



Grip ve Ötesi: Erişkinde İnfluenza Enfeksiyonlarının Yükü ve İnfluenza Aşılması ile Kazanımlar

Flu and Beyond: The Burden of Adult Influenza Infections and Benefits from Influenza Vaccination

Naz ÇAKIR^(iD), Mine DURUSU TANRIÖVER^(iD)

Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Çakır N, Durusu Tanrıöver M. Grip ve ötesi: Erişkinde influenza enfeksiyonlarının yükü ve influenza aşılması ile kazanımlar. FLORA 2022;27(3):353-62.

ÖZ

İnfluenza virüsü, her yıl milyonlarca insanı etkilemekte, muhtemelen rapor edilenin çok üzerinde ölüm ve hastaneye yatış ile sonuçlanmaktadır. Grip, influenza A veya B virüsleri tarafından oluşturulan, çoğunlukla bir-iki hafta içinde kendini sınırlayan ancak erişkinlerde ölümcül veya uzun dönem komplikasyonlara da yol açabilen akut bir solunum yolu enfeksiyonudur. Özellikle 65 yaş üzeri erişkinler, çocuklar, gebeler, sağlık çalışanları ve komorbiditeleri bulunanlar (veya eşlik eden risk faktörleri olan bireyler) influenza enfeksiyonu ve komplikasyonları açısından ciddi risk altındadır. İnfluenza enfeksiyonu hem birey hem toplum hem de sağlık sistemi üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır. İnfluenza enfeksiyonu aşı ile önenebilir bir hastalık olup; risk grupları öncelikli olmak üzere, kontraendikasyonu olmayan her erişkine önerilmektedir. İnfluenza aşılması gripi önlemenin ötesinde ciddi hastalıktan, yoğun bakım yatışından, komplikasyonlardan, ölümden ve uzun süreli işlevsel kayıplardan korumakta etkilidir. Bu halk sağlığı etkisi yapılan çalışmalar ve gerçek yaşam verileriyle kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza; İnfluenza aşısı; Erişkin aşılması; Hastalık yükü

ABSTRACT

Flu and Beyond: The Burden of Adult Influenza Infections and Benefits from Influenza Vaccination

Naz ÇAKIR, Mine DURUSU TANRIÖVER

Hacettepe University Vaccine Institute, Ankara, Türkiye

Influenza virus infects millions of people each year, possibly resulting in far more deaths and hospitalizations than reported. It is an acute respiratory tract infection caused by influenza A or B viruses, which recovers within one to two weeks in general, however can lead to fatal or long-term complications in adults. In particular, adults over the age of 65, children, pregnant women, healthcare professionals and those with comorbidities (or individuals having risk factors) are at serious risk for influenza infection and complications. Influenza infection creates a serious burden on individuals, society and health system. Influenza is a vaccine preventable disease; vaccination is recommended for every adult without contraindications, especially for those named under risk groups. It has been proven by studies that influenza vaccination is effective in protecting people from serious illness, intensive care hospitalization, complications, death and long-term sequela, as well as preventing the flu. Above mentioned public health effects have also been proved by studies and real world data.

Key Words: Influenza; Influenza vaccine; Adult vaccination; Burden of disease

Geliş Tarihi/Received: 30/01/2022 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 03/03/2022

©Telif Hakkı 2022 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 12.09.2022

GİRİŞ

Grip, influenza A veya B virüsleri tarafından oluşturulan, çoğunlukla bir-iki hafta içinde kendini sınırlayan ancak erişkinlerde ölümcül veya uzun dönem komplikasyonlara da yol açabilen akut bir solunum yolu enfeksiyonudur. Tipik olarak kış aylarında kuzey yarım kürede, yaz aylarında ise güney yarım kürede epidemiler yaparak seyrederek. Tropik bölgelerde ise tüm yıl boyunca influenza virüsü dolaşımında olabilir. Okullar, bakımevleri, huzurevleri gibi yerlerde influenza virüsü hızla yayılır. Özellikle son yıllarda, hava yolu ulaşımının çok yaygın ve hızlı bir şekilde artması ile influenza virüsünün küresel yayılımı artmıştır. İnfluenza A'nın halen dolaşımında olan iki alt tipi A (H1N1) ve A (H3N2)'dir. İnfluenza A H1N1 2009 pandemisi sonrasında A (H1N1) pdm09 olarak da adlandırılmaktadır. İnfluenza B virüsleri ise alt tiplere göre değil, soylara göre sınıflandırılır. Şu anda dolaşımında olan influenza tip B virüsleri B/Yamagata ve B/Victoria'dır. Sadece influenza A virüslerinin pandemilere neden olduğu bilinmektedir^[1]. Yakın geçmişte 1918, 1957, 1968, 1977 ve son olarak da 2009 pandemileri dünya üzerinde milyonlarca kişinin gripten etkilenmesine ve ölümlere yol açmıştır. Ocak 2020 itibari ile tüm dünyada etkisini göstermeye başlayan SARS-CoV-2 pandemisi için alınan önlemler grip vakalarının da büyük ölçüde azalmasına katkı sağlamıştır^[2]. Bunun yanında 2019-2020 yılı ve 2020-2021 yılları arasındaki karşılaştırma pandeminin grip tanısı koymadaki ve sürveyans faaliyetleri üzerindeki olumsuz etkilerini de göstermektedir^[3]. Ülkemizde ve dünyadaki sürveyans raporları incelendiğinde Aralık 2021 itibari A (H3N2) baskın olmak üzere influenza kaynaklı vakalar ve hastaneye yatışlar görülmeye başlanmıştır^[4].

İnfluenza virüsü, her yıl milyonlarca insanı etkilemekte, muhtemelen rapor edilenin çok üzerinde ölüm ve hastaneye yatış ile sonuçlanmaktadır^[5]. Özellikle 65 yaş üzeri erişkinler, çocuklar, gebeler, sağlık çalışanları ve komorbiditeleri bulunanlar (veya eşlik eden risk faktörleri olan bireyler) influenza enfeksiyonu ve komplikasyonları açısından ciddi risk altındadır^[2]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya çapında her yıl üç-beş milyon arasında ciddi grip vakası ve 290.000-650.000 arasında grip kaynaklı ölüm bildirilmektedir^[1]. Mortalitenin ötesinde erişkin po-

pülasyonda yol açtığı işlevsel kayıplar ve maluliyet, iş gücü kaybı (çoğu zaman birçok çalışan eş zamanlı olarak da hastalanabilir), ekonomik kayıplar ve sağlık hizmet kapasitesinin yetersiz kalması nedeniyle influenza enfeksiyonları ciddi anlamda bir toplum sağlığı sorunudur.

İnfluenza Enfeksiyonlarının Yükünün Ortaya Konmasında Sürveyansın Önemi

İnfluenza sürveyansının amacı, grip sezonunun başlangıç ve bitiş zamanı ile dolaşımdaki virüs suşlarını tespit etmek, mevsimsel grip için üretilen aşılarla kullanılacak olan virüs tiplerini belirlemek, influenza sezonu dışında ortaya çıkan beklenmedik influenza vakalarını ya da salgınlarını önceden saptamak ve yıl boyunca hastalığın seyrini takip etmektir. Dünya Sağlık Örgütü, 1952 yılından itibaren Global İnfluenza Sürveyans ve Yanıt Sistemi (GISRS) ile üye ülkelerden aldığı verileri takip etmekte ve bu sayede mevsimsel, zoonotik ya da pandemik influenzaya karşı hazırlıklı olmayı, influenza epidemiyolojisini ve hastalığı global ölçekte takip etmeyi ve yeni gelişebilecek solunum yolu patojenlerine karşı tetikte olmayı amaçlamaktadır^[6]. Flunet ise 1997'den bu yana DSÖ tarafından takip edilen, dolaşımdaki influenza alt tiplerini ve virüsün hareketliliğini küresel ölçekte yorumlamaya ortam sağlayan epidemiyolojik verileri işleyerek tablo ve grafiklerle sunar^[7].

Ülkemizde 2004 yılında yayımlanan Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Yönergesi ile influenza sürveyansı başlamış olup, sentinel ve non-sentinel olarak iki şekilde yürütülmektedir. Non-sentinel influenza sürveyansında, Türkiye genelinde belirlenen merkezler dışındaki sağlık kuruluşlarından bildirilen vaka tanımına uygun hastaların veri ve numuneleri dahil edilmektedir. Sentinel influenza sürveyansı ise belirlenmiş merkezlerden rutin olarak vaka tanımına uygun numuneler üzerinden sistematik veri toplanması ile gerçekleştirilmektedir^[4]. Dünyaya paralel olarak ülkemizde de sentinel sürveyans, 'Sentinel İnfluenza Benzeri Hastalık Sürveyansı' biçiminde 2005 yılından bu yana aile hekimleri vasıtasıyla sürdürülmektedir. Ağır/siddetli influenza vakalarının takip edilmesi, influenza nedeniyle hastaneye yatan ağır vakaların risk faktörleri ile ilgili bilgilerin toplanması amacıyla Aralık 2015 tarihinden itibaren 'Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları (SARI) Sürveyansı' uy-

gulanmaya başlanmıştır. Farklı bölgelerden seçilmiş altı ildeki hastanelere yatışı yapılan ve belirlenen vaka tanımına uyan hastalardan alınan örnekler SARI sürveyansının temelini oluşturmaktadır^[4].

Moleküler testlerin ve biyoinformatik analiz yöntemlerinin hızlı bir şekilde gelişmesi ve yaygın olarak ulaşılabilir hale gelmesi ile 'genomik sürveyans' kavramı hayatımıza girmiştir. GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data), 2008 yılında, kuş gribi olarak da bilinen salgın sonrasında influenza A'nın H5N1 tipi hakkında yeterli bilgiye sahip olunamadığı savıyla oluşturulmuştur^[8]. Amacı, influenza virüslerinin genomik verilerini tek bir platformda toplayarak veri havuzuna katkı sağlamak olan bu platformu birçok diğeri izlemiştir ve influenza virüsleri için kurulmuş olan alt yapı COVID-19 pandemisi ile beraber büyük bir hızla SARS-CoV-2'nin genomik evrimini ve yayılımını izlemek için uyarlanmıştır^[8].

Son yıllarda sürveyans sistemleri temel viral epidemiyolojinin yanında hem ağır influenza vakalarının klinik özelliklerini hem de asıdan kaçan susların özelliklerini incelemeyi hedefleyen hastane temelli bölgesel ya da küresel sürveyans ağı ile zenginleşmiştir. Türkiye'nin de 2012-13 sezonundan itibaren dahil olduğu Global Influenza Hastane Sürveyans Ağı (GIHSN) kapsamında belirlenen merkezlere 48-72 saat içerisinde influenza benzeri hastalık semptomları ile başvuran ve hastanede yatış gerektiren hastalar aktif bir sürveyans metodolojisi ile izlenmekte, solunum yolu örneklerinden influenza ve olanaklar dahilinde diğeri solunum yolu viral patojenleri de moleküler yöntemler ile saptanmaktadır^[9]. Hastaların risk faktörlerinin kaydedilmesi ve klinik seyirlerinin izlenmesi ile influenza infeksiyonlarının tüm yaş aralığındaki etkileri belirlenmekte; akut infeksiyon ile ilişkili ciddi hastalık, yoğun bakım ihtiyacı, hastanede kalış süresi, kırılgnlıktaki artış ve mortalite gibi sonlanım noktaları ve bunların hastaların risk faktörleri ile ilişkileri incelenmektedir^[10]. Global Influenza Hastane Sürveyans Ağı, 2019-20 sezonundan itibaren tüm genom sekanslama verisinin de dahil edilmesiyle beraber genomik verileri epidemiyolojik ve klinik veriler ile beraber analiz etmeyi başaran bir küresel sürveyans ağı haline gelmiştir ve influenza sürveyansının geleceğinin nasıl şekillenmesi gerektiğine dair işlevsel bir örnek oluşturmaktadır^[9].

Erişkinde İnfluenza İnfeksiyonlarının Yüğü

Hastalık yüğü, evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı olmayan genel bir terimdir ve kötü sağlıktan kaynaklanan insani ve ekonomik yüğü ifade eder. Yıllar boyunca akut infeksiyon hastalıklarının yüğü insidans ve mortalite oranı verileri ile ölçülmüştür. Oysaki, dünyanın değışen demografik yapısı, yaşlı ve çoklu morbiditeli toplumun giderek artan oranı, hastaliksız yaşam ve kırılgnlık kavramlarının gündemimize girmesi ve sağlık sistemlerinin krizlere uyum sağlama ve sürdürülebilirliği ile ilgili endişeler infeksiyon hastalıklarının etkilerine bakış açımızı değışirmiştir^[11]. Günümüzde, influenza infeksiyonunun akut grip hastalığının çok ötesinde etkileri olduğunu söylemek için elimizde birçok kanıt vardır. Hastalık insidansı ve mortalite açısından en yüksek toplam etkiye sahip olan influenza infeksiyonlarının bunların ötesindeki yüğü aşağıdaki başlıklar altında tartışılabilir^[11]:

- Morbidite ve komplikasyonlar
- İşlevsel kayıplar, engellilik, hayat kalitesinde azalma
- Antimikrobiyal direnc
- Mikro ve makro-ekonomik kayıplar
- İş gücü kaybı
- Sağlık sisteminin kapasitesinin kullanılması

Yaş alma sürecinde ortaya çıkan immün yaşlanma ile kırılgnlık arasındaki ilişki yakın zamanda yoğun bir akademik ilgi görmüştür. COVID-19 pandemisi ile birlikte sağlıklı yaşlanmanın önemi ve infeksiyonların (influenza, pnömokok, varicella zoster gibi) kırılgnlık gelişimi üzerindeki rolü kanıtlanmıştır. İnfeksiyonlar ile fiziksel ve bilişsel işlev bozukluklarının arasındaki güçlü ilişki kanıtlanmış, kırılgnlığın özellikle ileri yaşlarda immün sistem hasarı ve immün körleşmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir^[12]. İnfluenza ilişkili ciddi hastalık, immün yaşlanma ve kırılgnlık birbirleri ile etkileşimdedir. Yaşlı ve kırılgn bireyler influenza infeksiyonu ve komplikasyonları açısından çok daha büyük bir risk altındadır. Bu bireylerde grip çok daha ağır ilerler ve ölüm riski yüksektir. GlaMOR projesinde, doğrudan influenza ilişkili solunum yolu infeksiyonlarının küresel olarak yılda 389.000 (294.000-518.000) ölüme yol açtığı, ölümlerin %67'sini

65 yaş ve üzeri hastaların oluşturduğu ve sağlık sistemine erişimin kısıtlı olduğu ülkelerde hastalık yükünün daha da ağır olduğu hesaplanmıştır^[13]. Ankara'da GIHSN projesi kapsamında 2015-2016 yılları arasında yürütülmüş olan çalışmada, influenza benzeri hastalık nedeniyle hastaneye yatış gerektiren vakalardan 65 yaş ve üzerindekiilerin yaklaşık yarısı (%47.7) yoğun bakım servislerine alınmış olup, yaklaşık üçte birinde (%34.4) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş, yaklaşık dörtte biri ise (%25.6) ölümlle sonuçlanmıştır^[14]. Öte yandan kırılğan yaşlılar, gribi atlatsalar bile fiziksel ve bilişsel işlevlerinde bir daha geri dönüşü olmayan ciddi kayıplar yaşayarak tamamen bağımlı ve bakıma muhtaç hale gelebilirler^[15]. Kanada'da yapılan bir çalışmada influenza kaynaklı ölümlerin ve hastaneye yatışların %90'undan fazlası 65 yaş ve üzeri erişkinlerden oluşmakta olup, akut atağı atlatabilmiş olanların yaklaşık yarısı iyileşme süresinin iki haftadan fazla sürdüğünü ve %20'si iyileşme sürecinde çok düşkünleştiklerini bildirmişlerdir. Bu nedenle, influenza infeksiyonlarının yaşlı ve kırılğan bireylerdeki etkisi akut infeksiyonun ve mortalitenin çok daha ötesinde bireysel ve toplumsal yüke sahiptir^[16].

Diabetes mellitus hem birey hem de sağlık sistemi üzerinde pek çok olumsuz etkisi ve ciddi bir hastalık yükü olan çağımızın metabolik pandemisidir. Diyabetik hastalarda hipergliseminin immün yolaklar üzerindeki baskılayıcı etkileri başta olmak üzere değişik patofizyolojik mekanizmalarla her türlü infeksiyona karşı yatkınlık artmıştır. Aynı zamanda diyabete eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar gibi risk faktörlerine ve dejeneratif değişikliklere bağılı olarak akciğer parankimi ve fonksiyonları da etkilenir^[17]. 2009 H1N1 pandemisi ile birlikte ise obezite ilk kez grip geçiren kişilerde hastalığın daha ciddi ve ölümcül seyretmesine yol açan bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Obezite hem tek başına hem de çoğunlukla eşlik ettiği Tip 2 diabetes mellitus ile beraber yoğun bakımda kalış süresini, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörüdür. Derin akciğer dokusunda uzamış viral replikasyon sonucu viral pnömoni ve takiben akut respiratuvar distres sendromu, sekonder bakteriyel infeksiyon, morbidite ve mortalite riskini de artırır^[18].

Solunum yolu infeksiyonlarına yol açan patojenlerin değişik mekanizmalarla akut miyokard

infarktüsü ve akut kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler olayları tetiklediği ve özellikle de altta yatan kardiyovasküler risk faktörleri olan kişilerde akut kardiyak komplikasyonlarla hastaneye yatışı arttırdığı gösterilmiştir^[19]. İnfluenza infeksiyonunun periferik doku ve organların metabolik ihtiyaçlarını ve koroner iskemiye arttırması, platelet aktivasyonunu sağlayan genlerin aktivasyonu, artmış sistemik ve plak içi inflamatuvar aktivite, hiperkoagulabilite, endotel disfonksiyonu gibi nedenlerle akut kardiyovasküler komplikasyonların riski birkaç hafta daha devam etmekle birlikte ilk bir hafta en yüksektir^[20].

İnfluenza infeksiyonunun akut ve kronik etkileri açısından kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) önemli bir risk faktörüdür ve hem dünyada hem de ülkemizde ciddi bir hastalık yükü oluşturmaktadır^[21]. Kronik obstrüktif akciğer hastalığını etkin şekilde yönetmek için hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, egzersiz toleransının arttırılması, sağlık durumunun iyileştirilmesi ve akut alevlenmelerin önlenmesi ve uygun şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir^[21]. Her bir alevlenme ortalama 10 gün hastaneye yatış ile sonuçlanır ve akciğer fonksiyon kapasitesinde geri dönüşsüz bir azalmaya yol açar. Solunum fonksiyonlarının azalmasıyla akut alevlenmenin ciddiyeti ve sıklığı artar ve her bir akut alevlenme bir yıllık mortalitede belirgin artışa yol açar^[22]. Akut alevlenmelerin yaklaşık %70'inin infeksiyon kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Solunum yolu virüsleri bu alevlenmelerin %30'unu oluşturmakta ve influenza bu virüsler içerisinde ilk üçte yer almaktadır^[23]. Kısacası, bir KOAİ hastası için her bir grip atağı daha fazla hastanede yatış, akciğer kapasitesinde daha fazla azalma, oksijene ve eve daha fazla bağımlılık ve kısalmış, daha hastalıklı ve zorlu bir hayat beklentisi demektir^[22].

Altta yatan kronik hastalıkların dışında, sağlıklı bireyler ve değişik açılardan risk faktörleri olan erişkinler de influenza ilişkili komplikasyonlar açısından artmış riske sahip olabilirler. Örneğin, gebelerin grip geçirmesi hem gebeyi hem de bebeği tehlikeye atar. Bu tehlikeler gebe için influenza kaynaklı hastaneye yatış, morbidite ve mortalite, fetüs içinse sezaryen ile doğum, preterm doğum, fetal büyüme bozuklukları, fetal mortaliteye kadar gidebilir^[24]. Gebelerin influenza geçirmesi bebekte malformasyon riskini de artırır^[25]. Konjental anomaliler, nöral tüp defektleri, hidrosefali, ya-

rık dudak bunlardan birkaçı olup, bazı çalışmalar aşılama ile ölü doğum riskinin de azaltıldığını göstermiştir^[25].

Sağlık çalışanları, birincil amacı sağlığı geliştirmek olan faaliyetlerde bulunan tüm insanlar olarak tanımlanmaktadır. Sağlık çalışanları, genellikle sağlıklı erişkinler olduklarından, gripten kişisel olarak etkilenme riskleri daha yüksek değildir; ancak influenza enfeksiyonları bu popülasyonda farklı şekillerde olumsuz etkilere yol açabilir. Sağlık çalışanlarının grip geçirmesi, bireysel risklerinden bağımsız olarak, iş gücü kaybını, nozokomiyal/sağlık hizmeti ilişkili influenza riskini, bununla birlikte asemptomatik geçirerek enfeksiyonu yayma riskini ve diğer sağlık çalışanlarının/hastaların enfekte olma riskini büyük ölçüde artırır^[26].

İnfluenza Aşılama Önerileri

İnfluenza aşılamaşı kontraendikasyonu olmayan bütün erişkinlere önerilir. Risk gruplarına yönelik önerilere bakacak olursak, ülkemizde DSÖ önerilerine paralel olarak sağlık çalışanlarına ve aşağıda tanımlanan risk gruplarına aşı ücretsiz olarak sağlanmaktadır^[27].

- 65 yaş ve üzeri ve iki yaş altı kişiler
- Altı ay-18 yaş arasında olup uzun süre aspirin kullanması gerekenler
- Şeker hastalığı dahil herhangi bir metabolik hastalığı olanlar
- Astım dahil kronik solunum yolu hastalığı olanlar
- Kronik böbrek hastalığı olanlar
- Kronik kalp ve damar sistemi hastalığı olanlar
- Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler (kronik kan hastalığı olanlar, kanser hastaları, immünsupresif ilaç kullananlar, HIV/AIDS hastaları)
- Huzurevi, bakımevi vb. ortamlarda yaşayanlar
- Aşırı kilolu olanlar
- Gebeler

Dünya Sağlık Örgütü, 2012 yılında yayınladığı önerilerinde aşılama için hedef gruplarındaki riskli kişileri en öncelikli ve öncelikli gruplar olarak tanımlamıştır (Tablo 1)^[28].

Tablo 1. DSÖ influenza aşılamaşı hedef grup önerileri (2012)^[28]

1. En öncelikli

Gebeler

2. Öncelikli gruplar

Sağlık çalışanları

Altı-59 aylık çocuklar

Yaşlılar (65 yaş üstü)

Yüksek risk grubundakiler*

*Bakım evinde yaşayanlar, riskli grupta tanımlanan kişilere bakım verenler ve aynı evdekiler, kronik sağlık sorunu olanlar [kronik pulmoner hastalık (astım dahil), kardiyovasküler, böbrek, karaciğer hastalığı, kan hastalıkları (orak hücreli anemi dahil), endokrin hastalık ve metabolik hastalık, nörolojik veya nöro-gelişimsel bozukluk, bağışıklık sistemi baskılanması, morbid obezite]

COVID-19 pandemisiyle beraber DSÖ, öncelikli grupların sıralamasını değiştirerek sağlık çalışanları ve yaşlıları en öncelikli grup olarak tanımlamış; gebeleri, yüksek risk grubundakileri ve altı-59 ay arası çocukları öncelikli gruba dahil etmiştir^[29].

Dünya Sağlık Örgütü her yıl süreyans çalışmaları sonucu elde edilen veriler ışığında mevsimsel grip aşısı içeriğindeki suşları belirlemektedir. Daha önce sadece üç valanlı aşı önerisi yapmakta olan DSÖ, dolaşımdaki influenza B suşu ile o yıl aşıda bulunan influenza B suşunun bazı yıllarda çok belirgin oranda uyumsuzluk göstermesi üzerine, 2013-14 grip sezonundan itibaren dört valanlı aşı önerisi de yapmaya başlamıştır^[30]. Türkiye’de 2003-2016 yılları arasında (2009 H1N1 pandemisi dahil) saptanmış olan grip vakalarının retrospektif olarak incelenmesinde, pandemi yılı dışlandığında, %40.7 oranında A/H1N1, %27.4 oranında A/H3N2 ve %31.9 oranında influenza B soyları tespit edilmiştir^[30]. Dolaşımdaki influenza ve aşısındaki influenza B soylarının uyumu analiz edildiğinde ise, en yüksek oranda 2015-16 sezonunda olmak üzere (%95) belirgin derecede uyumsuzluk saptanmıştır. Bu şekilde dünya genelinde de dolaşımdaki influenza B soylarının üç valanlı aşısındaki B soyu ile yıllar arasında belirgin uyumsuzluk göstermesi nedeniyle, birçok küresel üretici sadece dört valanlı aşı üretimine geçmiştir^[30].

İnfluenza Aşılamaındaki Hedefler ve Halihazırdaki Aşılama Kapsama Oranları

İnfluenza aşılama oranları ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, genellikle hedeflenen oranların belirgin derecede altındadır^[31]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hedef gruplar için önceliklendirme ve ulusal aşılama program önerileri bölgesel gerçekler çerçevesinde ve ülke ölçeğinde belirlenmelidir. Bununla birlikte DSÖ, 65 yaş üstü yaşlılarda influenza aşılama kapsama oranını %75'in üzerinde tutulmasını önermektedir^[32]. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezinin bağışıklama stratejisindeki hedefi ise, altı aydan büyük riskli gruplarda ve yaşlı popülasyonda, influenza aşılama kapsama oranını %75'in üzerinde tutmaktır.

Türkiye'de maalesef ortaya konmuş grip aşılama kapsama oranı hedefleri bulunmamaktadır. Türkiye'nin de içerisinde olduğu 33 OECD ülkesi arasında, 65 yaş üzerindeki toplumda %5.9 kapsama oranı ile Türkiye en alt sırada yer almaktadır. %85.8 ile Kore birinci sırada yer alırken, Şili (%84.7) ve Yunanistan (%73.5) Kore'yi takip etmektedir^[33]. Sağlık çalışanları arasındaki aşı kapsama oranları da oldukça düşük düzeydedir. Enfeksiyon kontrol ekiplerinde yer alan hekim ve hemşirelerdeki influenza aşılama oranlarının araştırıldığı, çok ülkeli bir çalışmada toplam aşılanma oranının %76 olduğu gösterilmiştir. Bu oran Finlandiya, Portekiz, Norveç ve İsrail'de %100 iken, Türkiye'de ise %39 olarak saptanmıştır^[34].

Avrupa verilerine bakıldığında ise Birleşik Krallık ve Hollanda'nın aşılama kapsama oranlarında en ön sırada yer aldığı ve yaşlılardaki aşılama kapsama oranlarında %75 hedefine yaklaştığı görülmektedir. Ancak, diğer ülkelerin verileri de göz önüne alındığında 65 yaş üstü popülasyonun %2 ile %72.8 (ortanca= %47.1) aşılandığı, sağlık çalışanlarındaki kapsama oranının %15.6 ile %63.2 (ortanca= %47.1) ile arasında değişiklik gösterdiği, kronik hastalığı bulunan riskli gruplarda %15.7 ile %57.1 (ortanca= %44.9) ve gebelerde ise %0.5 ile %58.6 arasında (ortanca= %25.0) olduğu gösterilmiştir^[35].

Erişkinlerde İnfluenza Aşılması ile Kazanımlar

Görüldüğü üzere, influenza enfeksiyonunun hem birey hem toplum hem de sağlık sistemi üzerinde-

ki hastalık yükü gribin çok ötesindedir. İnfluenza, aşı ile önlenebilen bir enfeksiyondur. Aşı suşlarının dolasındaki suşlarla tam olarak örtüşmemesi halinde ya da bağışıklık yanıtı iyi olmayan hastalardaki nispeten düşük etkililiğe rağmen influenza aşıları kişileri ciddi hastalıktan, yoğun bakım yatışından, komplikasyonlardan, ölümden ve uzun süreli işlevsel kayıplardan korumakta etkilidir.

İnfluenza aşılması açısından önceliklendirilen hedef gruplarda aşılama ile elde edilen kazanımlar pek çoktur. Geniş ölçekli evrensel grip aşılama programlarının uygulanması, griple ilişkili ölüm ve sağlık hizmetlerinin kullanımının azalmasını sağlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019-2020 yıllarında arasında aşılama ile 7.5 milyon influenza vakasının, 3.7 milyon influenza kaynaklı hastane başvurusunun, 105.000 vakanın hastaneye yatışının ve 6300 kişinin ölümünün önlen- diği öngörülmektedir^[36]. Amerika'da yapılan bir çalışmada erişkinlerde influenza aşısı ile aşılanan grupta aşılanmayan gruba göre %26 daha az yoğun bakım ünitesine yatış, %31 daha az ölüm olduğu gözlenmiştir^[37]. Yeni Zelanda'da 2012-2015 yılları arasında yapılan bir başka çalışmada ise aşılanmanın yoğun bakım ünitesine yatışı %59 azalttığı gösterilmiştir^[38]. Kanada'da yapılan bir çalışmada genel popülasyonda influenza aşılması kapsama oranının %18'den ortalama %38'e ulaştığı Ontario eyaletinde influenza ilişkili mortalitede %74, hastaneye yatışlarda %75, acil servise başvuruda %69 ve doktor ziyaretlerinde %79 göreceli risk azalması gösterilmiştir^[39]. Yaşlı popülasyonun aşılanması ile gribin önlenmesinin ötesinde, pnömoni ve influenza nedenli hastaneye yatışta %33 oranında, pnömoni ve influenza kaynaklı ölümlerde %47 oranında azalma olduğu bildirilmiştir^[40]. Diyabetli bireylerin aşılanması ile elde edilen kazanımları göz önüne sermek için 2003/2004 ve 2009/2010 sezonları arasındaki 124 bin diyabetik hastanın incelendiği bir kohort çalışmasının sonuçları çarpıcıdır. Bu kohortta influenza aşılması ile inme insidans hızında %30, kalp yetmezliğinde %22, pnömoni veya influenza kaynaklı ölümden %15 oranında göreceli azalma olduğu gösterilmiştir^[41]. 2011-2015 yılları arasında KOAH'lı 4755 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada aşılamanın influenza kaynaklı hastaneye yatışı %38 oranında düşürdüğü^[42] ve yine başka bir çalışmada influenza aşılması yapılan KOAH

hastalarında aşı etkililiğinin hafif ve orta şiddetli KOAH'da %60, ileri seviye KOAH hastalarında %75 olduğu tüm KOAH hastalarında ise %67 olarak hesaplandığı gösterilmiştir^[43].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 yılında en öncelikli grupta yer verdiği gebelerde elde edilen kazanımlar hem gebe hem de fetüs ve yenidoğan açısından değerlendirilmelidir. Bu nedenle gebelerin influenza aşısı ile aşılama misliyle öneme sahiptir^[24]. 2010-2016 yılları arasında dünyanın çok farklı ülkelerinden 19.450 gebenin incelendiği çalışmada, influenza aşısı ile aşılamanın gebelerde influenza kaynaklı tüm nedenlerden hastaneye yatışı %40 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu aşılama sadece gebenin değil, altıncı ayına kadar kendi bağımsızlığını geliştiremeyecek yenidoğanın da enfeksiyona karşı korunmasına katkı sağlar^[44].

Sağlık çalışanlarının aşılama oranı ile elde edilen kazanç öngörülenin ötesindedir. Aşılı sağlık çalışanları korunmasıyla diğer kişilere bulaşın azalmasını sağlarlar. Bakımevinde yapılan bir çalışmada, sağlık çalışanlarının aşı kapsama oranlarının %31.8'den %69.9'a yükseltilmesi ile bakım almakta olan yaşlılarda influenza benzeri hastalık insidansının %31, mortalitenin ise %20 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu iyileştirmenin, aynı zamanda iş gücü kaybını da çok ciddi derecede azalttığı kanıtlanmıştır^[45].

Birçok Avrupa ülkesinin katıldığı bir modelleme çalışmada şu anda %39.7 olan aşılama oranının %100 olması durumunda, 4.5 milyon influenza enfeksiyon atağının ve 44.100 ölümün engelleneceği ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde 39.45 milyon Euro tasarruf sağlanacağı öngörülmüştür^[46]. Küresel ölçekte bir değerlendirme yapmak için Tablo 2'de şu andaki aşılama oranı

ile hedeflenen aşılama oranı olan %75'e ulaşıldığı takdirde elde edilecek kazanımlar özetlenmiştir^[47].

SONUÇ

İnfluenza enfeksiyonları, grip hastalığının çok ötesinde ciddi hastalık yükü olan aşı ile önlenabilir enfeksiyonlardır. Bir küresel güvenlik tehdidi olarak ele alınan enfeksiyon hastalıkları içinde pandemi olasılığı en yüksek olan influenza açısından Dünya Sağlık Örgütü 2019-2030 İnfluenza Planı'nda ülkeler tarafından ele alınması gereken amaç ve faaliyetleri şu şekilde özetlemektedir^[31]:

1. Karşılammamış halk sağlığı ihtiyaçlarını karşılayacak inovasyonları ve çalışmalarını desteklemek
2. Global influenza sürveyansını, veri izlemeyi ve veri kullanımını artırmak
3. Riskli kişileri korumak için mevsimsel grip önleme ve kontrol politikalarını desteklemek
4. İnfluenza pandemi ön hazırlıklarını güçlendirmek

Bu doğrultuda biz de bu derlemede influenza enfeksiyonlarını sürveyans çalışmaları ile izlemenin önemini, influenza enfeksiyonlarının birey, toplum ve sağlık sistemi üzerindeki yükünü, influenza aşılama önerilerini ve erişkinlerdeki influenza aşılama ile elde edilen kazanımları özetlemeye çalıştık. İnfluenza aşısının etkili bir koruma aracı olduğunu ve gripi önlemenin yanı sıra oluşabilecek çok sayıda hastaneye yatışı, kalıcı hasarları ve işlevsel kayıpları, mortaliteyi ve ekonomik kayıpları önlediğine dair kanıta dayalı bulguları sunduk. Ülkemizde, influenza aşılama için politikalar olmasına rağmen maalesef kapsama oranları için konulmuş hedefler yoktur ve halihazırdaki oranlar

Tablo 2. Avrupa Birliği ülkelerindeki güncel ve hedef influenza aşılama kapsamı oranları ile edilen kazanımlar^[47]

	Hali hazırdaki aşılama oranı (%44) ile olan kazanımlar	%75 aşılama olması halinde beklenen kazanımlar
İnfluenza vaka sayısı	1.6-2.1 milyon vaka	3.2-3.8 milyon vaka
Doktor başvurusu	701.200-916.000 başvuru	1.379.700-1.683.800 başvuru
Hastaneye yatış	45.300-65.600 yatış	69.100-97.000 yatış
Ölüm	25.100-37.100 ölüm	34.900-51.400 ölüm
İş gücü kaybı	715.400-844.800	1.599.200-1.859.900

uluslararası kabul görmüş hedeflerin çok altındandır. Özellikle topluma rol model olması gereken sağlık çalışanlarının aşılama tıbbi ve etik bir gerekliliktir. Pandemi dönemi ile birlikte enfeksiyon hastalıklarının bireyler, toplumlar ve sistemler üzerindeki yıkıcı sonuçları görülmüş olup, bilinç farkındalık düzeyi artan erişkinlerin influenza aşılması konusundaki tereddütlerinin azaltılması ve aşıya ulaşımın kolaylaşması hedeflenmelidir.

Ülkelerin sağlık iş gücü ve sağlık sistemi kaynaklarının oldukça kısıtlı olduğu ve enfeksiyon hastalıklarının tüm dünyada nasıl bir küresel tehdit yarattığını izlediğimiz şu dönemde, aşılar enfeksiyon hastalıklarına karşı korunmada en büyük silahımızdır. 'Önlenebilecek ne varsa önlenmelidir' ilkesi doğrultusunda, özellikle riskli popülasyonda influenza aşılama kapsama oranlarının artırılmasına yönelik faaliyetlerin zaman kaybedilmeden hayata geçirilmesi grip ve sonrasındaki yıkıcı etkilerden bireyleri, toplumu ve sağlık sistemimizi koruyacak bir iyileştirme alanı olarak karşımızda durmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Available from: <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system> (Accessed date: 20.01.2022).
2. 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(5). <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7005a1>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. (ECDC) Influenza virus characterisation, summary Europe, September 2021. Stockholm: ECDC; 2021. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/flu/characterisation> - Summary Europe, September 2021 (europa.eu) (Accessed date: 20.01.2022).
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu 2021/48. Hafta (29 Kasım-5 Aralık 2021). Available from: <https://grip.gov.tr> (Accessed date: 10 Aralık 2021).
5. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378(9807):1917-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61051-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61051-9)
6. World Health Organization (WHO). Available from: <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system> (Accessed date: 20.01.2022).
7. World Health Organization (WHO) Flunet. Available from: <https://www.who.int/tools/flunet>. (Accessed date: 20.01.2022).
8. GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data). Available from: <https://www.gisaid.org/about-us/mission/> (Accessed date: 20.01.2022).
9. GIHSN(Global Influenza Hospital Surveillance Network), Available from: <https://www.gihsn.org/about-us/the-foundation-for-influenza-epidemiology> (Accessed date: 20.01.2022).
10. Lina B, Georges A, Burtseva E, Nunes MC, Andrew MK, McNeil SA, et al. GIHSN 2017-2018 study collaborators. Complicated hospitalization due to influenza: Results from the Global Hospital Influenza Network for the 2017-2018 season. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05167-4>
11. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangan MJ, Plass D, McDonald SA, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): Results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2018;23(16):17-00454. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>
12. Vetrano DL, Triolo F, Maggi S, Malley R, Jackson TA, Poscia A, et al. Fostering healthy aging: The interdependency of infections, immunity and frailty. *Ageing Res Rev* 2021;69:101351. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101351>
13. Paget J, Spreuwerberg P, Charu V, Taylor RJ, Iuliano AD, Bresee J, et al. Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *J Glob Health* 2019;9(2):020421. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020421>
14. Tanriover MD, Bosi TB, Ozisik L, Bilgin E, Tunçcan ÖG, Özgen Ö, et al. Poor outcomes among elderly patients hospitalized for influenza-like illness. *Curr Med Res Opin* 2018;34(7):1201-7. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1381078>
15. Lees C, Godin J, McElhaney JE, McNeil SA, Loeb M, Hachette TF, et al. Frailty hinders recovery from influenza and acute respiratory illness in older adults. *J Infect Dis* 2020;222(3):428-37. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa092>
16. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012;54(10):1427-36. <https://doi.org/10.1093/cid/cis211>

17. Visca D, Pignatti P, Spanevello A, Lucini E, La Rocca E. Relationship between diabetes and respiratory diseases-Clinical and therapeutic aspects. *Pharmacol Res* 2018;137:230-5. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.10.008>
18. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza a virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol* 2019;10:1071. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01071>
19. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;380(2):171-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808137>
20. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378(4):345-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>
21. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease COPD Available from: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (who.int) (Accessed date: 18 Aralık 2021).
22. Sanei F, Wilkinson T. Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: Understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10(4):349-67. <https://doi.org/10.1177/1753465816646050>
23. Miravittles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21(3):278-83. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000154>
24. Buchy P, Badur S, Kassianos G, Preiss S, Tam JS. Vaccinating pregnant women against influenza needs to be a priority for all countries: An expert commentary. *Int J Infect Dis* 2020;92:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.019>
25. Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29(4):809-23. <https://doi.org/10.1093/humrep/det455>
26. Lietz J, Westermann C, Nienhaus A, Schablon A. The occupational risk of influenza A (H1N1) infection among health-care personnel during the 2009 pandemic: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2016;11(8):e0162061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162061>
27. T.C. Sağlık Bakanlığı, Mevsimsel Grip. Available from: Kimler Risk Altında (grip.gov.tr) (Accessed date: 20.12.2021).
28. World Health Organization (WHO). available from: WHO/Europe | Influenza - Vaccination (Accessed date: 20.01.2022).
29. World Health Organization (WHO). SAGE seasonal influenza vaccination recommendations during the COVID-19 pandemic. Available from: Interim SAGE influenza vaccination recommendations_21Sep2020 FINAL.docx (who.int) (Accessed date: 20.01.2022).
30. Meşe S, Uyanik A, Özakay A, Öztürk S, Badur S. Influenza surveillance in Western Turkey in the era of quadrivalent vaccines: A 2003-2016 retrospective analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(8):1899-19. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1452577>
31. World Health Organization (WHO). Global influenza strategy 2019-2030 available from: Global influenza strategy 2019-2030 (who.int) (Accessed date: 20.01.2022).
32. World Health Organization (WHO). Available from: WHO/Europe | Influenza - Seasonal vaccination policies and coverage in the European Region (Accessed date: 20.01.2022).
33. OECD (2022), Influenza vaccination rates (indicator). Available from: Health care use - Influenza vaccination rates - OECD Data (Accessed date: 20.01.2022).
34. Keske Ş, Mutters NT, Tsioutis C, Ergönül Ö, EUCIC influenza vaccination survey team. Influenza vaccination among infection control teams: A EUCIC survey prior to COVID-19 pandemic. *Vaccine* 2020;38(52):8357-61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.003>
35. ECDC. Available from: Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States (europa.eu) (Accessed date: 22 Ocak 2022).
36. CDC. Available from: What are the benefits of flu vaccination? | CDC (Accessed date: 22 Ocak 2022).
37. Ferdinands JM, Thompson MG, Blanton L, Spencer S, Grant L, Fry AM. Does influenza vaccination attenuate the severity of breakthrough infections? A narrative review and recommendations for further research. *Vaccine* 2021;39(28):3678-95. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.011>
38. Thompson MG, Pierse N, Huang QS, Prasad N, Duque J, Newbern EC, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015. *Vaccine* 2018;36(39):5916-25. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.028>
39. Kwong JC, Stukel TA, Lim J, McGeer AJ, Upshur RE, Johansen H, et al. The effect of universal influenza immunization on mortality and health care use. *PLoS Med* 2008;5(10):e211. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050211>
40. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;20(13-14):1831-6. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00041-5](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00041-5)
41. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, Harris MJ, Valabhji J, Majeed A, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ* 2016;188(14):E342-E351. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151059>
42. Mulpuru S, Li L, Ye L, Hatchette T, Andrew MK, Ambrose A, et al. Effectiveness of influenza vaccination on hospitalizations and risk factors for severe outcomes in hospitalized patients with COPD. *Chest* 2019;155(1):69-78. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.044>

43. Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *Int J Clin Pract* 2008;62(4):593-8. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01641.x>
44. Thompson MG, Kwong JC, Regan AK, Katz MA, Drews SJ, Azziz-Baumgartner E, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated hospitalizations during pregnancy: A multi-country retrospective test negative design study, 2010-2016. *Clin Infect Dis* 2019;68(9):1444-53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy737>
45. Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M, Belmin J, Lejonc JL, Luquel L. Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: A cluster-randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(9):1580-6. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02402.x>
46. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine* 2006;24(47-48):6812-22. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.07.042>
47. Preaud E, Durand L, Macabeo B, Farkas N, Sloesen B, Palache A, et al. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: A European estimate. *BMC Public Health* 2014;14:813. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-813>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER

Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü

Ankara-Türkiye

E-posta: mdurusu@yahoo.com