

## GLOBALNI ZDRAVSTVENI PROBLEM UZROKOVAN NOVIM VIRUSOM GRIPA A(H1N1)

Zorana Đorđević, Zoran Todorović, Olgica Gajović  
Klinika za infektivne bolesti, Klinički centar Kragujevac

## GLOBAL HEALTH CAUSED BY THE NEW INFLUENZA VIRUS A(H1N1)

Zorana Djordjevic, Zoran Todorovic, Olgica Gajovic  
Infectious Diseases Clinic, The Clinical Center of Kragujevac

### SAŽETAK

Grip izazvan virusom influence A(H1N1) je postao fokus istraživanja registrovanjem visokih stopa letaliteta u Meksiku i SAD-u u proleće 2009. godine. Ubrzo je SZO proglasila VI stepen pandemije, što je značilo da se novi soj virusa gripa potpuno adaptirao na čoveka i da se bolest rasprostire na sve kontinente. Cilj rada je da se sistematizovano prikažu najnovija saznanja o gripu izazvanim novim virusom A(H1N1), kao i da se ukaže na mere prevencije i preporuke u lečenju ove bolesti. Na osnovu dosadašnjih podataka najveći broj obolelih imao je blagu kliničku sliku. U malom broju slučajeva virus može uzrokovati tešku i fatalnu bolest, izazivajući intersticijalnu pneumoniju sa akutnim respiratornim distres sindromom, što zahteva respiratornu potporu. Povećan rizik od komplikacija zapaža se kod dece (<5 godina), trudnica i osoba koje imaju druge hronične bolesti. Novi soj virusa gripa A(H1N1) pokazuje rezistentnost na M2 inhibitore (amantadin i rimantadin), ali je osetljiv na inhibitore neuraminidaze (oseltamivir i zanamivir). Trenutno više laboratorija u svetu proizvodi vakcinu protiv ovog gripa. U radu su date mere prevencije u cilju sprečavanja daljeg širenja ovog gripa.

**Ključne reči:** novi grip A (H1N1), epidemiologija, klinička slika, prevencija

### UVOD

Grip je respiratorno, transmisivno oboljenje koje izaziva virus influence. Bolest se najčešće završava spontano, pa ovo oboljenje ne pobuđuje veliku pažnju kliničara. Međutim, novi virus influence A(H1N1), otkriven u Meksiku i SAD-u marta i aprila 2009. godine (1, 2, 3), izazivao je obolevanje sa visokim stopama letaliteta, što je grip ponovo dovelo u žižu interesovanja.

### CILJ RADA

Cilj rada bio je da se sistematizovano prikažu najnovija saznanja o gripu izazvanim novim virusom A(H1N1), kao i da se ukaže na mere prevencije i preporuke u lečenju ove bolesti.

### ABSTRACT

The flu caused by influenza virus A(H1N1) became the focus of research after high mortality rates were registered in Mexico and the USA in the spring of 2009. Soon afterwards, WHO raised the pandemic level to the highest level, level 6, which meant that the new influenza type had completely adapted to humans and that the disease had spread over all continents. The aim of this research is to give a systematic overview of new information about the flu caused by the new virus A(H1N1), as well as to present precaution measures and recommendations for disease treatment. According to currently available data, the largest number of the infected people displayed mild clinical picture. In a small number of cases, virus can cause serious and fatal diseases, by causing Interstitial Pneumonia with Acute Respiratory Distress Syndrome, which demands respiratory support. Higher risk of complications has been noted in children under 5, pregnant women and people with other chronic diseases. New influenza type A(H1N1) shows resistance to M2 inhibitors (amantadine and rimantadine), but it is sensitive to neuraminidase inhibitors (oseltamivir and zanamivir). At the moment a number of laboratories worldwide are making vaccine against the flu. Precaution measures are given in this research in order to prevent further spreading of the new flu.

**Keywords:** new flu A(H1N1), epidemiology, clinical picture, prevention

### EPIDEMIOLOGIJA

Bolest je prvi put prepoznata tokom pandemije gripa 1918-1919. godine, ali je virus kod ljudi izolovan tek 1974. godine (4, 5). Između 1958-2005. godine zabeleženo je ukupno 37 slučajeva obolevanja od svinjskog gripa među civilnim stanovništvom SAD-a, Čekoslovačke, Holandije, Rusije, Švajcarske i Hong Konga (4). Analizom prikupljenih podataka utvrđeno je da je kod 44% inficiranih osoba postojao kontakt sa svinjama, a da se radilo o ozbiljnom oboljenju govori činjenica da je u 6 slučajeva (17%) ishod bio fatalan.

Ponovna pojava respiratorne bolesti izazvane ovim virusom zabeležena je 1976. godine u američkoj vojnoj bazi u Fort Diksu, Novi Džersi (SAD). Epidemiološka studija je pokazala da je virusom bilo zaraženo 230 vojnika, od kojih kod 13 obolelih (4,6%) nije postojao podatak o kontaktu sa svinjama (7).

Pretpostavlja se da je ovaj virus, iako virulentan, imao isuviše mali epidemijski potencijal da bi mogao da se širi u uslovima van vojničkog kolektiva.

U proleće 2009. godine u tri oblasti Meksika prijavljeni su novi slučajevi respiratornog oboljenja koji su povezani sa svinjskim gripom (8, 9). Najveći broj obolelih poticao je iz Meksiko Sitija, dok je širom zemlje zabeleženo preko 2500 sumnjivih i više od 150 smrtnih slučajeva (3, 8, 9). Aprila 2009. godine i laboratorijski je potvrđeno da se radi o infekciji izazvanom virusom gripa A(H1N1) (10, 11).

Ubrzo su počele da pristižu prijave obolavanja iz više zemalja SAD-a. Kod većine obolelih klinička slika bila je srednje teška, mada je kod nekih pacijenata postojala potreba za hospitalizacijom (12). Novi slučajevi obolavanja, izazvani ovim virusom, uskoro su zabeleženi i u drugim delovima sveta, ukazujući da ovo postaje globalni zdravstveni problem (13).

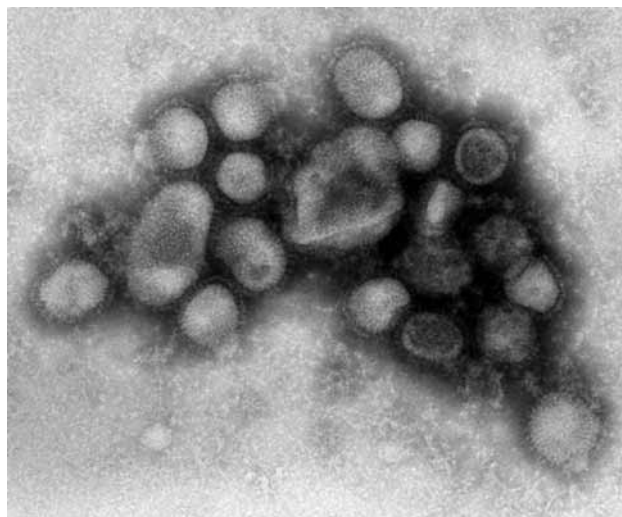
SZO je razmarajući novonastalu situaciju u junu 2009. godine proglasila VI stepen pandemije gripa, što je značilo da se novi soj virusa gripa potpuno adaptirao na čoveka i da se bolest rasprostire na sve kontinente. U svetu je do septembra 2009. godine registrovano preko 300000 potvrđenih slučajeva obolavanja od ovog gripa, a najmanje 3500 je umrlo. Ista organizacija procenjuje da bi u naredne dve godine od novog gripa u svetu moglo da oboli oko dve milijarde ljudi (14).

Prvi slučaj infekcije izazvan novim virusom gripa A(H1N1) u Srbiji zabeležen je juna 2009. godine, a radilo se o pacijentu koji je boravio u Argentini (Buenos Aires), a po povratku u Beograd je zbog visoke temperature i tegoba od strane respiratornog sistema hospitalizovan u Institutu za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije. Ubrzo je u Nacionalnoj referentnoj laboratoriji za respiratorne viruse Instituta za virusologiju, vakcine i serume oTorlak, potvrđena infekcija izazvana novim virusom gripa. Od septembra 2009. godine u Srbiji se registruje porast obolavanja od ovog gripa (14).

Uzročnici gripa su virusi koji pripadaju familiji Orthomyxoviridae. Postoje tri tipa virusa - A, B i C. Virus gripa, naročito tip A, ima nestabilnu antigensku strukturu. Napodložniji promenama su površinski antigeni H (hemaglutinini) i N (neuraminidaza). Virus gripa preživljava 6-12 sati na sobnoj temperaturi, a na površinama predmeta može da preživi 48 sati. Orthomyxovirusi pokazuju osetljivost na dezinficijense i antiseptike.

Još uvek se u stručnoj javnosti razmatra uloga svinje u nastanku novog soja virusa gripa. Zastupljeno je gledište da svinja ima određenu ulogu u transmisiji virusa gripa između različitih vrsta. Osetljive ćelije svinje poseduju receptore za oba virusa (ptičiji i

humani) koje dozvoljavaju reasortiman virusa gripa u slučaju da je ćelija svinje inficirana sa više činilaca (4, 15, 16). Tako su u proleće 2009. godine zabeleženi slučajevi obolavanja od gripa A (H1N1), posebne genetske kombinacije, koja do tada nije videna kod svinja ili ljudi (9). Pretpostavlja se da je došlo do trostrukog reasortimana između svinjskog, ptičijeg i humanog gripa i pojave novog serotipa (17, 18). Novi virus nastao je kombinacijom svinjskog influenza virusa Severne Amerike i Evro-azijske "avian-like" linije (Slika 1). Novonastale promene daju virusu pandemijski potencijal (19). Ispitivanja su pokazala da ne postoji razlika u genetskoj strukturi virusa izolovanih od pacijenata sa lakom i teškom formom bolesti. Još uvek nije dato potpuno objašnjenje kako je virus inicijalno prešao na ljude (20).



Slika 1. Virus gripa

Izvor: <http://www.euro.who.int/influenza/AH1N1/2009>

Influenca može biti uzrokovana i sa nekoliko različitih subtipova svinjskog gripa A, mada je H1N1 najvažniji kako za svinje, tako i za infekcije kod ljudi (8). Infekcije uzrokovane subtipovima H3N2 bile su retke (4).

Virus A(H1N1) je pandemijski soj koji je brzo zauzeo mesto u cirkulaciji i sada je dominantan soj virusa u većem delu sveta. U dolazećim mesecima očekuje se da će se virus kontinuirano kretati kroz osetljivu populaciju.

Analiziranjem virusa dobijenog od obolelih konstatovano je da se on stalno genetski menja, tako da se ne može sa sigurnošću predvideti kakva će mu biti definitivna patogenost. Prema podacima, više laboratorija SZO u svetu, koje prate kretanje virusa, uvidelo se da virus nije mutirao u virulentniju ili letalniju formu. Trenutno je u Evropskom regionu izolovan virus influenza A(H1N1) koji je nisko patogen i koji ima drugačiju genetsku strukturu u odnosu na prvobitno izolovan soj iz Meksika i SAD-a (14).

Novi virus A(H1N1) prenosi se vazdušno-kapljičnim putem, tj. velikim česticama aerosola, kao i kontaktom sa površinama koje su bile kontaminirane respiratornim kapljicama i rukama (21). Ovakav tip prenošenja virusa omogućio je da se bolest u kratkom vremenskom periodu zabeleži širom sveta (22). Nekoliko slučajeva obolelih u SAD-u imalo je virus koji je genetski bio blizak izolatima iz Meksika, što podržava teoriju prenošenja virusa interhumano (9, 23).

Zaraznost kod novog gripa je sedam dana posle početka bolesti (24), duži period može se sresti kod dece (posebno novorođenčadi), mladih odraslih osoba, pacijenata sa hroničnim bolestima i imunokompromitovanih pacijenata.

Mada se sa sigurnošću ne može reći koliki je inkubacioni period, kod većine obolelih se kreće 1-4 dana, a ređe 1-7 dana (21).

Očekivanja su da će se ovaj grip na severnoj hemisferi javiti ranije od sezonskog, da će epidemija trajati oko četiri meseca, a da će vrh talasa trajati 2-4 nedelje (25).

Dosadašnja ispitivanja su pokazala da je dominantna uzrasna grupa među obolelima grupa odraslih osoba (ispod 50 godina starosti), kod kojih su češće registrovani i slučajevi teške ili fatalne bolesti (26), kao i dece uzrasta 5-14 godina (27).

## KLINIČKE MANIFESTACIJE

Na osnovu dosadašnjih saznanja procenjuje se da će se infekcija novim virusom A(H1N1), manifestovati od blagih do umereno teških formi. Tipične kliničke manifestacije uključuju: povišenu temperaturu, groznicu, drhtavicu, bolove u guši, kašalj, kijavicu, mijalgije i zamor. Pacijente sa ovim tegobama nije potrebno hospitalizovati, a bolest prolazi uz simptomatsku terapiju. Primećeno je da se među obolelima često sreću i gastrointestinalne tegobe (povraćanje i dijareja) (1). Uočava se pojava blagih, asimptomatskih (viral RNK+), nefebričnih slučajeva, koji su bitni kao mogući "sejači" klica.

Samo u malom broju slučajeva virus može izazvati tešku i fatalnu bolest, a zapaženo je da se ona prvenstveno javlja kod mladih i zdravih ljudi. Jedna od najznačajnijih teških formi bolesti su teški respiratorni poremećaji. Kod tih pacijenata, virus direktno inficira pluća, uzrokujući virusnu intersticijalnu pneumoniju sa akutnim respiratornim distress sindromom, što zahteva respiratornu potporu. Analizirajući obolevanje u Evropskom regionu došlo se do podatka da je kod 10% slučajeva bilo potrebe za hospitalizacijom.

Dosadašnja ispitivanja su pokazala da je od ukupnog broja obolelih 3% imalo neku hroničnu

bolest, karcinom, HIV, konvulzije, malnutriciju, imunosupresivnu bolest, dok je među teškim slučajevima (slučajevi sa komplikacijama) 50-80% imalo hroničnu bolest (14).

Koinfekcija A(H1N1) sa HIV infekcijom ne povećava rizik od teške ili fatalne forme bolesti, kod onih pacijenata koji primaju antiretroviralnu terapiju. Prvi podaci ukazuju na to da je virus A(H1N1) kod ovih osoba izazivao blagu bolest sa potpunim oporavkom. Postoje podaci da su respiratorne bolesti, posebno astma, kardiovaskularne bolesti, dijabetes i imunosupresija bolesti i stanja koja povećavaju rizik od teške i fatalne bolesti.

Ljudi sa viškom telesne težine mogli bi biti pod povećanim rizikom od ozbiljnih komplikacija, pa čak i smrti, u slučaju infekcije virusom novog gripa, zaključili su američki naučnici. Kao povod za ovakav zaključak oni su naveli slučajeve deset pacijenata obolelih od novog gripa, koji su lečeni u bolnici u Mičigenu. Od desetoro obolelih, devetoro je bilo sa viškom telesne težine, a sedmero ozbiljno gojaznih. Dvoje od troje koji su podlegli bolesti spadalo je u ovu poslednju kategoriju (28).

Visok rizik za pojavu težih formi bolesti, pa samim tim i za hospitalizacijom, je zabeležen kod marginalizovanih populacija, što se dovodi u vezu sa lošim socio-ekonomskim uslovima, lošim životnim standardom i zdravstvenim stanjem ovih osoba.

I povećan rizik tokom trudnoće je dobro dokumentovan (18). Kod trudnica se beleži i porast stope spontanih abortusa kao i preterminskog porođaja, naročito kod onih koje su imale pneumoniju (29).

Kod dece koja su bila inficirana novim virusom gripa klinička slika je obično bila blaga, sa znacima infekcije gornjih respiratornih puteva (30). U malom broju obolelih novorođenčadi i mlade dece bila je prisutna: letargija, apneja, tahipneja, dispneja, cijanoza, dehidracija, promene mentalnog statusa i ekstremna iritabilnost. Ukoliko dete ima drugu hroničnu bolest ili je u imunosupresiji znatno se povećava rizik od komplikacija koje nekada dovode do nepovoljnog ishoda (31).

Povećan rizik od komplikacija se zapaža kod mlade dece (<5 godina), kod trudnica i osoba koje su imale druge osnovne bolesti (30, 32).

Najčešće do sada opisane komplikacije su:

- egzacerbacija hronične bolesti,
- bolesti gornjeg respiratornog trakta (sinusitis, otitis media, crup),
- bolesti donjeg respiratornog trakta (pneumonia, bronchiolitis, status asthmaticus),

- kardijalne (miocarditis, pericarditis),
- neurološke (encephalopatia, encephalitis, status epilepticus),
- toksični šok sindrom i
- sekundarne bakterijske pneumonije, sa ili bez sepse.

### DIJAGNOZA

Dijagnoza gripa prouzrokovanog novim sojem A(H1N1) postavlja se na osnovu kliničkih manifestacija, epidemioloških podataka i virusoloških analiza. Biološki materijal za virusološke analize potrebno je uzeti u sledećim situacijama:

- u cilju laboratorijske potvrde slučajeva u okruzima u kojima do sada nisu dijagnostikovani,

- kod slučajeva sa teškom kliničkom slikom koja zahteva hospitalizaciju,

- u cilju monitoringa cirkulacije novog virusa gripa A(H1N1) i drugih sojeva virusa gripa, kao i drugih respiratornih virusa, u skladu sa preporukama referentnih institucija.

Ukoliko je potrebno izolovati virus uzima se: kombinovani bris guša/nos, ispirak nosnog dela ždrebla, nazofaringealni bris, aspirat traheje, bronhoalveolarni ispirak, najkasnije do petog dana od početka simptoma. Prilikom uzimanja brisa potrebno je uzeti i krv za serološke analize. Preporučuje se uzimanje parnih seruma, akutni i rekonvalescentni, 2-4 nedelje od pojave simptoma.

### LEČENJE I PROGNOZA

Ispitivanja su pokazala da novi soj virusa gripa A(H1N1) pokazuje rezistentnost na M2 inhibitore (amantadin i rimantadin), ali je osetljiv na inhibitore neuraminidaza (oseltamivir i zanamivir). Terapijski odgovor je najbolji kada se sa lečenjem započne u prvih 48 sati od početka simptoma bolesti. Ukoliko se terapija započne kasnije mala je verovatnoća da će doći do povoljnog efekta s obzirom na patogenezu bolesti.

Inhibitore neuraminidaze treba davati hospitalizovanom pacijentu tokom pet dana prema sledećoj šemi:

Primećeno je da virusi na koje je delovano ovim lekovima postepeno prave rezistenciju, te ih je zato neophodno ordinirati uz stroge kliničke indikacije (33). Dobro je dokumentovan slučaj dva imunosupresivna pacijenata sa infekcijom virusa gripa A(H1N1), koji su inicijalno bili osetljivi na Oseltamivir, ali se tokom lečenja razvila rezistencija. Epidemiološki oni nisu mogli da se dovedu u vezu jer su lečeni u različitim

Oseltamivir		
deca	≤15 kg	30mg x 2/dan
	15 kg do 23kg	45mg x 2/dan
	23 kg do 40kg	60mg x 2/dan
	>40 kg	75mg x 2/dan
odrasli		75mg x 2/dan
<b>Zanamivir</b>		
Deca(>7 godina)	2x 10 mg dva puta na dan po dve inhalacije,	
odrasli	Jedna tableta za inhaliranje ima 5mg zanamivira	

Izvor: <http://www.batut.org.rs>

bolnicama. Testiranjm virusne RNK nađene su mutacije za koje je poznato da se dovode u vezu sa rezistencijom na Oseltamivir (34).

Iskustva u upotrebi Oseltamivir i Zanamivira kod dece koja su bila inficirana novim virusom gripa A(H1N1) su mala. Meta-analiza o upotrebi ovih medikamenata kod dece u postekspozicionoj profilaksi kod sezonskog gripa pokazala je da oni imaju mali efekat na smanjenje dužine trajanja bolesti i redukciju prenosa na druge članove domaćinstva, ali imaju mali efekat na egzacerbaciju astme ili upotrebu antibiotika (35).

### PREVENCIJA

Više laboratorija u svetu pravi vakcinu protiv novog virusa, koja je dobila licencu oktobra 2009. godine. ACIP (Savetodavni komitet za primenu imunizacija) dao je preporuke o ciljanoj populaciji, programu vakcinacije, kao i projekte snabdevanja vakcinom, ovde je istaknuto da je potrebno u što kraćem roku vakcinisati što više osoba (36). Prioritet u budućoj imunizaciji dat je: trudnicama, osobama koje neguju novorođenčad (ispod 6 meseci starosti), deci i mladim odraslim osobama (od 6 meseci do 24-te godine) i osobama od 25-64 godine kod kojih bi grip povećao rizik od komplikacija, kao i zdravstvenim radnicima (102% populacije) (37).

Postoje ispitivanja koja dokazuju da bi masovna vakcinacija sprovedena u svim zemljama, sa obuhvatom stanovništva preko 50%, ukoliko bi se sproveda 6 meseci pre početka pandemije, redukovala kumulativni broj slučajeva za 91% (38).

Vanredna imunizacija protiv novog gripa izazvanog virusom A(H1N1) u Republici Srbiji izvodice se vakcinom Focetria (Novartis), a obuhvatiće sledeće kategorije stanovništva (39):

1. Osobe starosti preko 6 meseci sa hroničnim poremećajima zdravlja (hronične plućne bolesti - uključujući astmu, kardiovaskularne bolesti - izuzev hipertenzije, hronična oboljenja bubrega, jetre, neurološke/neuromuskularne bolesti, hematološki i metabolički poremećaji - uključujući šećernu bolest i prekomernu gojaznost, imunodeficijencije - uključujući imunosupresiju uzrokovanu lekovima i HIV-om);

2. Trudnice (zbog povećanog rizika od teške forme obolevanja, koja potencijalno može da rezultuje spontanim pobačajem/smrtnim ishodom, posebno tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće), isključujući aplikovanje u prvom trimestru trudnoće, uz konsultaciju ginekologa;

3. Zdrava deca starija od 6 meseci do 2 godine, uz konsultaciju pedijatra;

4. Lica zaposlena u objektima u kojima se obavlja zdravstvena delatnost;

5. Lica smeštena i zaposlena u ustanovama za socijalnu zaštitu;

6. Lica zaposlena na poslovima osnovnih funkcija zajednice (zaposleni u državnim organima na lokalnom, pokrajinskom i republičkom nivou, zaposleni u javnim službama - proizvodnja i distribucija lekova, hrane, vode, električne energije, dispozicija otpada, javni transport, službe za sahranjivanje, osoblje jaslica, dečijih vrtića i škola, PTT saobraćaj i telekomunikacije, zaposleni u javnom medijskom servisu, finansijske ustanove, zdravstvena zaštita životinja i dr., zaposleni u pravosuđu i zaposleni i lica koja izdržavaju kaznu u zavodima za izvršenje krivičnih sankcija) prema posebnim planovima organa državne uprave i lokalnih samouprava, koje dostavljaju teritorijalno nadležnom institutu/zavodu za javno zdravlje.

7. Zdrava deca od 3 do 14 godina starosti;

8. Zdravi mlađi odrasli (15-49 godina);

9. Zdravi odrasli uzrasta 50-64 godine;

10. Zdravi odrasli starosti 65 godina i više.

SZO je preporučila opšte mere prevencije, kao što su držanje odstojanja od najmanje 1 m od obolelih osoba, higijena disajnih puteva (pokrivanje nosa i usta prilikom kašljanja i kihanja papirnatom maramicom koju odmah treba nakon upotrebe baciti, a ruke oprati tekućom vodom i sapunom), higijena ruku i provetranje prostorija u kojima se boravi, kao najefikasnije mere prevencije i suzbijanja gripa izazvanim novim virusom influence (39).

## ZAKLJUČAK

U narednom periodu potrebna je intenzivna i usmerena aktivnost zdravstvenog sistema radi praćenja

opšteg globalnog širenja, praćenja trenda bolesti, inteziteta, uticaja pandemije na zdravstveni sistem, incidence blagih i teških slučajeva, smrti od akutnih respiratornih bolesti radi blagovremenog preduzimanja aktivnosti u cilju smanjenja posledica koje će za sobom ostaviti pandemija novim sojem virusa gripa A(H1N1).

## LITERATURA

1. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines on antiviral recommendation for patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection and close contacts. <http://www.cdc.gov/swineflu> (Accessed April 29,2009)
2. World Health Organization. Swine influenza - update 3, 27 April 2009. [http://www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_27/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_27/en/index.html) (Accessed April 27,2009)
3. The New York Times . Mexico Limits Many Activities as Flu Alerts Are Increased. [http://www.nytimes.com/2009/05/01/health/01flu.html?\\_r=1&hp](http://www.nytimes.com/2009/05/01/health/01flu.html?_r=1&hp) (Accessed April 30, 2009).
4. Myers KP,Olsen CW, Gray GC.Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1084
5. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12 (1).
6. Gaydos JC, Hodder RA, Top FH Jr et al. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). II. Transmission and morbidity in units with cases. *J Infect Dis* 1977; 136 Suppl: S363.
7. Gaydos JC, Hodder RA, Top FH Jr et al. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey (January-February 1976). I. Case finding and clinical study of cases. *J Infect Dis* 1977; 136 Suppl: S356.
8. World Health Organization. Swine flu illness in the United States and Mexico- update 2, 26 April 2009. [http://www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_26/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_26/en/index.html) (Accessed April 27,2009).
9. World Health Organization. Influenza/like illness in the United States and Mexico, 24 April 2009. [http://www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_24/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html) (Accessed April 27,2009).
10. World Health Organization. Swine influenza - update 5, 29 April 2009. [http://www.who.int/csr/don/2009\\_04\\_29/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_04_29/en/index.html) (Accessed April 29,2009).
11. Latin American Herald Tribune. Mexico Flu Deaths Rise 159. <http://www.laht.com/article.asp?Articleid=333228&categoryd=10718> (Accessed April 30,2009).

12. United States Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza(flu). <http://www.cdc.gov/swinwflu/> (Accessed April 30,2009).
13. Franco-Giraldo A, Alvarez-Dardet C. Global public health: international health is tested to its limits by the human influenza A epidemic. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25(6):540-7.
14. Institut za javno zdravlje - Batut, Centar za kontrolu bolesti: Pripreme za drugi talas pandemije, lekcije naučene iz dosadašnjih epidemijskih javljanja - Pandemija A (H1N1) 2009. [http://www.batut.org.rs/activenews\\_view.asp?articleID=287](http://www.batut.org.rs/activenews_view.asp?articleID=287) (Accessed September 15,2009).
15. Ito T, Coucerio JN, KelmS et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potencial. *J Virol* 1998; 72:7376.
16. Thaccer E, Janke B. Swine influenza virus: zoonotic potencial and vaccination strategies for the control of avian and swinw influenzas. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl1: S19.
17. United States Centers for Disease Control and Prevention. CDC Briefing on Public Health Investigation of Human Casesof Swine Influenya,2009. <http://www.cdc.gov/media/transcripts/2009/t090423.htm> (Accessed April 27,2009).
18. Kiely PM, Lian KY, Napper G, Lakkis C. Influenza A(H1N1) and infection control guidelines for optometrists. *Clin Exp Optom* 2009; 92(6):490-4.
19. Gallaher WR. Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1 2009. *Virol J* 2009;6:51.
20. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med* 2009;7:30.
21. United States Centers for Disease Control and Prevention. Integrim Guidance for Clinicians on Identifying and Caring for Patients with Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Infection [http://www.cdc.gov/swinwflu/identifying\\_patients.htm](http://www.cdc.gov/swinwflu/identifying_patients.htm) (Accessed April 29,2009).
22. United States Centers for Disease Control and Prevention. Integrim CDC Guidance for Nonpharmaceutical Community Mitigation in Response to Human Infections with Swine Influenza (H1N1) Virus. <http://www.cdc.gov/swinwflu/mutigation.htm> (Accessed April 27,2009).
23. Update: Swine influenza A (H1N1) infection-California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1.
24. United States Centers for Disease Control and Prevention. Integrim Guidance on Specimen Collection and Processing with Suspected Swine influenza A (H1N1) Virus Infection <http://www.cdc.gov/swinwflu/specimencollection.htm> (Accessed April 28,2009).
25. Balcan D, Hu H, Goncalves B et al. Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A(H1N1): a Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility. *BMC Med* 2009;7(1):45.
26. Senanayake SN. Swine flu update: bringing home the bacon. *Med J Aust* 2009, 191(3):138-40.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections - Chicago, Illinois, April-July 2009,58(33):913-8.
28. Kelly H, Grant K, Williams S, Smith D. H1N1 swine origin influenza infection in the United States and Europe in 2009 may be similar to H1N1 seasonal influenza infection in two Australian states in 2007 and 2008. *Influenza Other Respi Viruses.* 2009;3(4):183-8.
29. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA et al. Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451-8. .Comment in: *Lancet* 2009;374(9688):429-30.
30. United States Centers for Disease Control and Prevention. Integrim Guidance for Clinicians on the Prevention and Treatment of Swine-Origin Influenza Virus Infectio in Young Children. <http://www.cdc.gov/swinwflu/childrentreatman.htm> (Accessed April 29,2009).
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April-August 2009. 58(34):941-7.
32. United States Centers for Disease Control and Prevention. Integrim Guidance ö Pregnat Women and Swine Influenza. Considerations for Clinicians. [http://www.cdc.gov/swinwflu/clinician\\_pregnat.htm](http://www.cdc.gov/swinwflu/clinician_pregnat.htm) (Accessed April 29,2009).
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis--North Carolina, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(35):969-72.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed

- patients - Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(32):893-6.
35. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 10; 339:b3172. doi: 10.1136/bmj.b3172. Comment in: *BMJ* 2009;339:b3620.
36. Hessel L. European Vaccine Manufacturers (EVM) Influenza Working Group. Pandemic influenza vaccines: meeting the supply, distribution and deployment challenges. *Influenza Other Respi Viruses* 2009;3(4):165-70.
37. *MMWR Recomm Rep*. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009.58(RR-10):1-8.
38. Flahault A, Vergu E, Boille PY. Potential for a global dynamic of Influenza A (H1N1). *BMC Infect Dis* 2009;9:129.
39. Institut za javno zdravlje öBatut, Centar za kontrolu bolesti: Stručno metodološko uputstvo za kontrolu širenja pandemijskog gripa u R. Srbiji. [http://www.batut.org.rs/ web dokumenta/SMU kontrola širenja pandemijskog gripa. pdf](http://www.batut.org.rs/web_dokumenta/SMU_kontrola_širenja_pandemijskog_gripa.pdf) (Accessed December 28,2009)