

İnfluenza

Süda Tekin

Koç Üniversitesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

ÖZ

Influenza, influenza viruslarının (tip A, B veya C virus) neden olduğu akut, ateşle seyreden bir enfeksiyondur. İnfluenza virusları solunum yoluyla bulaşır ve genellikle kış aylarında epidemilere neden olur. İnfeksiyon, kendini sınırlayan, öksürük, baş ağrısı, ateş ve kas ağrılarıyla seyreden bir klinik tablodan, bronşit, akut otitis media ve pnömoniye kadar ilerleyebilen komplikasyonlara neden olabilmektedir. Öksürük ve ateş yüksekliği gibi temel semptomlara dayanılarak klinik olarak tanı konulabilir. Solunum sekresyonlarında antijen tespiti veya moleküler tekniklerle hızlı tanı yöntemlerinden de yararlanır. İnfluenza tedavisinde onay almış 4 farklı antiviral yer almaktadır. Erken tedaviyle (oseltamivir ve zanamivir) komplikasyon gelişimi önlenmiş olur. Korunmada aşılama önemlidir ve hastane yatışını ve ölümleri azaltır. İnaktive ve canlı aşılar bu amaçla kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: aşılama, klinik, influenza, tedavi

ABSTRACT

Influenza

Influenza is an acute, febrile illness caused by infection with influenza viruses (type A, B or C virus). Influenza viruses are transmitted by the respiratory route and cause large epidemics, which generally occur during the winter. The course of influenza disease ranges from self-limiting respiratory symptoms characterized by cough, headache, fever, and muscle aches in healthy individuals to complications such as bronchitis, acute otitis media, and pneumonia. Influenza is usually diagnosed clinically on the basis of characteristic symptoms of fever and cough. Rapid detection of virus in respiratory secretions also can be accomplished by antigen detection or molecular techniques. Four antiviral agents in two classes have been approved for prevention and treatment of influenza. Early antiviral treatment (oseltamivir or zanamivir) is recommended for patients at risk of complications. Vaccination reduces the risk of pneumonia, hospitalization and death. Inactivated and live-attenuated vaccines are available.

Keywords: clinic, influenza, therapy, vaccine

GİRİŞ

Influenza, influenza viruslarının neden olduğu, ateş yüksekliği, öksürük ve yaygın kas ağrılarıyla seyreden akut bir enfeksiyon hastalığıdır. Özellikle soğuk iklimlerin yaşandığı ülkelerde salgınlara neden olabilmektedir ⁽¹⁾. Son 400 yıldır 1-3 yıl aralarla yinelenen solunum yolu enfeksiyonu epidemilerine neden olmuştur. En büyük salgın, 1918-1919 yıllarında izlenmiş ve dünyada 21 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açmıştır ⁽²⁾.

Influenza virusları *Orthomyxoviridae* ailesinin üyesidirler ve üç tipi vardır:

İnfluenza A (İnsan, domuz, at, deniz memelileri ve kuşlarda izole edilebilir.), influenza B (insanda) ve influenza C (insan ve domuzda) virus. İnfluenza A ve B virusları salgınlara neden olabilir, influenza A ge-

nellikle daha ağır kliniğe neden olan yaygın türdür. İnfluenza C virus sporadik üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır ⁽¹⁾.

Influenza virusları zarflı RNA viruslarındandır. Virus yüzeyinde hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) glikoprotein yapısında uzantılar barındırır. Hemaglütininin virusun hücrelere tutunma proteindir ve reseptör bağlanma bölümünde yer alır. İnsanlarda hastalık patogenezinde HA rolü tam olarak bilinmemektedir. Viral NA terminal sialik asitlerin uzaklaştırılmasını katalize eden bir enzimdir. İnfluenza A viruslarında antijenik olarak farklı en az 16 çeşit HA (H1-H16) ve 9 çeşit NA (N1-N9) tanımlanmıştır. İnsanlarda yalnızca üç HA (1-3) ve iki NA (1-2) vardır. Son yıllarda yarasalardan yeni bir influenza virusu, H17, tanımlanmıştır ⁽³⁾. Zarfın içinde bulunan matriks veya M1 proteini, virion yapısını oluşturur. İnfluenza B virusları da influenza A viruslarına benzer bir yapıya sa-

Alındığı Tarih: 1.8.2016

Kabul Tarihi: 30.09.2016

Yazışma adresi: Doç. Dr. Süda Tekin, Koç Üniversitesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul
e-posta: suda.tekin@gmail.com

hiptirler, ancak antijenik ve genetik olarak HA ve NA varyantları farklıdır.

İnfluenza A Viruslarında Antijenik Değişimler ⁽¹⁾

Antijenik drift (antijen sürüklenme): HA ve NA glikoproteinlerinde görülen nokta mutasyonlar (minör değişiklikler) sonucunda oluşur. Antijenik drift epidemilere neden olmaktadır.

Antijenik shift (antijen kayma): Bir türdeki influenza virusunda öngörülemez aralıklarla oluşan, HA ve NA veya her iki glikoproteininde görülen büyük antijenik yapı değişiklikleridir. Bu süreç sonunda başka virus oluşmaktadır ("reassortment", yeniden eşleşme). Konak immün yanıtına büyük oranda veya tamamen yabancı olan bu yeni virus pandemilere yol açabilmektedir ⁽¹⁾.

Epidemiyoloji

İnfluenza her yıl salgınlar şeklinde dünyada %20'ye varabilen bir popülasyonu etkilemekte, önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. ABD'de yıllık ortalama 114000 kişi influenza nedeniyle hastaneye yatırılmakta, 20000 ile 40000 arasında da ölüm meydana gelmektedir ⁽⁴⁾. Genellikle mortalitede artış influenza A/H3N2 viruslarıyla ilişkilidir ⁽⁵⁾.

Tipik bir influenza kliniğinde 5-6 gün aktivite kısıtlılığı, 3-4 gün kadar yatak istirahati ve yaklaşık 3 gün iş/okul yaşamından uzak kalınmaktadır. Bu durumda hem hastalığa bağlı medikal harcamalar artmakta hem de üretmemenin getirdiği mali kayıp olmaktadır.

Influenza atakları genellikle U-şekilli salgın eğrisiyle ilişkilidir. Atak hızları gençlerde, mortaliteyse yaşlı hastalarda daha yüksektir. Özellikle kardiyovasküler hastalık, astım, kronik metabolik hastalık gibi altta yatan ciddi hastalığı olan çocuk ve erişkinlerde, immünoşüpresiflerde, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda, hemoglobinopatilerde, nörolojik ağır hastalık varlığında morbidite ve mortalite yüksektir ⁽⁶⁾. Yine gebelerde influenza infeksiyonunda artış olduğu 2009 influenza pandemisinde bildirilmiştir. Yine aynı salgında obez kişilerde ve özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda hastalığın daha fazla görüldüğü ve ağır seyrettiği gözlenmiştir ⁽¹⁾.

Bulaşma Yolu

Influenza virusları kişiden kişiye solunum yoluyla geçer. Öksürme ve hapşurma virus partiküllerinin aerosolize olarak yayılma yoludur. Daha büyük partiküller (>10 µm) 3 m mesafedeki bireyleri doğrudan temas yoluyla infekte edebilir. Virus partikülleri yüzeylerde kalır ve doğrudan veya aracılı olarak bireylere bulaşabilir ⁽⁷⁾.

Klinik

Komplike Olmayan İnfluenza Sendromu ⁽¹⁾

İnfluenza sendromu 1-2 günlük inkübasyon döneminden sonra genellikle ani başlangıçlı titremeye yükselen ateş, baş ağrısı, miyalji, halsizlik ve iştahsızlık gibi genel belirtiler ve öksürük, boğaz ağrısı gibi solunum yolu belirtileriyle karakterize klinik tabloya neden olmaktadır. Sırt kaslarında ağrı, gözlerde yanma diğer belirtilerdendir. Kuru öksürük, göğüste yanma, yaşlı hastalarda yüksek ateşe bağlı konfüze durum diğer belirti ve bulgudur. Ateş yüksekliği en önemli bulgu olup, hızla 37.8° C-40°C'e kadar yükselir, 3-4 gün kadar bu seviyelerde, devamlı veya aralıklı kendini hissettirir. Komplike olmayan olgularda ateş 6-7 gün içinde azalarak normale döner. Burun mukozası kızarıklık, pürülan olmayan bir akıntı, gözler ve yanakta kızarıklık hastaların muayene bulgusudur.

Diğer viral üst solunum yolu infeksiyonlarından farklı olarak influenzada sistemik semptomlar daha baskındır. Farklı yaş gruplarında değişken klinik tablolar izlenebilir. Çocuklarda görülme hızı yetişkinlerden yüksektir. Çocuklarda yüksek ateş, servikal lenfadenopati daha sıktır. Sağlıklı erişkinlerde, asemptomatik veya hafif seyirli infeksiyon izlenebilir. Orta yaşta hastalarda; karakteristik solunum semptomları olmaksızın yüksek ateş, yorgunluk ve konfüzyon gibi semptomlar ilk bulgular olabilir. İleri yaşlarda ise daha ciddi solunum yolu komplikasyonlarıyla hastanın hastaneye yatırılması gerekebilir ⁽¹⁾.

İnfluenza Komplikasyonları

Hastalığın 2 önemli komplikasyonu mevcuttur; Primer influenza pnömonisi ve sekonder bakteriyel pnömoni ⁽¹⁾.

Primer İnfluenza Pnömonisi

Primer influenza viral pnömonisi ilk olarak 1957-1958 salgınında dökümanite edildi. Ancak 1918-1919 salgınında daha net olarak tanımlandı. Hastalık influenzanın tipik başlangıcı şeklinde kendini gösterir ve hızla yüksek ateş, öksürük, dispne ve siyanoza doğru bir ilerleme olur. Fizik muayene ve akciğer grafisinde erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS) bulguları izlenir. Hastalarda antibiyotiklere yanıt alınmaz ve mortalitesi yüksektir. Otopside trakeit, bronşit, difüz hemorajik pnömoni, alveollerde hiyalin membranlar izlenir. Kan gazında ciddi hipoksi vardır. Balgamın Gram boyasında bakteri görülmez ve kültürde üreme olmaz. Viral kültür yapılırsa influenza virusu üretilebilir.

Sekonder Bakteriyel Pnömoni

Sekonder bakteriyel pnömoni sıklıkla influenza olmaksızın görülen pnömoni tablosundan ayırt edilemez. Daha sık yaşlılar, diyabet hastaları, altta yatan kronik pulmoner, kardiyak ve böbrek hastalığı olanlarda bakteriyel pnömoni görülmektedir. İnfluenza düzeldikten 4-14 gün sonra gelişmektedir. Hastalarda yüksek ateşe eşlik eden öksürük, balgam çıkarma ve akciğer grafisinde konsolide alanlar mevcuttur. Sekonder bakteriyel etkenler, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* ve viridans streptokoklardır. Koinfeksiyon morbidite ve mortalite artışında rol oynamaktadır⁽⁸⁾.

İnfluenza sonrasında pnömoni dışında sinüzit ve otitis media gelişebilir. Solunum yolu komplikasyonları dışında, miyokardit, perikardit, miyozit, ensefalit, Guillain-Barre sendromu, reye sendromu, transvers miyelit, febril konvülsiyon ve sepsis görülebilir⁽¹⁾.

Tanı

İnflenzada tanı ağırlıklı olarak klinik olarak konulmaktadır. Seçilmiş olgularda hızlı tanı testleri, PCR gibi nükleik asid testleri veya virusun hücre kültüründe izolasyonu ile tanının kesinleştirilmesi sağlanır.

Hızlı tanı testleri, solunum sekresyonlarında viral antijenlerin immünolojik olarak tespit edilmesi prensibine dayanır. Çok kısa sürede her ortamda uygulanabilen bu testlerle influenza

A/H1N1 ile A/H3N2 viruslarının ayrımı olası değildir. Test için doğrudan solunum sekresyonu, svabla alınan burun sürüntü örnekleri kullanılabilir. Testlerin sensitiviteeleri %40 ile 80 aralığında değişmektedir⁽¹⁾.

Moleküler tanı yöntemlerinde solunum yolu örneklerinden doğrudan viral nükleik asitin tespit edilmesine dayanmaktadır. Bunun için nükleik asid hibridizasyon ve PCR amplifikasyon yöntemlerinden yararlanılır.

Serolojik testlerden kompleman fiksasyon ve hemaglutinasyon inhibisyon testleri kullanılabilir. Ancak bunlar geçirilmiş infeksiyon tanısında yardımcıdır. İlk hasta serumu saklanarak 10-20 gün sonra test yinelenmesiyle titre artışı izlenebilir.

Nasal svab (eküvyon) ile alınan burun, boğaz örnekleri, burun çalkantı sıvı örneklerinden virus üretilebilir. Balgamdan da üretmek olasıdır. Alınan örnekler özel bir taşıma besi yeriyle canlı hücre kültür ortamına ekilir. Kültürlerin %90'ında ilk 3 günde üreme izlenir⁽⁹⁾.

Sağlıklı bireylerde hastalığın tipik belirti ve bulguları varlığında viral doğrulama testlerinin yapılmasına gerek yoktur. Ancak komplike olan hastalarda ve antiviral ve/veya antibakteriyel ilaç yönetimi ve yine infeksiyonun kontrolü amacıyla viral tanı testlerinin yapılması gereklidir⁽¹⁰⁾. Testler hastalık belirtilerinin ilk 5 gününde yapılması önerilir. Ancak hastaneye yatış gerektiren ve ağır klinik bulgularla izlenen hastalarda bu süreden bağımsız olarak testlerin yapılması gereklidir.

Tedavi

İnfluenza virus infeksiyonları ciddi salgınlara da neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Beraberinde de ekonomik bir yük getirmektedir. Hastalara antiviral başlama durumu ve zamanının belirlenmesinde bazı önemli durumlar dikkate alınmalıdır. Öncelikle, bağışıklık sistemi normal konaklarda viral replikasyon hastalığın erken döneminde olur. Tedavinin erken başlanması önemlidir. Ancak hastalığın ağır seyrettiği veya viral replikasyonun uzadığı durumlarda geç başlanması da etkili olacaktır. Diğer bir durum, sağlıklı erişkin kişilerin çoğunda hastalık kendini sınırlar, ki bu kişilerde komplikasyon enderdir. Tedaviye gerek

duyulmaz. Son olarak da, tüm influenza antivirallerine karşı antiviral direnç gelişimi bildirilmiştir. İlaçların endikasyon dahilinde kullanılması önemlidir ⁽¹¹⁾.

Dünya genelinde ciddi epidemi hatta pandemilere neden olan infeksiyonun tedavisinde halen onaylı 4 farklı ilaç bulunmaktadır ^(1,12).

1. Adamantanlar: Yanızca influenza A virusuna etkili olanlar; Amantadin ve rimantadin

Amantadin simetrik trisiklik amin olup, rimantadin amantadinin alfa-metil derivativesidir. FDA tarafından bir yaş ve üstü için onaylanmıştır. Oral yoldan emilimleri iyidir.

Amantadin ve rimantadin, virusun M2 proteinine bağlanak, iyon kanalı oluşmasını inhibe eder ve viral genomun zarfından ayrılmasını engelleyerek etki gösterirler. Yalnızca influenza A virusuna karşı etki gösterirler.

En önemli yan etkileri, uykusuzluk, anksiyete, baş dönmesi, konsantrasyon bozukluğu, konvülsyon, halüsinasyon gibi geri dönüşümlü nörotoksikite yapmalarıdır. Ayrıca epilepsi hastalarında nöbet riskini arttırabilirler. Erişkinde önerilen tedavi süresi 3-5 gün olup, tedavi ve profilakside önerilen dozu 1x200 mg/g po veya 2x100 mg/g po, toplam 5 gündür ⁽¹⁾.

2. Nöraminidaz İnhibitörleri: İnfluenza A ve B virüslerine etkili olanlar: Oseltamivir ve zanamivirdir.

Oseltamivir: Nöraminidaz aktivitesini inhibe eden siyalik asit analogudur. Nöraminidaz glikoproteini virusun infekte hücreden çıkışını ve solunum yollarına penetrasyonunu kolaylaştırır. Oseltamivir oral yoldan kolay emilir. Besinler emilimini geciktirir ancak biyoyararlanımını azaltmaz. Bronkoalveoler sıvıda plazma düzeyinin %50'si saptanır. Salgınlara neden olabilen patojenik kuş viruslarına (H5N1, H7N7, H9N2) etkilidir. İlaç böbrekten değişmeden glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılır. Tedavi dozu normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde 2x75 mg/gün, toplam 5 gün, kreatinin klirensi 10-30 ml/dk. ise tedavi dozu 1x75 mg/gündür. En önemli yan etkisi bulantı ve kusmadır (%10-15). FDA, oseltamivir kullananların davranış bozukluğu açısından yakın takibini önermektedir ⁽¹⁾.

Zanamivir: Oral biyoyararlanımı çok az olması nedeniyle disk inhalerle uygulanır, bu yolla %15'i akciğerlerde, kalanı orofarinkste depolanır. Tedavi dozu 2x10 mg/gün inhaler toplam 5 gün şeklindedir. Bronkospazma yol açabilir, altta yatan hava yolu hastalığı olanlarda kullanımı önerilmez. Respiratuar ve kardiyak hastalığı bulunmayanlarda onay almıştır. Diyare, bulantı, sinüzit, nazal bulgu ve semptomlar, bronşit, öksürük sık saptanan yan etkileridir.

Adamantanlar ve nöraminidaz inhibitörleri gebelik kategorisi C'de bulunur. Gebelerde oseltamivir zanamivire tercih edilir.

İnflenzada antiviral tedavi önerilen komplikasyonları açısından yüksek riskli gruplar: İki yaştan küçük çocuklar, 65 yaşından büyük erişkinler, immün süpresifler, altta yatan kronik hastalığı (kronik akciğer, karaciğer ve böbrek hastalığı, diyabet, gibi), gebe ve doğum sonrası 2 hafta içinde olanlar, morbid obezler, bakım evlerinde kalanlar.

Tedavinin yönetiminde dikkat edilmesi gereken durumlar vardır. Öncelikle şüphelenilen hastalarda tedaviye tanısal test sonuçları beklenilmeden empirik olarak başlanılmalıdır. Hastalarda ilk test sonuçları negatif olsa bile alternatif bir tanı söz konusu değilse ve klinik olarak influenzadan şüpheleniliyorsa tedavi süresi tamamlamalıdır. Ayrıca aşılınmış olmak, influenzayla uyumlu semptom ve bulguları olan hastalarda influenza infeksiyonunu ekarte ettirmez. Antiviral tedavide, oseltamivir semptomların başlangıcından itibaren ilk 4 gün içerisinde verildiğinde hospitalize hastalarda surviyi arttırdığı, ağır klinik sonlanım riskini azalttığı gösterilmiştir ⁽¹²⁾.

Korunma

İnflenzadan korunmanın halk sağlığı açısından en etkili yolu aşılınmadır. Ayrıca özel bazı durumlarda kemoprofilaksi uygulanması önerilmektedir.

Kemoprofilaksi ⁽¹³⁾

Amerika Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) direnç gelişimini önlemek açısından antivirallerin kemoprofilaksi amacıyla yaygın veya rutin kullanımını önermemektedir. Gereksiz kemoprofilaksi influenza komplikasyonları için yüksek riskli has-

talarda ve ağır hastalık durumunda yeterli antiviral temininde güçlük yaratabilir.

İnfluenza Aşıları

İnfluenza ve komplikasyonlarından korunmanın en etkin yolu mevsimsel influenza aşısı ile aşılanmadır. CDC'nin Aşılama Öneri Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)'nin 2010 yılında yaptığı ≥ 6 aylık olan herkesin aşılanması önerisi halen geçerliliğini korumaktadır.

Gıda ve İlaç Uygulama Merkezi (FDA) onaylı kullanımında olan iki tip aşı söz konusudur ^(1,14):

- * Trivalent inaktive influenza virus aşısı (TİV)
- * Canlı attenüe influenza virus aşısı (CAİV)

TİV: Kas içine (im) deltoid kasa veya uyluk anterolateraline uygulanır. İnaktive aşı, altı aydan büyük olan sağlıklı bireylere, altta yatan kronik hastalığı olanlara ve gebelere uygulanabilir.

2011-2012 sezonunda mikroinjeksiyon sistemli intradermal TİV kullanıma girmiştir: 18-64 yaş grubuna önerilir. Deltoid bölgeden uygulanır.

CAİV: Canlı aşıdır, gebe olmayan 2-49 yaş grubundaki sağlıklı kişilere önerilir, nazal sprey şeklinde uygulanabilir.

TİV ve CAİV: Bir A H3N2, bir A H1N1 ve bir B virüsü içerir.

ABD'de lisanslı tüm influenza aşıları yumurtada üretilir ve adjuvan içermez. Bazı multi-doz TIV preparatlarında antibakteriyel olarak timerosal bulunabilir. Aşının etkili olabilmesi için influenza aktivitesi başlamadan uygulanmalıdır. Aşı, riskli kişiler başta olmak üzere herkese influenza sezonu boyunca uygulanabilir. İnfluenza sezonu kuzey yarımkürede yaşayanlar için Ekimde başlar. Aşılamaya Eylül ayında başlanıp, Mayıs sonuna kadar devam edilebilir. İnaktive aşının en sık saptanan yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı (%64), kızarıklık ve ısı artışıdır, ancak genellikle iki günde düzeler. Özellikle daha önce aşılanmamış küçük çocuklarda hafif ateş, halsizlik, myalji gibi sistemik semptomlar görülebilir ⁽¹⁴⁾.

Canlı influenza aşıları yetişkinler tarafından iyi tolere

edilmektedir. Uygulandıktan sonra hafif burun akıntısı, burun tıkanıklığı, nazal konjesyon yapabilmektedir. Çocuklarda ateş ve boğaz ağrısı, beş yaş altında astım ataklarında artış, ender olarak da baş ağrısı, halsizlik yorgunluk, kas ağrıları, öksürük, üşüme izlenebilir ⁽¹⁾.

CDC 2015-2016 mevsimsel influenza dönemi için aşının koruyuculuğunu ortalama %60 (%51 H1N1 viruslarına, %76 tüm influenza B viruslarına ve %79 influenza B/Yamagata viruslarına karşı) etkili olduğunu bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Treanor JJ. Influenza (Including Avian Influenza and Swine). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2015: 2000-24.
2. Crosby AW. Epidemic and Peace, 1918. Part IV. Westport, CT: Greenwood Press; 1976.
3. Tong S, Li Y, Rivailler P, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109:4269-74.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1116200109>
4. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55:1-63.
5. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson DW, et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *Am J Pub Health* 1997;87:1944-50.
<http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.87.12.1944>
6. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559-67.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051721>
7. Blachere FM, Lindsley WG, Pearce TA, et al. Measurement of airborne influenza virus in a hospital emergency department. *Clin Infect Dis* 2009;48:438-40.
<http://dx.doi.org/10.1086/596478>
8. Centers for Disease Control. Severe methicillin-resistant Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia associated with influenza-Louisiana and Georgia, December 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:325-39.
9. Newton DW, Mellen CF, Baxter BD, et al. Practical and sensitive screening strategy for detection of influenza virus. *J Clin Microbiol* 2002;40:4353-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.11.4353-4356.2002>
10. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children: diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management. Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003-32.
<http://dx.doi.org/10.1086/598513>
11. www.cdc.gov/flu.
12. CDC 2011-2012 Influenza Antiviral Medications: A summary for Clinicians <http://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/antivirals/antiviral-summary-clinicians.pdf>.
13. *MMWR*/January 21, 2011/Vol. 60/No. 1.
14. http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm