

# Her Yönüyle İnfluenza 2016: Türkiye

## Every Aspect of Influenza 2016: Turkey

Uzm. Dr. Lale ÖZİŞİK<sup>1</sup>, Uzm. Dr. Nursel ÇALIK BAŞARAN<sup>1</sup>, Prof. Dr. Serhat ÜNAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

*Influenza infeksiyonu influenza A ve B virüsleriyle gelişen, özellikle kış aylarında, epidemiler ve pandemiler halinde görülen bir akut solunum yolu infeksiyonudur. Günümüzde sağlık alanındaki ve aşılardaki gelişmelere rağmen özellikle kronik hastalığı olan kişiler için önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle hastalığın tanısının hızla konulması, özgül tedavinin erken başlanması ve koruyucu önlemlerin yaygınlaştırılması kişilerin ve toplumların sağlığı için önem taşımaktadır. Bu derleme ile influenza infeksiyonlarının klinik ve epidemiyolojik açıdan önemini, ülkemizde ve dünyada infeksiyona ve aşı uygulamalarına ait güncel bilgileri özetlemek amaçlanmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** İnfluenza, influenza sürveyansı, influenza epidemiyolojisi, influenza aşısı, influenza tedavisi

### SUMMARY

*Influenza is an acute respiratory illness caused by influenza A or B viruses that occurs as epidemics and pandemics, mainly during the winter season. Although there has been many advances in medicine and vaccination, influenza is still an important cause of morbidity and mortality in chronically ill patients. Thus the early diagnosis of the infection and prompt initiation of specific therapy and implement preventive measures and making them prevalent is important for individuals and public health. In this review we aimed to address the clinical and epidemiological importance of influenza infections and to give up-to-date information about the infections and vaccination practices in our country and worldwide.*

**Key Words:** Influenza, influenza surveillance, influenza epidemiology, influenza vaccination, influenza treatment

Grip, influenza virüslerinin yol açtığı tipik bir akut solunum yolu infeksiyonudur. Hastalık, konağın özelliğine göre, kendi kendini sınırlayan infeksiyonlardan ölümcül solunum yetmezliği tablolarına kadar değişkenlik göstermektedir. İnfluenza infeksiyonları, pandemi ve epidemiler yapması nedeniyle dünya çapında öneme sahiptir.

Dünya nüfusunun yaklaşık %10-20'si her yıl influenza ile enfekte olmaktadır. Hastalık, hastane yatışlarına ve özellikle yüksek riskli gruplarda mortaliteye sebep

olabilmektedir (Tablo 1) (1). Yıllık epidemiler dünya çapında 3-5 milyon ciddi hastalık ve yaklaşık 250.000-500.000 ölüme sebep olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1976-2007 yılları arasında erişkin yaş grubunda yıllık yaklaşık 23.483 influenza ilişkili ölüm gerçekleşmiştir ve bu sayı tüm yaş gruplarındaki ölümlerin %99.5'ini oluşturmaktadır (2). Gelişmiş ülkelerde ölümlerin çoğu 65 yaş ve üzerinde görülmekte gelişmekte olan ülkelerde de ise çocuk ölümlerinin daha çok olduğu tahmin edilmektedir (3).

**Yazışma Adresi:** Uzm. Dr. Lale ÖZİŞİK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sıhhiye-ANKARA  
E-posta: laleoz@gmail.com

**Tablo 1.** İnflenzaya bağlı komplikasyon gelişme riski olan kişiler (1)

2 yaş altı çocuklar
19 yaş altında olan ve uzun süreli aspirin kullanan kişiler
Bakım evinde veya diğer kronik bakım merkezlerinde yaşayanlar
65 yaş ve üzeri kişiler
Gebeler ve doğum sonrası ilk iki hafta içinde olanlar
Morbid obezler
Kronik tıbbi hastalığı olanlar
Astım, kronik akciğer hastalıkları
Kardiyovasküler hastalıklar
Aktif maligniteler
Kronik böbrek yetmezliği
Karaciğer yetmezliği
Diabetes mellitus
Orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatiler
İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile infekte kişiler
Organ veya hematopoietik kök hücre nakli alıcıları
İmmünsüpresan ilaçlarla tedavi edilen inflamatuvar hastalıklar
Kronik nörolojik hastalıklar (bilişsel fonksiyon bozukluğu, spinal kord hasarı, epileptik hastalıklar veya nöromusküler bozukluklar)

ABD’de 2014-2015 influenza sezonunda toplam 17.911 influenzaya bağlı hospitalizasyon belirtilmiştir ve bu olguların %61’i, 65 yaş ve üstü erişkinleri oluşturmaktadır. Yine aynı sezonda, pnömoni ve influenzaya bağlı ölüm oranları 8 hafta boyunca epidemik eşiği geçmiştir ve %5 ile %9.3 arasında değişmiştir. Daha önceki 5 sezonda pnömoni ve influenzaya bağlanan en yoğun haftalık ölüm oranı 2012-2013 sezonunda %9.9 olarak saptanmıştır (4).

Ülkemizde, influenza açısından toplam risk altındaki erişkin sayısı yapılan bir çalışmada 33.825.735 olarak hesaplanmıştır. Altmış beş yaş altında diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı olan erişkinlerin sayısı 22.868.847 olarak tahmin edilmektedir. Bu risk gruplarının dışında 428.000 sağlık çalışanı influenza infeksiyonu açısından artmış riske sahiptir (5).

İnfluenza sezonluk epidemilerle hızla bütün dünyaya yayılarak hastane ve diğer sağlık harcamaları ve üretim gücü kaybı (okul ve iş gücü kaybı) ile önemli bir ekonomik yüke sebep olmaktadır. Yapılan hesaplamalarda ABD’de yıllık 17-167 milyar civarında bir ekonomik yükten bahsedilmektedir (3).

## VİRÜS YAPISI VE TİPLERİ

İnfluenza infeksiyonları, *Orthomyxoviridea* ailesinin üyesi olan influenza A, B ve C olarak üç cinsten kaynaklanır. Virüs, 80-120 nm boyutundadır ve viral zarf ile parçalı (segmenter), tek iplikli negatif RNA genomundan oluşur (6). Virüs zarfının üzerinde yaklaşık 500 adet glikoprotein çıkıntı bulunur ve bu glikoprotein çıkıntılar arasında nöraminidaz (NA) ve hemaglutinin (HA) olarak bilinen yapılar vardır (6).

İnfluenza A, B ve C virüsleri nükleoprotein ve matriks protein yapılarına göre ayrılmıştır. İnfluenza B virüsü, mevsimsel grip etkeni ve epidemik etkenidir. Ana konak insandır. Dolaşımında B/Yamagata/16/1988 ve B/Victoria/2/1987 adlı iki farklı soy bulunmaktadır. Mevsimsel grip aşısının içinde yer alır. İnfluenza C virüsü insan ve domuzda görülür, tek bir soy şeklinde dolaşımında bulunur. Genellikle çocuklarda hafif seyirli sporadik veya küçük yerel epidemiler halinde görüldüğü için aşı içinde bulunmaz (7).

İnfluenza A, HA ve NA antijenik farklılıklarına göre günümüzde 18H ve 11N alt tipi tanımlanmıştır. Bu alt tipler özellikle kuşlarda olmak üzere farklı hayvan

türlerinde bulunurken üç HA ve iki NA alt tipi (H1N1, H2N2, H3N2) insandan insana bulaşır ve insanda hastalık yapar (7). Yakın zamanda H5N1 insana bulaşmış ve mortalitesi yüksek enfeksiyona yol açmıştır ancak diğer alt tiplerde günümüzde böyle bir infektivite saptanmamıştır. İnfluenza A virüsü mevsimsel grip epidemileri yanında zoonotik enfeksiyonlar ve pandemilerden sorumludur. İnfluenza A tipinin rezervuarları su kuşları ve insanlar yanında yarasalar, domuzlar, atlar, kedi, köpek, fok ve balinalardır. Aynı hücreyi aynı anda infekte eden iki virüs arasındaki gen alış-verişi "reassortment" olarak tanımlanır ve bu sayede pandemik virüs oluşumuna yol açmaktadır. HA ve NA yapılarındaki küçük mutasyonlar antijenik kayma (drift) ve büyük mutasyonlar antijenik sapmaya (shift) yol açarak virüsün antijenik özelliğini değiştirir.

## EPİDEMİYOLOJİ

Tarihte oldukça ciddi ve geniş alanda görülen İspanyol gribi veya domuz gribi (H1N1) olarak bilinen 1918-19 pandemilerinin ardından 1957 (Asya gribi; H2N2), 1968 (Hong-Kong gribi; H3N2) ve 1977'de (H1N1) ve 2009 (H1N1) pandemileri farklı boyutlarda görülmüştür (8). 1977'den bu yana A/H1N1 ve A/H3N2 alt tipleri ve influenza B virüsleri yaygın olarak dolaşımda bulunmaktadır. İlk olarak insanlarda 1997'de Hong Kong'da tespit edilen kuş gribi, avian influenza H5N1 virüsüne ait değişmiş bir suş gösterilememiştir ve şuan için insandan insana geçmediği bilinmektedir. Mart 2009'da yeni bir insan-domuz-kuş reassortant H1N1 virüsü Kuzey Amerika'da ortaya çıkmış ve pandemiye yol açmıştır. İşte 2009/2010 pandemisine neden olan bu yeni influenza A/H1N1 virüsünün, bazı genetik bölgeleri domuzların influenza virüslerinden kaynaklandığından, sorumlu olduğu hastalık domuz gribi (Swine flu) olarak tanımlanmıştır. Ancak daha önceki pandemilerde görüldüğü gibi, başlangıçta var olmayan toplumsal bağışıklık, etkenin süratle dolaşıma girmesi ve birçok insanın bu virüs ile teması sonucu oluşmuştur (9). Başlangıçta insanların duyarlı oldukları bu yeni virüs, artık "yeni" olmaktan çıkmış ve sıradan bir mevsimsel grip etkenine dönüşmüştür ve bu tarihten sonra dolaşımda olmaya devam etmiştir. Temmuz 2011'de domuz kökenli H3N2 ile 2009 pandemik H1N1 influenza virüsünün etkileşimi sonucu gelişen, H3N2v olarak anılan, H3N2 varyant influenza enfeksiyonu bildirmiştir ancak insandan insana geçişi henüz gösterilmemiştir. Yeni bir avian influenza A H7N9 virüsünün insan olguları 2013 baharında Çin'de bildirilmiştir.

Bir influenza mevsiminde tipik olarak iki veya üç farklı influenza suşu bulunur. Hangi influenza suşunun o mevsim etkili olacağını belirleyen bir faktör bir önceki sezon çocuklardaki seroproteksiyon oranlarıdır (10). İnfluenza mevsimi genellikle kış aylarındadır ve Kuzey ve Güney Yarımküre için farklı zamanlardır. Ancak tropik bölgelerde tüm yıl boyunca görülebilir. İnfluenza salgını aniden başlar 2-3 haftada pik yapar ve 2-3 ay sürer (11).

## BULAŞ

İnfluenza virüsleri büyük partiküller halinde damlacık yoluyla bulaşır. İnfekte bireylerin solunum yolu salgılarında fazla miktarda bulunur ve öksürme ve hapşırma ile çevreye yayılır ve yakın temasla bulaşır. Virüs solunum yoluyla vücuda girer.

Hastalığın inkübasyon süresi 1-4 gün arasında değişmektedir. Sağlıklı bireylerde viral yayılım hastalık belirtileri başlamadan 24-48 saat önce başlamaktadır ve 4-5 gün sürmektedir. Çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalığı ve immün sistemi baskılanmış olan kişilerde bu süre iki haftadan daha uzun olabilmektedir. Tedavi başlanmış hastalarda bir hafta içinde virüsün temizlendiği gösterilmiştir.

## KLİNİK TABLO

Tipik klinik tablo ani başlayan ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve yorgunluk ile karakterizedir. Beraberinde boğaz ağrısı, kuru öksürük ve burun akıntısı eşlik edebilir. Ancak klinik tablo ateşsiz, soğuk algınlığı benzeri bir solunum yolu enfeksiyonundan solunumsal belirtilerin görülmediği sistemik bir hastalık tablosuna kadar değişkenlik gösterebilir. Özellikle yaşlılarda tipik solunumsal belirtiler olmadan halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, baş dönmesi gibi genel belirtiler varlığında influenza enfeksiyonu görülebilir. Ateş genellikle 38-40°C arası olur. Kusma ve ishal özellikle çocuklarda influenza enfeksiyonunun bir bileşeni olarak görülebilir (12). Yüz kızarıklığı, vücut sıcaklığında artış, orafarenkste kızarıklık sık görülen bulgulardır. Daha çok gençlerde minimal servikal lenfadenopatiler eşlik edebilir. Akciğer muayenesi sıklıkla normaldir. Hastalığın başlangıcında lökosit sayısı normal veya düşüktür ancak ileri dönemde lökositoz görülebilir. Lökosit sayısı > 15.000 hücre/µL olduğunda sekonder bakteri enfeksiyonları düşünülür (6). Komplike olmayan influenza olgularında klinik 2-5 gün içinde düzeler. Ancak bazen bir haftayı aşabilir veya uzun süreli halsizlik, çabuk yorulma haftalarca sürebilir ve bu tabloya "influenza sonrası asteni" denir.

## KOMPLİKASYONLAR

En sık görülen influenza komplikasyonu pnömonidir ancak kas, santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyak tutulumlar da görülebilir. Pnömoni daha çok altta yatan kronik hastalığı olanlarda; primer influenza pnömonisi veya sekonder bakteriyel pnömoni veya her iki şekilde görülebilir. Primer influenza pnömonisi nadir görülür ancak oldukça ağır bir komplikasyondur. Akut influenza enfeksiyonu olan bir hastada semptomlar ağırlaşıyor ve devam ediyorsa primer influenza pnömonisinden şüphe edilmelidir (8). Akciğer grafisinde iki taraflı retiküler veya retikülonodüler opasiteler görülmesi tipiktir (13).

Sekonder bakteriyel pnömoni özellikle 65 yaş ve üzeri bireylerde morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olan önemli bir komplikasyondur. Tipik olarak akut influenza enfeksiyonu belirtileri düzeldikten sonra ateş, öksürük ve pürülan balgam gibi solunum yolu belirtilerinin alevlenmesiyle karakterizedir. Akciğer grafisinde infiltrasyon alanları görülür. İnfluenza sonrası en sık görülen bakteriyel pnömoni etkenleri *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae*'dir (6).

İnfluenza enfeksiyonu sırasında miyalji sık görülür ancak miyozit ve rabdomyoliz daha çok çocuklarda görülen bir komplikasyondur (14). SSS tutulumu ensefalopati, ensefalit, transvers myelit, aseptik menenjit ve Guillian-Barre sendromu şeklinde görülebilir (15). Kardiyak komplikasyonlar arasında geçici elektrokardiyografi değişiklikleri, miyokardit ve perikardit görülebilir. İnfluenza sezonunda miyokard infarktüsü, akut koroner sendrom veya iskemik kalp hastalıklarına bağlı hastane başvurularının belirgin şekilde arttığı görülmektedir (16).

## TANI

Tanı genellikle yukarıda sayılan tipik belirti ve bulguların bulunmasıyla klinik olarak konulur. Kesin tanı için kullanılan yöntemler virüs izolasyonu, viral antijen tespiti, viral nükleik asit saptanması ve antikör yanıtının tespit edilmesidir. Örnek olarak nazal/nazofarengeal aspirat, nazofarengeal sürüntü ve beraberinde boğaz sürüntüsü veya yapılabiliyorsa endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj kullanılır. Antikör yanıtı için serum kullanılır (17).

Gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyon yöntemi (RT-PCR) influenza virüsü tanısı için altın standarttır. Çoklu RT-PCR testleri günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Serolojik testlerle saptanan serumda antikörleri enfeksiyondan sonraki 2. haftada pozitifleşir ve 4-7. haftada pik yapar. Hastalık yönetiminden ziyade sürveyans çalışmaları ve aşı yanıtlarını belirlemek için kullanılır. Günümüzde hızlı antijen testleri de yaygın olarak kullanılmaktadır (17).

## TEDAVİ SEÇENEKLERİ

İnfluenza tedavisinde nöraminidaz inhibitörleri (zanamivir, oseltamivir ve peramivir) ve amantanlar (amantadin ve rimantadin) olmak üzere iki grup ilaç mevcuttur. Nöraminidaz inhibitörleri hem influenza A hem de B'ye, amantanlar ise sadece influenza A'ya karşı etkilidirler ve dirençli suşlarda belirgin artış nedeniyle ABD'de tedavi için sadece seçilmiş durumlarda önerilmektedir.

Hastaneye yatış gerektiren hastalık, ilerleyici, ağır veya komplike hastalık varlığında veya komplikasyon gelişme riski yüksek olan kişilerde 48 saat içinde tedavinin başlanması önerilir (Tablo 1) (18). Ancak 65 yaş altında yüksek risk grubunda olmayan kişilerde özellikle de hastalığın başlamasının üzerinden 48 saatten fazla geçtiyse test veya tedavi başlanması önerilmemektedir. İlk 48 saat içinde başvurularsa tablonun süresini kısaltmak için tedavi başlanabilir.

Antiviral tedavi için ilk tercih nöraminidaz inhibitörüdür (oseltamivir veya zanamivir). Eğer hasta oseltamivir veya zanamivir tolere edemiyorsa intravenöz peramivir kullanılması önerilir ancak henüz ülkemizde bulunmamaktadır (19). Oseltamivir erişkinde on iki saatte bir 75 mg olacak şekilde ağızdan, zanamivir ise on iki saatte bir 10 mg olacak şekilde inhalasyon şeklinde kullanılır. Önerilen tedavi süresi beş gündür ancak immünsüpresif hastalar, ağır hastalarda tedavi süresi daha uzun tutulabilir (18).

Gebelerde oseltamivir ve zanamivir C kategorisindedir ancak sınırlı verilerde gebeliği sırasında bu ilaçları kullanan gebelerde ve doğan bebeklerinde ters etki bildirilmemiştir. Gebelik sırasında annede şüpheli, olası veya doğrulanmış influenza enfeksiyonu varsa kar-zarar oranı göz önüne alınarak gebelere oseltamivir başlanması önerilmektedir (18). Antibiyotik tedavisi sadece pnömoni, otitis media veya sinüzit gibi sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştiğinde önerilmelidir.

İnfluenza şüphesi olan bir hasta ile son 48 saat içerisinde yakın temas öyküsü olan ve komplikasyon gelişme riski yüksek olan kişilere kemoprofilaksi başlanması önerilmektedir. Kemoprofilaksi başlanan hastalarda aşı da yapılmalı ve aşıdan sonra iki hafta süreyle profilaksi dozu devam edilmelidir. Kemoprofilaksi hiçbir zaman aşının yerini almamalıdır. Profilaksi dozu oseltamivir için günde 75 mg, zanamivir için 10 mg şeklindedir (18).

### İnfluenza Aşısı

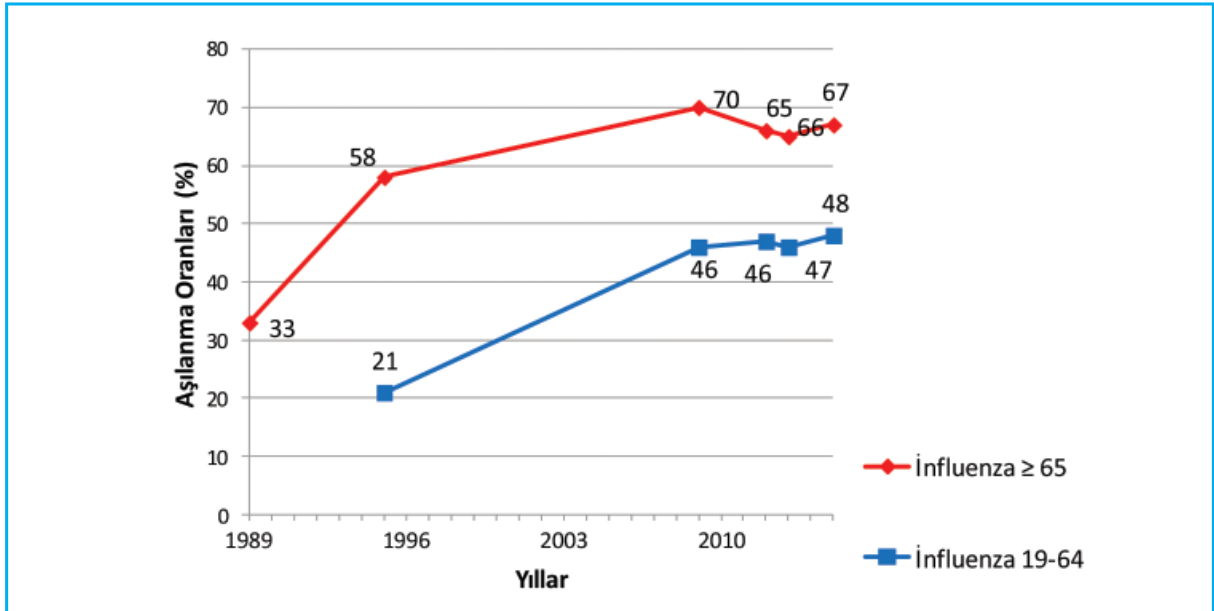
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avrupa Birliği ülkeleri ve Kanada influenza aşısını yaşlılarda ve influenzaya bağlı komplikasyon gelişme riski olan her yaştaki erişkinine önermektedir (Tablo 1). Ancak yaşlılar için verilen yaş her ülke için farklılıklar göstermektedir (50 veya 65 yaş üstü). Risk gruplarının tanımı da farklılıklar göstermektedir (20,21). “ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri/Aşı Uygulamaları Danışma Komitesi (CDC/ACIP)” ve Avusturalya 6 aydan büyük herkese önermektedir (22,23).

DSÖ 2012 yılında öncelikli grupları yeniden tanımlamış ve gebeleri öncelikli hedef grup olarak belirlemiştir. İkincil öncelikli grubu çocuklar (6-59 ay), yaşlılar, kronik medikal durumu olanlar ve sağlık çalışanları olarak belirlemiştir.

İnfluenza inaktif aşısının 65 yaş altındaki sağlıklı bireylerde %60 efektif olduğu, yaşlılarda hospitalizasyonu önlemekte %50-60 ve ölümü engellemede %80 efektif olduğu gösterilmiştir (24). Yapılan birçok çalışma influenza aşısının maliyet tasarrufu sağladığını göstermektedir (25). Aşı etkinliği çalışmaları her yıl yapılmakta ve en son 2012-2013 sezonuna ait verilere göre 6 ay 5 yaş arasında %58, 18-49 yaş arası erişkinlerde %36 ve 50 yaşından büyüklerde %34 olarak saptanmıştır. Aşı aynı zamanda influenza A (H1N1'e karşı, A (H3N2) ve influenza B'ye karşı olduğundan daha etkilidir (26).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, Healthy People 2020 kapsamında influenza aşılama oranı hedefini, erişkinler için %70, sağlık çalışanları için %90 olarak belirlemiştir (27). Avrupa Konseyi influenza aşılama oranı hedefi ise 2014-2015 yılı için %75 olarak belirlenmiştir (28). Aşıların etkili ve maliyet etkin olduğuna dair veriler, artan ilgi, ulusal ve uluslararası otoriteler tarafından sürekli güncellenen kılavuzlar ve koyulan hedeflere rağmen, aşılama oranları halen düşüktür.

ABD'de zaman içerisinde 65 yaş üzeri hastalarda aşılama oranları artmış olup, 65 yaş altı risk altındaki hastalarda aşılama hedeflere ulaşmamıştır. ABD'de 1989 yılında 65 yaş üstünde aşılama oranı %32.9 iken, 2014-2015 sezonunda %66.7 olmuştur. Ancak



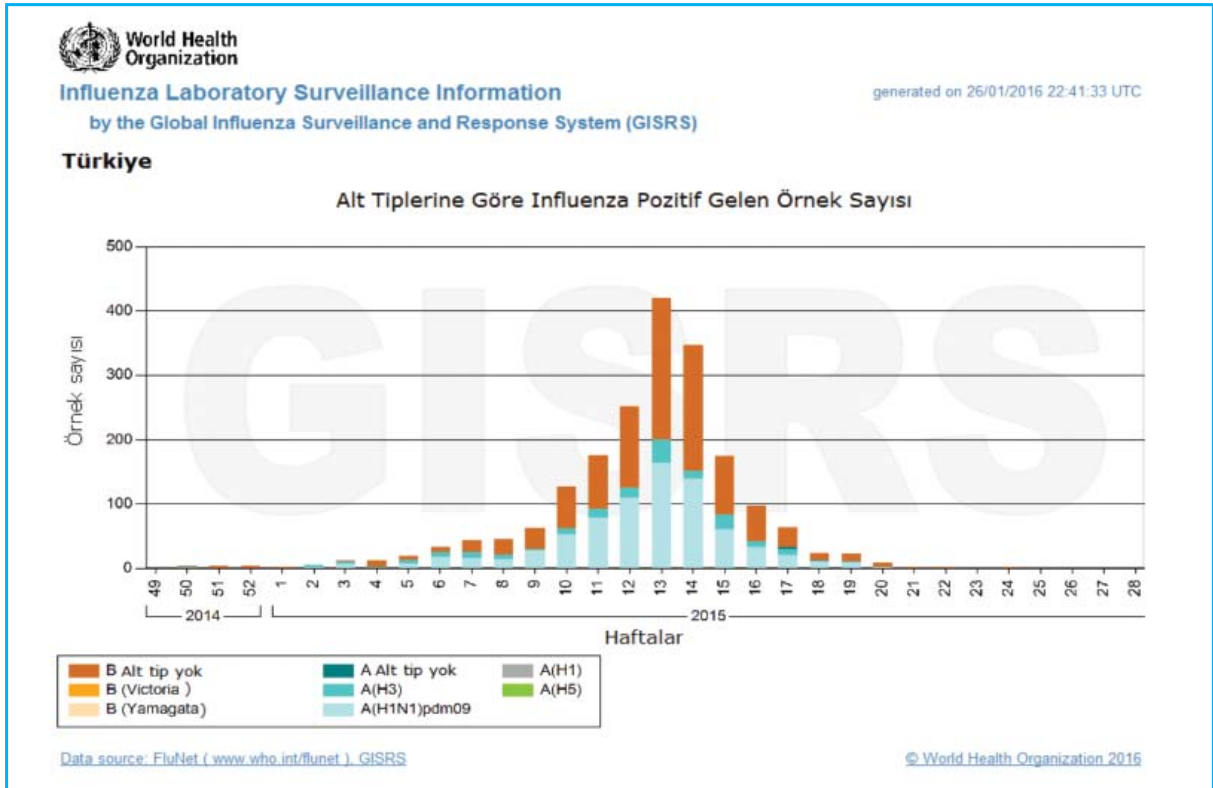
Şekil 1. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllara göre 65 yaş ve üzerinde ve 19-64 yaş arasındaki risk altındaki erişkinlerin aşılama hızları

65 yaş altı riskli popülasyonda 1995'te %20.5 olan aşılama oranı, 2015 yılında % 47.6'ya çıkmıştır (Şekil 1) (29-31). Avrupa'da ise en son verilere göre 65 yaş üstü bireylerde bu oran %44.7 olarak saptanmış, 65 yaş altı riskli bireylerde ise %45.6 olarak saptanmıştır (32). Ülkemizde tüm riskli popülasyonu içeren bir çalışma olmamakla birlikte 2006 yılında, Ege Bölgesi'nde Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği Ege Bölgesi Çalışma Grubunun 12.235 erişkin hasta ile yaptığı bir çalışmada, tüm olgularda aşılama oranı %4.5 olarak saptanmıştır. Altmış beş yaş üzerindeki hastalarda %5.9, KOAH hastalarında %14.9 ve diyabetik hastalarda %9.1 olarak saptanmıştır (33). Ülkemizde yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmaları incelediğimizde 65 yaş üzerindeki hastalarda aşılama oranı %5.9 ile 26.8 arasında değişmekteyken bu oran, KOAH olanlarda %14.9 ile 37 arasında değişmektedir (33-41).

## SÜRVEYANS

DSÖ, 1952 yılından itibaren influenza virüslerini Global influenza Sürveyans Ağı ile izlemektedir. Türkiye bu

ağa 2005 senesinde katılmıştır. İnfluenza sürveyansı ile grip aktivitesi, o sezon etken olan virüslerin özellikleri, dolaşımdaki virüslerle aşı içeriğinin uyumu ve antiviral direnç durumları konusunda önemli bilgiler elde edilmektedir (42). Ülkemizin farklı bölgelerinden nüfus yoğunluğunun yüksek olduğu seçilmiş 17 ilimizde çalışan toplam 180 aile hekimi sürveyansta görev almaktadır. Aile hekimleri başvuruda bulunan "influenza benzeri hastalık" geçiren hasta sayılarını ve bu hastalardan aldıkları numuneleri belirlenmiş olan laboratuvarlara göndermektedirler. Buna sentinel sürveyans denilmektedir. Numuneler Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Viroloji Laboratuvarı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Viroloji Laboratuvarı ve İstanbul Halk Sağlığı Laboratuvarında çalışılmaktadır. Diğer gönüllü hekimler tarafından gönderilen numuneler de çalışılmaktadır ve buna da non-sentinel sürveyans denilmektedir. Bildirilen "influenza benzeri hastalık" sayıları ve numune sonuçları ile Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumunca değerlendirilmeler yapılmaktadır (9,43).



Şekil 2. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Türkiye 2014-2015 grip sezonu özeti (55)

## 2014-2015 SEZONU ÖZETİ

### Avrupa 2014-2015

2014-2015 sezonunda Avrupa'da influenza aktivitesi 2014 yılı 51. haftasında başladı, 2015 yılı 19. haftasına kadar devam etti ve bu tarihten itibaren pozitif çıkan laboratuvar testleri %10'un altına düştü. 2015 yılı 7. haftada pozitiflik oranı en yüksek seviyeye ulaştı (%55). En yüksek seviye zamanı ülkeler arasında farklılıklar gösterdi. Bulgaristan ve Portekiz için 2015 yılının dördüncü diğer santral Avrupa ülkeleri için 5 ve 8. haftalar arasında görüldü (44). Sezon boyunca influenza tip A (H3N2) daha çok görülmekle birlikte (% 51), influenza tip A (H1N1) pdm09 (%14) ve tip B (%30) virüsleri dolaşımdaydı. Son dokuz hafta boyunca influenza B daha sık görüldü. A (H3N2) incelendiğinde antijenik kayma (drift) sebebiyle aşının içeriğindeki alt gruptan, %71 farklılık gösterdiği saptandı (45). Bu sebepten dolayı aşının önceki sezona göre daha az efektif olduğu görüldü. Aşı içeriğindeki A (H1N1) pdm09 ve B komponentleri ise dolaşan alt tiplerle uyumluydu yani bu alt tiplere karşı koruyucu idi. Geçen sezonda 65 yaş üzerinde Avrupa'da görülen tüm sebeplere bağlı artmış mortalite de bu duruma bağlandı (46).

Raporlayan sekiz Avrupa Birliği ülkesi verisine göre 6023 influenzaya bağlı hospitalizasyon görüldü ve bunların yarısından fazlasının yoğun bakım ihtiyacı oldu. Fransa'dan 241, İspanya'da 252 ölüm rapor edildi (44).

### Amerika Birleşik Devletleri 2014-2015

ABD'de Eylül 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında DSÖ ve Ulusal Solunum ve Enterik Virüs Sürveyans Sistemi laboratuvarlarında influenza pozitifliği saptanan örneklerden %83.5'i influenza A, %16.5'i influenza B idi. Alt tipi çalışılan influenza A virüslerinin %99.6'sı influenza A (H3N2), %0.2'si influenza A (H1N1) pdm09 idi. Bunlara ek olarak üç varyant tip (bir H3N2v, iki H1N1v) daha saptandı. 2014 yılı 52. haftada pozitiflik en yüksek seviyeye ulaştı. İnfluenza B aktivitesi sezonun sonlarına doğru daha yoğundu, 2015 yılı 8 ve 20. haftalar arasında aktivitesi en yüksek olan influenza B idi. Bu sezon, antijenik olarak kayan (drifted) influenza A (H3N2) sebebiyle özellikle 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerde ciddi seyretti (4).

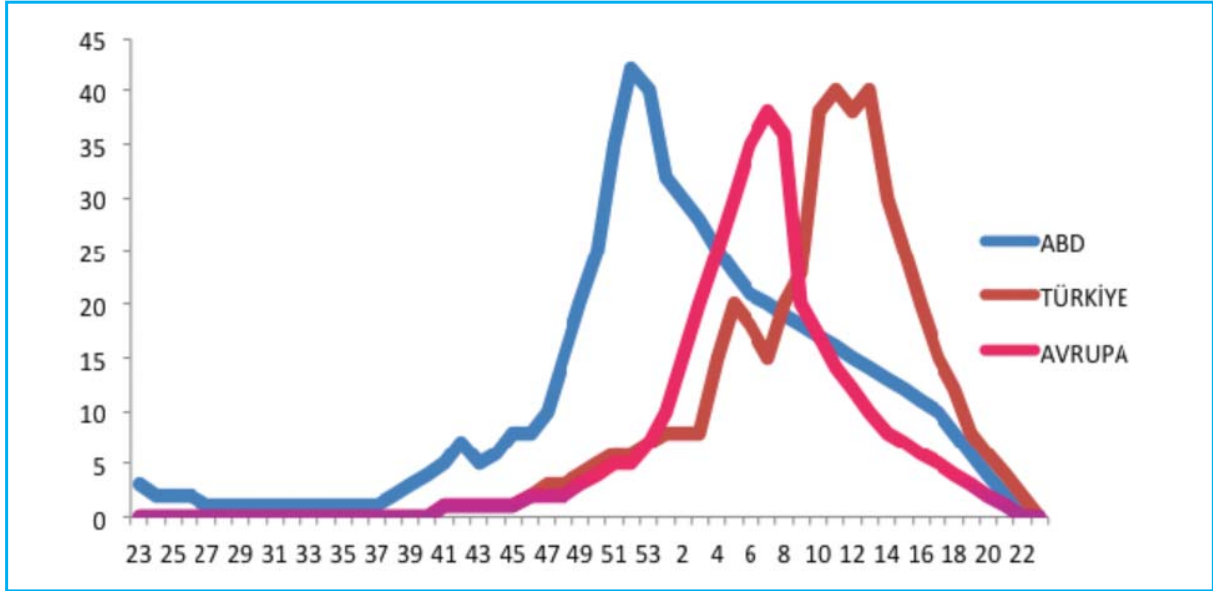
İnfluenza A (H3N2) virüsünün baskın olduğu sezonlarda, diğer virüslerin baskın olduğu sezonlara göre artmış hospitalizasyon ve mortalite görüldüğü bilin-

mektedir. Bu risk özellikle 5 yaş altı çocuklar ve 65 yaş üstü erişkinlerde belirgindir. Bu sezonda 2012-2013 sezonuna benzemektedir ancak 65 yaş ve üzeri bireylerde toplam hastaneye yatış bu sezonda daha fazla görülmüştür. Bu değer 2005'te sürveyans başladığından bu yana tespit edilen en yüksek değerdir (47,48). Pnömoni ve influenzaya bağlı ölümler de yine en çok bu yaşta saptandı (4). Aşı etkinliğine baktığımızda; aşı, influenza A (H3N2)'ya bağlı doktor vizitlerini önlemede %18, influenza B (Yamagata)'ye bağlı vizitleri engellemede %45 etkili idi (49). Antijenik kayma gösteren influenza A (H3N2) virüslerinin çoğunun 2015 Güney Yarımküre aşısı için seçilen virüsle antijenik olarak aynı olduğu saptandı (50).

### Türkiye 2014-2015

2014-2015 grip sezonunda İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarında sentinel ve nonsentinel olarak toplam 2068 örneğin (%31.2)'sı influenza virüsleri açısından pozitif bulunmuştur. Sentinel sürveyans kapsamında incelenen 650 örneğin 289 (%44.4)'unda influenza pozitifliği saptanmıştır. İnfluenza pozitif örneklerin 88 (%30.4)'i influenza A (H1N1) pdm09, 27 (%9.3)'si influenza A H3N2, 174 (%60.2)'ü influenza B olarak belirlenmiştir. Örnekleri incelenen nonsentinel olgulardan 43'ü ölümlerle sonuçlanmıştır. Bu olgulara ait örneklerin 16'sı influenza A (H1N1) pdm09, 7'si influenza B ve 3'ü influenza A H3N2 olmak üzere toplam 26 influenza pozitifliği saptanmıştır. Sentinel örneklerdeki influenza virüslerinin haftalara göre dağılımı analiz edildiğinde; influenza A (H1N1) pdm09, 2. haftadan 18. haftaya kadar varlığını sürdürürken en fazla 10 ve 11. haftalarda saptanmıştır. İnfluenza B ise bir hafta (3. hafta) sonra başlamasına rağmen pozitifliği daha uzun sürmüştür. Bu kapsamda 2014-2015 grip sezonunda ilk influenza pozitifliği 2. haftada influenza A (H1N1) pdm09 olarak saptanmıştır. Son influenza pozitifliği ise 24. haftada influenza B/Yamagata olarak belirlenmiştir. Söz konusu tarihler Türkiye'de grip sezonunun iklim değişimlerine bağlı olarak daha geç tarihlere kaydığını göstermektedir (Şekil 3). Bu verilere göre 2014-2015 grip sezonunda baskın olan suşun influenza B/Yamagata olduğu görülmektedir. Dolaşımda bulunan suşlar aşı içeriği ile uyumlu olarak saptanmıştır (9).

2014- 2015 sezonu Avrupa, ABD ve Türkiye influenza aktivitesi Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3. Amerika, Avrupa ve Türkiye için 2014- 2015 influenza aktivitesi (9).

### SON DURUM 2015-2016 SEZONU ERKEN VERİLER

#### Avrupa 2015-2016

Bu sezona bakacak olursak DSÖ şuan kadar en son 2. haftanın sonuçlarını açıklamıştır ve veriler influenza A (H1N1) pdm09'un daha yoğunlukta olduğunu ve aktivitenin giderek arttığını göstermektedir. İkinci hafta itibariyle saptanan virüslerin %77'si tip A, %23'ü tip B olarak saptanmıştır. Tip A'ların çoğunluğu A (H1N1) pdm09, Tip B'lerin çoğunluğu B/Victoria'dır. Ciddi akut solunum yolu infeksiyonlarındaki (SARI) artış özellikle 15-64 yaşlar arasında influenza A (H1N1) pdm09'un daha fazla görülmesine bağlanmaktadır. İnfluenza A (H1N1) pdm09'un genç ve sağlıklı erişkinlerde, influenza A (H3N2)'dan daha çok ciddi hastalık ve ölüme yol açtığı bilinmektedir. 2015 yılı 52. haftadan itibaren doğu Avrupa ülkeleri influenza A (H1N1) pdm09'a bağlı ciddi akut solunum yolu infeksiyon sayısında artış raporlamışlardır. Buna benzer şekilde Batı Avrupa ülkelerinde raporlanan hastane ve yoğun bakım yatışlarının 158'inde influenza A (H1N1) pdm09 saptanmıştır (51).

#### Amerika Birleşik Devletleri 2015-2016

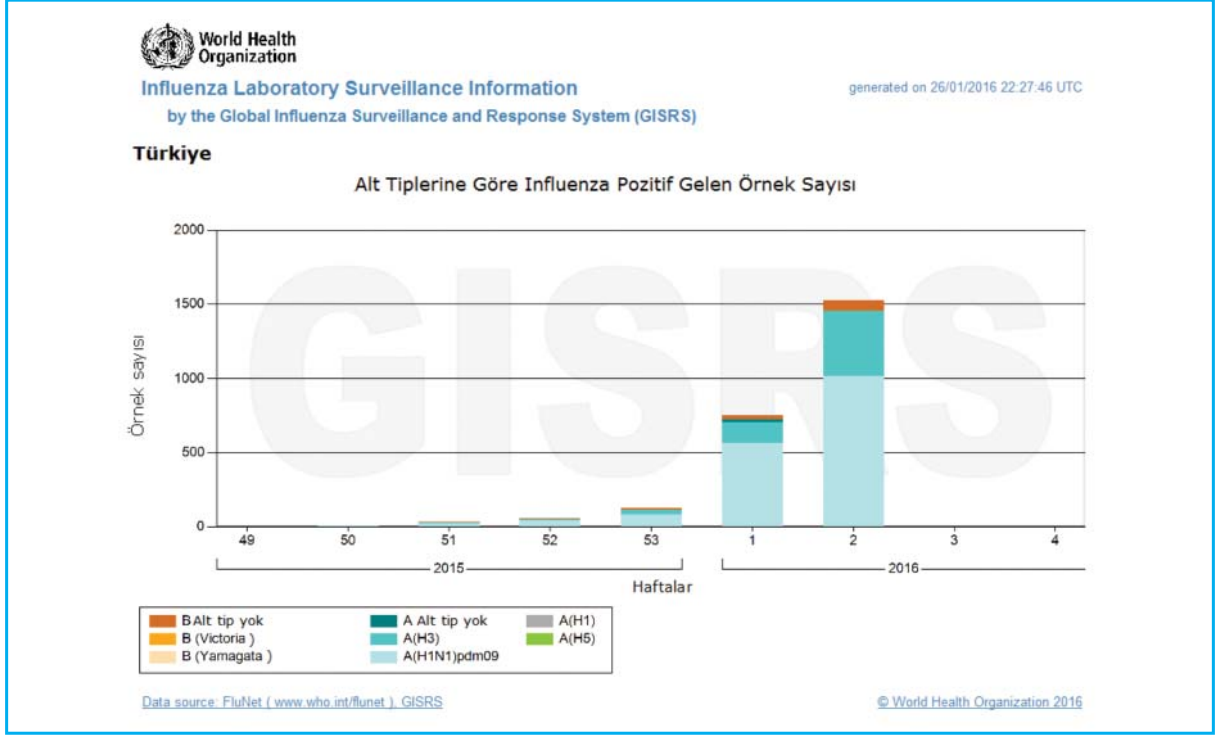
ABD için şuan aktivite düşüktür ve 40. haftadan itibaren bakılan örneklerde toplam %1.9 oranında pozitiflik vardır. İkinci hafta verisinde %4.9 pozitiflik saptanmıştır. Şuan kadar pozitiflik saptananların %61.6'sı

influenza A, %38.4'ü influenza B'dir. ABD'de şuan için A (H1N1) pdm09 daha baskın olmakla birlikte, mortalitede ve hastaneye yatışlarda diğer sezonlara göre farklılık görülmemektedir (52).

#### Türkiye 2015-2016

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre, ülkemizde 2015 yılı 49. haftada çalışılan sentinel numunelerdeki influenza pozitiflik oranı %1.3 olup, çalışılan 75 sentinel numunenin 1'inde influenza A (H1N1) pdm09 virüsü tespit edilmiştir (53). 50. haftada çalışılan sentinel influenza benzeri hastalık (İBH) sürveyans numunelerindeki pozitiflik oranı %6'ya ve 51. haftada ise %25'e yükselerek aktivite artmıştır. 52. haftada %35 ve en son 53. haftada %38 olup yükselme trendi devam etmektedir. Bu aktivite mevsimsel olarak olağan düzeyde olup, sezon başından raporlanmış olan 2. haftaya kadar çalışılan 1072 örneğin %12'sinde influenza pozitif saptanmış olup, bunlardan alt tipleri çalışılanlardan %62.3 (n: 73)'ünün influenza A (H1N1) pdm09, %33.3 (n: 39)'ünün influenza A (H3N2) ve %4.3 (n: 5)'ünün influenza B olduğu raporlanmıştır (54). DSÖ sürveyans sistemindeki verilere göre 2016 yılı 1. haftada 570 influenza A (H1N1) pdm09 ve 141 influenza A (H3N2), 2. haftada ise 1020 influenza A (H1N1) pdm09, 436 influenza A (H3N2) ve 70 influenza B/Yamagata raporlanmıştır (Şekil 4) (55).





Şekil 4. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Türkiye 2015-2016 grip sezonu (55).

## KAYNAKLAR

1. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/ Centers for Disease Control*. 2013; 62(RR-07): 1-43.
2. Estimates of deaths associated with seasonal influenza-United States, 1976-2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2010; 59: 1057-62.
3. WHO. Influenza fact sheet. Available from: [www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs211/en).
4. Appiah GD, Blanton L, D'Mello T, Kniss K, Smith S, Mustaquim D, et al. Influenza activity - United States, 2014-15 season and composition of the 2015-16 influenza vaccine. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2015; 64: 583-90.
5. Ciblak MA. Influenza vaccination in Turkey: prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. *Vaccine* 2013; 31: 518-23.
6. Jj T. Influenza (Including Avian Influenza and Swine Influenza). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 2014. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:2000-24.
7. Murray PR RK, Pfaller MA. *Orthomyxoviruses* 2013: 524-32.
8. Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, Barnes MW, Liu C, Finland M. Asian influenza A in Boston, 1957-1958. I. Observations in thirty-two influenza-associated fatal cases. *AMA Archives of Internal Medicine* 1959; 103: 515-31.
9. Hülya Akan SM. 2015/2016 Grip Sezonu. *Grip Platformu Bülteni* 2016; 1.
10. Su WJ, Shao PL, Liu MT, Liu DP, Huang KC, Chang LY, et al. Low seroprotection against preseasonal influenza local strains in children might predict the upcoming epidemic influenza strains. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010; 51: 171-6.
11. Monto AS, Kioumeh F. The Tecumseh Study of Respiratory Illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 553-63.
12. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014; 58: 214-24.

13. Kim MJ, Latham AG, Krug RM. Human influenza viruses activate an interferon-independent transcription of cellular antiviral genes: outcome with influenza A virus is unique. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002; 99: 10096-101.
14. Dell KM, Schulman SL. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a child with influenza A infection. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 363-5.
15. Goenka A, Michael BD, Ledger E, Hart IJ, Absoud M, Chow G, et al. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014; 58: 775-84.
16. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis* 2012; 206: 1652-9.
17. Rodrigo C, Mendez M. Clinical and laboratory diagnosis of influenza. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 29-33.
18. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza--recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/ Centers for Disease Control*. 2011; 60: 1-24.
19. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729-37.
20. Kanitz EE, Wu LA, Giambi C, Strikas RA, Levy-Bruhl D, Stefanoff P, et al. Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine* 2012; 30: 5222-8.
21. Canadian Immunization Guide, Recommended Immunization for Adults. Public Health Agency of Canada; 2013 [updated August 2013]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-02-eng.php#a3>.
22. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older--United States, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015; 64: 91-2.
23. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, Bridges CB, Kim DK, Pilishvili T, et al. Vaccination coverage among adults, excluding influenza vaccination - United States, 2013. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015; 64: 95-102.
24. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Washington D.C. : Public Health Foundation. Accessed date: 21 January 2016. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html#vaccine>
25. Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, Meltzer MI, Widdowson MA. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally-a review. *Vaccine* 2013; 31: 5339-48.
26. Cowling BJ, Feng S, Finelli L, Steffens A, Fowlkes A. Assessment of influenza vaccine effectiveness in a sentinel surveillance network 2010-13, United States. *Vaccine* 2016; 34: 61-6.
27. Health People 2020. Accessed date: 20 August 2015; Available from: <http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases/objectives>.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe-Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2012-13 influenza season. Stockholm: ECDC; 2015.
29. Influenza and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged > or = 65 years--United States, 1973-1993. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1995; 44: 506-7, 13-5.
30. Singleton JA, Greby SM, Wooten KG, Walker FJ, Strikas R. Influenza, pneumococcal, and tetanus toxoid vaccination of adults--United States, 1993-7. *MMWR CDC Surveill Summ* 2000; 49: 39-62.
31. National Immunization Survey-Flu (NIS-Flu) and Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). Flu Vaccination Coverage, United States, 2014-15 Influenza Season. Accessed date: November 2015 Available at: <http://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-1415estimates.htm>.
32. Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, Reed ME. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics* 1976; 57: 255-8.
33. Kadir Biberoglu SB, Özbakkaloğlu M, Bilgir O, Aslan L, Bolaman Z, Yüksel B, et al. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği Ege Çalışma Grubu. <http://www.tihudorgtr/main/content?ref=2&child=179>. 2006.
34. Yasemin Zeybek İT, Boyacıoğlu S. Altmış Beş Yaş Ve Üzeri Erişkinlerde Aşılama Durumu. *Türk Geriatri Dergisi* 2004; 7: 152-4.
35. Akman M, Uzuner A, Çiççili S, Dilara UÇ, Güzel S, Dikmen İ. Altmış beş yaş üstü erişkinlerde aşılama durumu ve bilgi düzeyleri. *Turkish Family Physician* 2014; 5: 19-23.
36. Akman H, Huseyin PH, Yalcin AN. Status of influenza vaccination in patients presenting to two neighborhood primary health care clinics in Antalya. *Infez Med* 2008; 16: 74-9.
37. Duygu Özol BÖ. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında grip aşılama oranı. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2005; 6: 133-6.

38. Bülbül YÖF, Gülsoy A, Özlü T. Doğu Karadeniz Bölgesinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı: Hastalık özellikleri ve influenza-pnömonokok aşılama sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30: 24-9.
39. Savaş Özsu EU, Arslan Y, Maden E, Hayati Bilgiç. KOAH hastalarında influenza ve pnömokok aşılama sıklığı. *Solunum* 2011; 13: 21-5.
40. Nazire Uçar SA, Yıldız M, Şipit T. KOAH'lı olgularda influenza ve pnömokok aşısı olma sıklığı. *Solunum Hastalıkları* 2015; 25: 1-4.
41. Akoğlu L, Çelik Başaran F, Özsoz A, Öngel K. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında aşılama oranlarını etkileyen faktörler. *Smyrna Tıp Dergisi* 2013: 18-27.
42. Dünya Sağlık Örgütü. Influenza. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Available from: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/).
43. Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu, 20. Hafta, Mayıs 2015, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Available from: [http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/bulasici\\_hastaliklar\\_db/dokumanlar/grip/influenza\\_raporu\\_20\\_hafta.pdf](http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/bulasici_hastaliklar_db/dokumanlar/grip/influenza_raporu_20_hafta.pdf)
44. [http://ecdc.europa.eu/en/press/news/\\_layouts/forms/News\\_DispatchForm.aspx?ID=1231&List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568](http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?ID=1231&List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568)
45. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Flu News Europe, Joint ECDC-WHO weekly influenza update, week 20/2015.
46. Molbak K, Espenhain L, Nielsen J, Tersago K, Bossuyt N, Denissov G, et al. Excess mortality among the elderly in European countries, December 2014 to February 2015. *Euro Surveill* 2015; 20.
47. CDC. Health advisory regarding the potential for circulation of drifted influenza A (H3N2) viruses. Available from: <http://emergency.cdc.gov/HAN/han00374.asp>
48. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292:1333-40.
49. CDC. CDC presents updated estimates of flu vaccine effectiveness for the 2014-2015 season. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/news/updated-vaccine-effectiveness-2014-15.htm>.
50. Rolfes M, Blanton L, Brammer L, Smith S, Mustaqim D, Steffens C, et al. Update: influenza activity - United States, September 28- December 6, 2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2014; 63: 1189-94.
51. Flu News Europe, Joint ECDC-WHO/Europe weekly influenza update. Week 02/2016 (11-17 January 2016). Available from: <https://flunewseurope.org/>
52. Center for Disease Control and Prevention, 2015-2016 Influenza Season Week 2 ending January 16, 2016 [database on the Internet]. Available from: [http://www.cdc.gov/flu/weekly/pdf/External\\_F1602.pdf](http://www.cdc.gov/flu/weekly/pdf/External_F1602.pdf).
53. Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu, 49. Hafta (30 Kasım-6 Aralık 2015), Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Available from: [http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/bulasici\\_hastaliklar\\_db/dokumanlar/grip/influenza\\_Raporu\\_49\\_Hafta.pdf](http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/bulasici_hastaliklar_db/dokumanlar/grip/influenza_Raporu_49_Hafta.pdf).
54. Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu, 53. Hafta (28 Aralık 2015-03 Ocak 2016), Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Erişim Tarihi: [http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/bulasici\\_hastaliklar\\_db/dokumanlar/grip/influenza\\_Raporu\\_53\\_Hafta.pdf](http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/bulasici_hastaliklar_db/dokumanlar/grip/influenza_Raporu_53_Hafta.pdf).
55. WHO, Influenza Laboratory Surveillance Information by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Available from: <http://gamapserver.who.int/gareports/Default.aspx?ReportNo=7>.