

## ÇOCUKLARDA PANDEMİK İNFLUENZA A (H1N1) 2009

### *PANDEMIC INFLUENZA A (H1N1) 2009 IN CHILDREN*

Ayper SOMER, Selda HANÇERLİ TÖRÜ\*

**Özet:** Çocuklarda influenza klinik semptomları, ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, yaygın miyalji, kırgınlık ve daha sonra gelişen solunum sistemi semptomları ile karakterizedir. 2009 yılı Nisan ayında Meksika’da başlayan pandemik influenza salgınında saptanan H1N1 virusunun domuzda gerçekleşen insan, kanatlılar ve domuz influenza virusları arasındaki antijen değişimi sonucu oluşması nedeniyle bu virus “domuz gribi” virusu/ yeni varyant H1N1 olarak adlandırılmıştır. Salgın hızla tüm dünyaya yayılmış ve 11 Haziran 2009 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu salgının 21. yüzyılın ilk pandemisi olduğunu ilan etmiştir. Bu makalede pandemik influenza’nın çocuk hastalarda seyri tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Pandemik influenza A (H1N1), çocuk, pnömoni.

**Summary:** The clinical symptoms of influenza infection in children are characterized by sudden onset of fever, headache, diffuse myalgia, and malaise with subsequent respiratory tract symptoms. A new strain of pandemic influenza A (H1N1) virus, which is suggested to have emerged as a result of an antigenic re-assortment between human, avian and swine influenza viruses, emerged in Mexico in April 2009. On 11 June 2009, WHO raised the level of pandemic alert level to Phase 6, and declared the first pandemic of the 21<sup>st</sup> century. In this article, the characteristics of patients with pandemic influenza are discussed.

**Key Words:** Pandemic influenza A (H1N1), pneumonia, children.

Sağlıklı çocuklarda her yıl %10-40 arasında influenza hastalık atak hızının olduğu bilinmektedir. Her yıl beş yaş altı çocukların %1-2’si influenza nedeniyle doktora getirilmektedir ve 2 yaş altı çocuklarda influenza nedeniyle hastaneye yatış oranı risk grubu olarak kabul edilen 65 yaş üstü erişkinlere benzer oranda 100,000’de 190-480 oranında saptanmıştır. Ancak 6 aydan küçük çocuklarda influenza nedeniyle hastaneye yatış hızı diğer yaş grubu çocuklardan belirgin olarak daha yüksektir (2, 19).

İnfluenza virusunun en önemli özelliği yüksek mutasyon hızıdır. Virus antijenik bir değişim göstererek daha önceki influenza viruslarından tamamen farklı, toplumda hiçbir insanın tanımadığı bir virusa dönüşerek pandemilere neden olmaktadır (24).

Bu makalede Nisan 2009 yılında Meksika’dan başlayan, 16 Mayıs 2009 tarihinde ABD’den yola çıkıp Amsterdam üzerinden Irak’a gitmek amacıyla İstanbul’a gelen ABD vatandaşı bir kişide İnfluenza A/H1N1 virusu tespit edilmesiyle Türkiye’yi de içine alan yeni varyant H1N1’nin çocuklarda seyri ele alınacaktır.

---

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

## Etiyoloji ve Epidemiyoloji

İnfluenza Orthomyxoviridae ailesinden üç virus tipinden (A, B veya C) biridir. İnfluenza A virusları 2 yüzey glikoproteinine; hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) sahiptir. Üç hemaglütinin alt grubu (H1, H2, H3) ve iki nöraminidaz (N1 ve N2) alt grubu insanlarda epidemi yapar. Bu antijenlere karşı antikor oluşması sonucu immünite gelişir. Yeni bir hemaglütinin veya nöraminidaz tipi ortaya çıkması ile oluşan büyük değişikliklere antijenik “shift” adı verilir. Alt gruplarda oluşan minor değişiklikler ise antijenik “drift” olarak adlandırılır (2, 24). Bu major değişim sonucu pandemiler ortaya çıkmaktadır (3).

İnfluenza insandan insana direkt temas, damlacık, hava yolu veya kontamine sekresyonlarla bulaşır. Hastalarda özellikle semptomlar başlamadan önceki 24 saatte bulaştırıcılık çok fazladır ve semptomlar devamınca pozitifdir. Bulaştırıcılık hastalığın 7. gününde azalır ancak özellikle küçük çocuk ve immün yetersizliği olanlarda uzayabilir (2).

Yirminci yüzyılda üç büyük influenza pandemisi olmuştur. 1918 yılında “İspanyol Gribi (H1N1)” salgınında 20-40 milyon kişinin, 1957 yılında “Asya Gribi (H2N2)” salgınında 1-4 milyon kişi, 1968 yılında “Hong Kong Gribi (H3N2)” salgınında 1-4 milyon kişinin öldüğü bildirilmiştir. 2009 yılında ortaya çıkan H1N1'nin genetik analiz sonuçları; virusun üç ayrı virustan özellikler taşıdığını göstermektedir (7). 2009 yılı Nisan ayında Meksika’da başlayan pandemik influenza salgınında saptanan H1N1 virusunun domuzda gerçekleşen insan, kanatlılar ve domuz influenza virusları arasındaki antijen değişimi sonucu oluşması nedeniyle bu virus “domuz gribi” virusu/ yeni varyant H1N1 olarak adlandırılmıştır (17). Salgın hızla tüm dünyaya yayılmış ve 11 Haziran 2009 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu salgının beklenen pandemi olduğunu ilan etmiştir (25). Hastalığın atak hızı %20 civarındadır (12).

Türkiye’de ilk vaka 16 Mayıs 2009 tarihinde ABD’den yola çıkıp Amsterdam üzerinden Irak’a gitmek amacıyla İstanbul’a gelen ABD vatandaşı bir kişide influenza A/H1N1 virusu belirlenmesiyle saptanmıştır. İlk yerli laboratuvar kanıtlı vaka 18 Haziran 2009, ilk ölüm ise 22 Ekim 2009 tarihinde bildirilmiştir (6).

## Klinik

Çocuklarda influenza klinik semptomları, ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, yaygın miyalji, kırgınlık ve daha sonra gelişen solunum sistemi semptomları ile karakterizedir (2). Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda hastaneye yatan H1N1v infekte hastalar arasında semptomlar Tablo 1’de sunulmuştur (5, 8, 18, 20).

26 Ekim-26 Kasım 2009 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Servisine pandemik influenza tanısı ile 1 ay 16 yaş arası 114 hasta (yaş ortalaması  $5.17 \pm 2.08$  yıl). Hastaneye yatırılan çocuk hastalarda en sık rastlanan başvuru yakınmaları ateş (%100), öksürük (%82), kusma (%27), solunum güçlüğü (%32), yaygın vücut ağrısı (%19), baş ağrısı (%18), burun akıntısı (%15), ishal (%13) ve boğaz ağrısı (%8) olarak belirlenmiştir.

Padilla ve ark.’larının (5) Meksika’daki H1N1v pandemisi sırasında yaptıkları gözlemsel çalışmada hastalarda laboratuvar anomalisi olarak LDH yüksekliği (%100), CK yüksekliği (%62) ve lenfopeni (%61) saptamışlardır. Meksika çalışmasının %29’unu 15 yaş altı hastalar oluşturmaktaydı. Kliniğimize

**Tablo 1. Pandemik influenza tanısı ile yatan hastaların klinik bulguları (10-14)**

Ülke	Vaka sayısı N	Yaş Dağılımı	Ateş %	Öksürük %	Yaygın vücut ağrısı %	İshal %	Baş ağrısı %	Burun Akıntısı %	Solunum sıkıntısı
Meksika	98	13-47 y	100	100	44	22	22	28	100
Amerika	268	0-81 y	93	83	40	24	31	36	
İspanya	32	18-40 y	96	88	69		59		100
İngiltere	89	1 ay-16y	80	73	20	20	20	59	20
Arjantin	251	1ay-18 y	88	70	6	18	6	32	19
Türkiye (İ.T.F.)	114	1ay-16 y	100	82	19	13	18	15	32

yatırılan hastalarda CRP yüksekliği (%65), LDH yüksekliği (%53), lenfopeni (%30), CK yüksekliği (%19), AST yüksekliği (%18), hiponatremi (%17.5), hipofosfatemi (%13) ve nötropeni (%10) saptandı.

### Tanı

Viral kültür influenza tanısında altın standart olmasına karşın gerek sitopatik etkinin görülmesi gerek virusun hemadsorpsiyon ya da hemaglutinasyon ile saptanması için 6-7 gün geçmesi gereklidir. Nazofarengeal örneklerde influenza A ve B antijenlerine yönelik hızlı tanı testleri kullanılabilir ancak kültüre göre duyarlılık (%45-90) ve özgüllükleri (%60-95) değişkendir. Bu testlerin de ilk 3 günde alınması uygundur, çünkü viral salınım bu zamandan sonra hızla azalır. Çift serum örneğinde artan titrenin saptandığı seroloji kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon inhibisyon, nötralizasyon veya EIA yöntemleriyle bakılabilir. (2,3) Dünya Sağlık Örgütü tarafından “İnfluenza A H1N1 (swine origin) virusunun tanısına yönelik PCR protokollerinin güncellenmiş ve uygun primer prob ve pozitif kontrolleri içeren “Swine İnfluenza PCR Test Kiti” ulusal influenza merkezlerine gönderilmiştir. 2009 H1N1 için ülkemizde referans laboratuvarlarda tanı nazofarenksten alınan sürüntü örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile konulmaktadır.

### Komplikasyonlar

H1N1 virus enfeksiyonunda oluşan komplikasyonlar ile yeterli veri henüz oluşmamasına rağmen, mevsimsel influenza enfeksiyonuna benzer sonuçlar doğuracağı düşünülmektedir (13). Altta yatan kronik hastalığın alevlenmesi, üst solunum yolu hastalığı (sinüzit, otitis media, krup), alt solunum yolu hastalığı (pnömoni, bronşiyolit, status astmatikus), kardiyak hastalık (miyokardit, perikardit), miyozit, rabdomiyoliz, nörolojik hastalık (akut post-infeksiyöz ensefalopati, ensefalit, febril konvülsiyon,) toksik şok sendromu bu komplikasyonların başlıcalarıdır (11, 14, 16).

Hastaneye yatan hastaların büyük kısmı alt solunum yolu hastalığı ve bunun sonucunda hipoksemi bulguları geliştiği saptanmıştır. Arjantin’de yapılan çalışmada hastaların %82’sine oksijen desteği ortalama 6 gün boyunca verilmiştir (8). Kliniğimize yatırılan hastaların on altısında (%14) hipoksemi bulguları mevcuttu ve mekanik ventilatör desteği verildi.

İnfluenza infeksiyonunun 2 yaşından küçük çocuklarda; kronik hastalığa bağlı ilaç tedavisi altında olan ya da immün süprese olan tüm çocuklarda daha ciddi seyrettiği bilinmektedir (2, 3). Buna karşın Meksika’da H1N1v ilişkili pnömoni nedeniyle yatırılan hastalarda ölümlerin genç erişkin ve daha önceden sağlıklı kişilerde daha sık olduğu saptanmış (5). Kliniğimizde kaybedilen vaka olmamakla birlikte yatırılan hastaların %62’si 5 yaş üstündeki çocuklardı. İki yaş altı çocuklar risk grubunu oluşturmasına rağmen tüm hastaların sadece %23’ünü oluşturmaktaydı.

### **İnfluenza-İlişkili Pediyatrik Mortalite**

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme ve Kontrol Komitesine (CDC) 6 Mart 2010 tarihine kadar itibaren bildirilen 265 pediatrik ölüm mevcuttur. Pediyatrik ölümlerde 48 vaka < 2 yaş, 30 vaka 2-4 yaş, 98 vaka 5-11 yaş, 89 vaka 12-17 yaş aralığındaydı.

139 vakanın bakteriyel kültürlerinde üreme tespit edilmiştir. Bu vakaların % 23.4’ünde *Streptococcus pneumoniae*, % 29.8’inde *Staphylococcus aureus* ko-infeksiyon olarak saptanmıştır. Bu hastaların % 63.8’ini 5 yaş ve üstü çocuklar oluşturmaktadır (23).

### **Tedavi**

Çoğu çocuk ve adolesan influenza infeksiyonunu hafif hastalık şeklinde geçirir. Çocuklarda influenza destek tedavisinde yatak istirahati, bol sıvı tüketimi, solunum yollarının nemlendirilmesi, ateş ve miyalji için asetaminofen gibi ajanların verilmesi önerilmektedir (2, 3). Risk faktörü olmayan hafif hastalık tablosunda olan çocukların aileleri hastalık hakkında bilgilendirilerek evde istirahat önerilmelidir.

İnfluenzadan korunmada şunlar önerilmektedir;

- Öksürüp, aksırırken ağız/burun bir mendille kapatılmalı, mendil atılıp eller yıkanmalı.
- El hijyeni için su ve sabun kullanılmalı. Hasta kişi ellerini kurulamak için dokuma havlu değil, kağıt havlu kullanılmalıdır.
- Hasta kişi, 7 gün boyunca evde kalmalıdır. Bu zamana kadar eğer izole edildiği ev dışına çıkması gerekirse mutlaka cerrahi maske kullanılmalıdır.
- Mümkünse hasta tek başına bir odada izole edilmelidir. Hastalığı süresince cerrahi maske kullanılmalıdır.
- Hastalık süresince ziyaretçi kabul edilmemelidir.

Antiviral ilaçlar: Nöraminidaz inhibitörleri olan zanamivir ve oseltamivir tedavi verilecek vakalara kullanılabilir (Tablo 2). Zanamivir ve oseltamivir semptomların ilk iki günü içinde kullanılırsa hastalığın şiddetini azalttığı bilinmektedir. Nöraminidaz inhibitörleri infekte hücrelerden virus salınımını azaltarak etki ederler. Zanamivir 7 yaş ve üzerinde verilir. Baş gün süreyle günde iki kez, inhale toz olarak kendi özel cihazı aracılığıyla uygulanır. Oseltamivir bir yaş ve sonrasında günde iki kez oral ve beş gün süreyle verilir, tablet ve süspansiyonu vardır (10).

**Tablo 2. Çocuklarda influenza infeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde kullanılan antiviral ilaçlar, doz ve süreleri.**

<b>Etken Madde</b>	<b>Tedavi Dozu</b>	<b>Profilaksi Dozu</b>
Oseltamivir		
15 kg veya altı	60 mg günde 2 doza bölünerek verilecek	30 mg günde bir kez
15-23 kg	90 mg günde 2 doza bölünerek verilecek	45 mg günde bir kez
24-40 kg	120 mg günde 2 doza bölünerek verilecek	günde bir kez
> 40 kg	150 mg günde 2 doza bölünerek verilecek	75 mg günde bir kez
Zanamivir	2 defa 5 mg inhale (toplam 10 mg) günde 2 kez	(7 yaş üzerindeki 2 defa 5 mg inhale (toplam 10 mg) günde 1 kez

Renal yetersizliği olan çocuklarda dozaj azaltılır. Zanamivirde renal yetmezlikte dozaj ayarlamasına gerek yoktur; ancak bu ilaç da hava yolu reaktivitesi olan hastalarda kullanılmaz (1, 2, 4).

Antiviral tedavi endikasyonları şunlardır; Risk grubunda olan ya da solunum güçlüğü, takipne, yan ağrısı, bilinç bulanıklığı, ciddi ve persistan kusma, genel durumunda kötüleşme olan hastalara antiviral tedavi başlanmalıdır (15).

İlk bir yaşta tedavinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır, bununla birlikte 2009 H1N1 pandemisi sırasında Amerikan İlaç ve Gıda Birliği (Food and Drug Association, FDA) oseltamivirin bir yaş altına da klinik kullanımı acil şartlar nedeni ile onaylamıştır (9, 21, 22).

## KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110 (6): 1246-1252.
2. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK (ed). *Red Book: 2009 American Academy of Pediatrics Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village, IL, 27 ed. 2009; pp 400-411.
3. Burroughs M, Horga MA, Murrel MT, Moscona A. Respiratory infections. In: Gershon AA, Hotes PJ, Katz SL (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. Mosby Co, St Louis, 11<sup>th</sup> ed. 2006; pp 493-529.
4. CDC. Seasonal Influenza (Flu) - Weekly Report Influenza Summary Update. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>
5. CDC. 2009 H1N1 Early Outbreak and Disease Characteristics. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm>

6. Ciblak MA, Albayrak N, Odabas Y, Basak Altas A, Kanturvardar M, Hakoksuz M, Sucakli B, Korukluoglu G, Bal E, Ertek M, Badur S. Cases of influenza A (H1N1)v reported in Turkey, May-July 2009. *Eurosurveillance* 2009; 14 (32): pii=19304.
7. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, Sessions WM, Xu X, Skepner E, Deyde V, Okomo-Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivaller P, Smagala J, de Graaf M, Burke DF, Fouchier RA, Pappas C, Alpuche-Aranda CM, López-Gatell H, Olivera H, López I, Myers CA, Faix D, Blair PJ, Yu C, Keene KM, Dotson PD Jr, Boxrud D, Sambol AR, Abid SH, St George K, Bannerman T, Moore AL, Stringer DJ, Blevins P, Demmler-Harrison GJ, Ginsberg M, Kriner P, Waterman S, Smole S, Guevara HF, Belongia EA, Clark PA, Beatrice ST, Donis R, Katz J, Finelli L, Bridges CB, Shaw M, Jernigan DB, Uyeki TM, Smith DJ, Klimov AI, Cox NJ. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325 (5937): 197-201.
8. Hackett S, Hill L, Patel J, Ratnaraja N, Ifeyinwa A, Farooqi M, Nusgen U, Debenham P, Gandhi D, Makwana N, Smit E, Welch S. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 2009; 374 (9690): 605.
9. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183870.htm>
10. Kimberlin D. Oseltamivir (OST) and OST carboxylate (CBX) pharmacokinetics (PK) in infants: Interim results from a multicenter trial. Abstract accepted to Infectious Diseases Society of America Meeting, October 2009.
11. Kwong KL, Lung D, Wong SN, Que TL, Kwong NS. Influenza-related hospitalisations in children. *J Paediatr Child Health* 2009; 45: 660-664.
12. La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, Vaillant L, Gueguen J, Gastellu-Etchegorry M, the epidemic intelligence team at InVS. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. *Euro Surveill* 2009; 14 (42): pii=19366.
13. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, Cavalieri ML, Guglielmo MC, Areso MS, Gilligan T, Santucho F, Cabral G, Gregorio GL, Moreno R, Lutz MI, Panigasi AL, Saligari L, Caballero MT, Egües Almeida RM, Gutierrez Meyer ME, Neder MD, Davenport MC, Del Valle MP, Santidrian VS, Mosca G, Garcia Domínguez M, Alvarez L, Landa P, Pota A, Boloñati N, Dalamon R, Sanchez Mercol VI, Espinoza M, Peuchot JC, Karolinski A, Bruno M, Borsa A, Ferrero F, Bonina A, Ramonet M, Albano LC, Luedicke N, Alterman E, Savy V, Baumeister E, Chappell JD, Edwards KM, Melendi GA, Polack FP. Pediatric Hospitalizations Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2009; 362:45-55.
14. Louie JK, Acosta M, Winter K, Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or

- hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896-1902.
15. Meissner HC. Antiviral drugs for prophylaxis and treatment of influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (12): 1165-1167.
  16. Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, Heydon K, Licht DJ, Keren R, Zaoutis TE, Watson B, Hodinka RL, Coffin SE. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr* 2007; 150: 306-310.
  17. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 467.
  18. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680-689.
  19. Quach C, Piche-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood. Implication for vaccine strategy. *Pediatrics* 2003; 112: e197-201.
  20. Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, Guerrero J, Ruiz-Santana S, Marquez E, Del Nogal-Saez F, Alvarez-Lerma F, Martínez S, Ferrer M, Avellanas M, Granada R, Maraví-Poma E, Albert P, Sierra R, Vidaur L, Ortiz P, Prieto del Portillo I, Galván B, León-Gil C; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Critical Care* 2009; 13 (5): R148. Epub 2009 Sep 11.
  21. Sağlık Bakanlığı. Pandemik (H1N1) 2009 Gribi Klinik Vaka Yönetimi. [http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=666:vakayonemi&catid=102:rehber-ve-prosueduerler&Itemid=514](http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=666:vakayonemi&catid=102:rehber-ve-prosueduerler&Itemid=514)
  22. 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.
  23. Tsolia MN, Logotheti I, Papadopoulos NG, Mavrikou M, Spyridis NP, Drossatou P, Kafetzis D, Konstantopoulos A; Outpatient Flu Study Group. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine* 2006; 14: 5970-5976.
  24. Vincent A, Wenjun M, Lager MK, Janke B, Richt J. Swine influenza viruses: A North American perspective. *Advances in Virus Research* 2008; 72: 127-154.
  25. World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html) (Accessed June 18, 2009)