Geleneksel olarak, influenza B virüsünün çeşitli suşları da dahil olmak üzere influenza virüsleri, yoğunluk ve etki bakımından değişen mevsimsel salgınlara neden olan daimi bir endişe kaynağı olmuştur. Aşıya hangi influenza B soyunun dahil edileceğine ilişkin karar, gözetim verilerine ve hangi suşların dolaşımında olma ihtimalinin bulunduğuyla ilişkin tahminlere dayanmaktadır. Dört değerlikli grip aşılara hem Yamagata hem de Victoria soyları dahil edilmektedir. Örneğin; 2023-2024 yılı mevsimsel grip aşıları için DSÖ tarafından belirlenen hem yumurta hem de hücre/rekombinant aşılarda Yamagata soyu bulunmaktadır (Tablo 2). Aşının dolaşımdaki suşları içermesi önemlidir. Çünkü grip



Şekil 1. İnfluenza aşısının tarihsel gelişimi.

Tablo 1. Dünyada lisanslı mevsimsel influenza aşılarının özellikleri^[15]

Aşı Türü	HA miktarı	Üretim yöntemi	Onaylanmış hedef yaş grubu
Standart dozda antijen içeren inaktive, split ya da alt birim aşı	7.5 ya da 15 µg	Embriyonik yumurtada geliştirilmiş ve inaktive edilmiş	Altıncı aydan 35. aya kadar (aşılanmamış çocuklarda iki doz önerilmektedir)
Standart dozda antijen içeren inaktive, split ya da alt birim aşı	15 µg	Embriyonik yumurtada geliştirilmiş ve inaktive edilmiş (bazı üreticilerde alüminyum fosfat adjuvanı ile etkinliği artırılmış)	≥6 ay (aşılanmamış altı aylıktan sekiz yaşa kadar çocuklarda iki doz önerilmektedir)
Standart dozda antijen içeren inaktive, split ya da alt birim aşı	15 µg	Hücre kültürü ortamında geliştirilmiş ve inaktive edilmiş	≥2 yaş; bazı ülkelerde ≥9 yaş (aşılanmamış altı aylıktan sekiz yaşa kadar çocuklarda iki doz önerilmektedir)
Standart dozda antijen içeren canlı atenüe	15 µg	Embriyonik yumurtada geliştirilmiş ve soğuk ortama adapte olması sağlanmış virüs	2-49 yaşa kadar (gebe ve yüksek risk grubunda olmayan bireyler için, aşılanmamış altı aylıktan sekiz yaşa kadar çocuklarda iki doz önerilmektedir)
Rekombinant	45 µg	Hücre kültüründe üretilmiş rekombinant hemaglutinin DNA'sı	≥18 yaş
Standart dozda antijen içeren adjuvanlı inaktive, split ya da alt birim aşı	15 µg	Embriyonik yumurtada geliştirilmiş ve inaktive edilmiş adjuvanlı	≥65 yaş
Yüksek dozda antijen içeren inaktive, split ya da alt birim aşı	65 µg	Embriyonik yumurtada geliştirilmiş ve inaktive edilmiş	≥65 yaş

virüsü zamanla genetik değişikliklere uğrayabilir ve aşının sağladığı bağışıklık, birbirine yakın türlere karşı daha etkili olabilir. İnfluenza virüsünün gelişebilmesi ve yeni türlerin baskın hale gelebilmesi nedeniyle yıllık olarak aşı yapılması tavsiye edilir.

Küresel anlamda değerlendirildiğinde; influenza A vakalarının influenza B'ye oranla daha fazla tespit edildiği görülmektedir. A (H1N1) pdm09 ve A (H3N2) virüsleri özellikle geçiş bölgelerinde

tespit edilirken, tüm kıtalarda A (H1N1) pdm09 virüsünden kaynaklanan vakaların yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir. Geçmiş yıllara bakıldığında influenza B virüsünün genel olarak influenza A virüsünden daha düşük oranda vakaya sebep olduğu görülmüştür. 2024-2025 mevsimsel influenza aşılarının içeriğinde bulunması gereken virüs soylarının belirlenmesi amacı yapılan araştırmalarda bölgeler arasında dominant virüs soylarının değiştikleri görülmektedir. Örneğin, Kuzey Afrika'da, influenza B'nin özellikle Nisan ayında

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen 2023-2024 yılı mevsimsel grip aşısı suşları

Yumurta bazlı aşılar	- A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 benzeri virüs - A/Darwin/9/2021 (H3N2) benzeri bir virüs - B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria soyu) benzeri bir virüs - B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata soyu) benzeri bir virüs
Hücre/rekombinant bazlı aşılar	- A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09 benzeri virüs - A/Darwin/6/2021 (H3N2) benzeri bir virüs - B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria soyu) benzeri bir virüs - B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata soyu) benzeri bir virüs

baskın şekilde tespit edildiği görülmektedir. Benzer şekilde Doğu Afrika'da yılın ilk aylarında influenza A soyları baskınken, son aylarda influenza B vakalarında artış tespit edilmiştir. Avrupa kıtasına bakıldığında, influenza B dominant olmakla birlikte çok sayıda A (H1N1) pdm09 vakası gözlenmiştir^[16].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2024 sezonu için mevsimsel influenza aşı kompozisyonlarında olmasını önerdiği virüs soyları gösterilmiştir (Tablo 3). Kuadrivalan aşılarla ise influenza B/Yamagata soyu için önceki sezon aşılarındaki B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata soyu) benzeri virüs olarak değişmeden kalabileceğini belirtmiştir^[16].

İnfluenza vakaları genel olarak incelendiğinde B/Yamagata virüsünde doğal olarak gerçekleşen mutasyon oranının çok az olduğu ve geçmiş yıllarda bu virüs tipinin bu sebeple aşı kompozisyonları içerisinde değişmeden kaldığı görülmüştür. Ayrıca son yıllarda bu B/Yamagata kaynaklı vaka da tespit edilmemiştir. Bu durumun en önemli nedeninin son yaşanan SARS-CoV-2 pandemisi olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2 salgınının başlangıcından bu yana, dünya çapında uygulanan sıkı halk sağlığı önlemleri ve seyahat kısıtlamaları, küresel grip dolaşımının baskılanmasına yol açmıştır. Bu durumun en çarpıcı sonucu influenza B/Yamagata soyunun dolaşımda yok olmasıdır^[17,18]. Yamagata soyu da dahil olmak üzere gribin bastırılması, halk sağlığı önlemlerinin çok yönlü etkileşimine bağlanabilir. SARS-CoV-2 virüsünün yayılmasını azaltmayı amaçlayan yaygın maske takma, sosyal mesafe ve hijyen protokolleri gibi önlemler, gribin bulaşma dinamikleri üzerinde derin bir etki yaratmıştır. Solunum yolu virüsleri ortak bulaşma yollarını paylaştığından, COVID-19'u engellemek için alınan önlemler gribe karşı bir siper haline gelmiştir. COVID-19'un yayılmasını engellemek için uygulanan

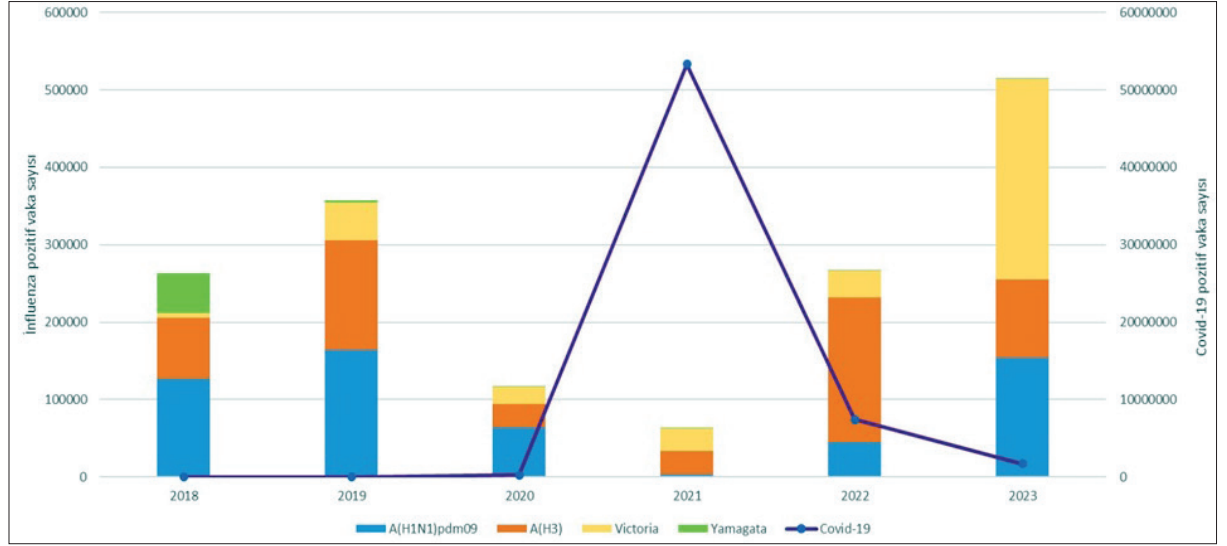
küresel seyahat kısıtlamaları da aynı derecede önemlidir. Önlem olarak sınırların kapatılması, uluslararası uçuşların azalması ve bölgeler arası hareketlerin kısıtlanması yalnızca COVID-19'un bulaşmasını azaltmakla kalmamış, aynı zamanda grip virüslerinin olağan küresel yayılımına karşı bir engel oluşturmıştır^[19,20].

İnfluenza virüslerinin küresel dolaşım düzenleri yaşa özgü infeksiyon modelleri ile ilişkilendirilmiştir. Okul çağındaki çocuklar daha sıklıkla B/Victoria ile infekte olurken, 25 yaş üstü yetişkinlerin B/Yamagata ile infekte oldukları bilinmektedir. Son yıllardaki sosyal mesafe ve seyahat kısıtlamaları ile birlikte düşünüldüğünde influenza B/Yamagata suşunun dolaşımda görünmemesi açıklanabilir. Bunun yanı sıra influenza B/Yamagata virüslerinin üreme etkinliğinin B/Victoria soyuna oranla daha düşük olduğu bilinmektedir^[19]. Bu nedenle günümüze kadar gerçekleşen influenza B kaynaklı epidemiler çoğunlukla B/Victoria soyu kaynaklıdır.

A (H1N1) pdm09, A (H3), Victoria, Yamagata ve COVID-19 virüslerinin global olarak 2018-2023 yılları arasındaki indisansı WHO Influenza Laboratory Surveillance Information, Flunet verileri kullanılarak incelendiğinde, B/Yamagata soyunun giderek azaldığı ve Mart 2020'den bu yana bu soydan kaynaklı vaka tespit edilmediği görülmüştür (Şekil 2). Bu durum, COVID-19 pandemisinin başında B/Yamagata'nın dolaşımda düşük oranda bulunmasıyla da ilişkilendirilebilir^[19]. B/Yamagata soyunun tersine 2019 yılından bu yana B/Victoria yaygınlığı artmaktadır. Dolaşımda olmayan Yamagata suşunun influenza aşısı ile verilmesi, yan etki profilini değiştirerek, alerjik reaksiyon riskini artırarak, bağışıklık sisteminin fazla uyarımına neden olabilir. Ayrıca aşılarla duyulan güven algısının değişmesine neden olup epidemiyolojik verilerin yorumlanması karmaşıklaştırabilir.

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2024 sezonu için belirlenen grip aşısı suşları

Yumurta bazlı aşılar	- A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 benzeri virüs - A/Thailand/8/2022 (H3N2) benzeri virüs - B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage) benzeri virüs
Hücre/rekombinant bazlı aşılar	- A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09 benzeri virüs - A/Massachusetts/18/2022 (H3N2) benzeri virüs - B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage) benzeri virüs



Şekil 2. Pandemi ile gelişen sosyal kısıtlamanın influenza vaka sayılarına etkisi (WHO Influenza Laboratory Surveillance Information, Flunet verileri kullanılarak hazırlanmıştır).

Bu veriler ışığında influenza B'nin Yamagata soyu tespit edilmemesinin mevsimsel influenzaya karşı geliştirilen aşı stratejileri üzerinde etkili olacağı düşünülmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar

Veri Sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal). Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)#:~:text=There%20are%20around%20a%20billion,650%20000%20respiratory%20deaths%20annually.](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)#:~:text=There%20are%20around%20a%20billion,650%20000%20respiratory%20deaths%20annually.)
2. de Courville C, Cadarette SM, Wissinger E, Alvarez FP. The economic burden of influenza among adults aged 18 to 64: A systematic literature review. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;16:376-85. <https://doi.org/10.1111/irv.12963>
3. Berche P. The Spanish flu. *Presse Med* 2022;51:104127. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104127>
4. Wang WC, Sayedahmed EE, Sambhara S, Mittal SK. Progress towards the Development of a Universal Influenza Vaccine. *Viruses* 2022;14:1684. <https://doi.org/10.3390/v14081684>
5. Reina, J. The Victoria and Yamagata Lineages of Influenza B Viruses, unknown and undervalued. *Rev Esp Quimioter* 2022;35:231-5. <https://doi.org/10.37201/req/159.2021>
6. Wilson JL, Akin E, Zhou R, Jedlicka A, Dziedzic A, Liu H, et al. The influenza B virus Victoria and Yamagata lineages display distinct cell tropism and infection-induced host gene expression in human nasal epithelial cell cultures. *Viruses* 2023;15:1956. <https://doi.org/10.3390/v15091956>
7. Tisa V, Barberis I, Faccio V, Paganino C, Trucchi C, Martini M, et al. Quadrivalent influenza vaccine: A new opportunity to reduce the influenza burden. *J Prev Med Hyg* 2016;57:E28-33.
8. Barberis I, Myles P, Ault SK, Bragazzi NL, Martini M. History and evolution of influenza control through vaccination: From the first monovalent vaccine to universal vaccines. *J Prev Med Hyg* 2016;57:e115-20.
9. Kim YH, Hong KJ, Kim H, Nam JH. Influenza vaccines: Past, present, and future. *Rev Med Virol* 2022;32:e2243. <https://doi.org/10.1002/rmv.2243>
10. Ray R, Dos Santos G, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL, et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1640-52. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1313375>
11. World Health Organization (WHO). History of the influenza vaccine. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-influenza-vaccination> (Erişim tarihi: 23.11.2023).

12. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2022-2023 northern hemisphere influenza season. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season> (Erişim tarihi: 23.11.2023).
13. Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, Broder KR, Blanton LH, Talbot HK, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2021-22 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2021;70:1-28. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7005a1>
14. Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, Kim K, Diaz Perez S, Wilson PC, et al. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:12578-83. <https://doi.org/10.1073/pnas.1712377114>
15. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. *Lancet* 2022;400:693-706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00982-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00982-5)
16. World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season. Erişim adresi: [https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-southern-hemisphere-influenza-season#:~:text=For%20quadrivalent%20egg%2D%20or%20cell, following%20B%2FYamagata%20lineage%20component%3A&text=a%20B%2FPhuket%2F3073%2F,Yamagata%20lineage\)%2Dlike%20virus](https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-southern-hemisphere-influenza-season#:~:text=For%20quadrivalent%20egg%2D%20or%20cell, following%20B%2FYamagata%20lineage%20component%3A&text=a%20B%2FPhuket%2F3073%2F,Yamagata%20lineage)%2Dlike%20virus) (Erişim tarihi: 23.11.2023).
17. Paget J, Caini S, Del Riccio M, van Waarden W, Meijer A. Has influenza B/Yamagata become extinct and what implications might this have for quadrivalent influenza vaccines? *Euro Surveill* 2022;27:2200753. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.39.2200753>
18. Vajo Z, Torzsa P. Extinction of the influenza B Yamagata line during the COVID pandemic-implications for vaccine composition. *Viruses* 2022;14:1745. <https://doi.org/10.3390/v14081745>
19. Koutsakos M, Wheatley AK, Laurie K, Kent SJ, Rockman S. Influenza lineage extinction during the COVID-19 pandemic? *Nat Rev Microbiol* 2021;19:741-2. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00642-4>
20. Zheng L, Qi J, Wu J, Zheng M. Changes in influenza activity and circulating subtypes during the COVID-19 outbreak in China. *Frontiers in Medicine* 2022;9:829799. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.829799>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Serhat ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi,
Aşı Enstitüsü, Ankara, Türkiye

E-posta: sunal@hacettepe.edu.tr