

PANDEMİK İNFLUENZA A (H1N1) 2009: PATOGENEZ VE KLİNİK ÖZELLİKLER

PANDEMIC INFLUENZA A (H1N1) 2009: PATHOGENESIS AND CLINICAL FEATURES

Haluk ERAKSOY*

Özet: Pandemik H1N1 virusunun akciğerlerde derinde yerleşmiş hücrelerin yüzeyinde bulunan ve mevsimsel influenza virusunun bağlanamadığı $\alpha 2,6$ bağlı reseptörlere bağlanabildiği bulunmuştur. Bu gözlem bu enfeksiyonu geçirenlerin mevsimsel influenzadan daha ağır bir viral pnömonite yakalanmasını açıklar. Başlangıçtaki viral yük 2009 H1N1 virusu enfeksiyonu olan ağır olgularda hafif hastalığı olanlarınkı gibidir. Ancak bu hastalarda viral yükün düşmesi daha yavaş olur. Akciğerdeki başlıca patolojik değişiklikler değişen derecelerde olabilen hyalen membran ve septal ödemin eşlik ettiği yaygın bir alveol hasarı, trakeit ve nekrotizan bronşiyolittir. Yapılan analizler, 2009 H1N1 virusu enfeksiyonuyla mevsimsel influenzanın klinik görünümünün benzer olduğunu ortaya koymuştur. Başlıca belirtiler, ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı, üşüme, nezle, baş ağrısı ve dispnedir. Gastrointestinal belirtiler, mevsimsel influenzadakinden daha sık görülür. 2009 H1N1 virusu enfeksiyonuyla hastaneye yatırılmayı gerektiren hastaların çoğunda altta yatan hastalıklar söz konusudur. Hastalığı ağır geçirme riski, özellikle ikinci ve üçüncü trimestrdeki gebelerde de yüksektir. Ağır hipokseminin eşlik ettiği difüz viral pnömoniti olan birçok hasta, durumu kritik hale gelerek yoğun bakıma gereksinim duyar. Hastaneye yatırılan hastaların çoğunda lenfopeni, serum aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz ve kreatinin düzeylerinde yükselmeler saptanır.

Anahtar kelimeler: İnfluenza A, pandemi, H1N1, patogenezi, klinik görünüm, pnömoni

Summary: Pandemic 2009 H1N1 virus is able to bind to $\alpha 2,6$ -linked receptors found on the surface of cells located deep in the lungs that seasonal influenza virus cannot bind, suggesting why people with the pandemic H1N1 influenza can experience more severe viral pneumonitis as compared to seasonal influenza. Although the initial viral load was found to be similar to that of patients with mild disease, there was a slower decline in viral load for severe cases of 2009 H1N1 virus infection. The main pathological features in the lung are varying degrees of diffuse alveolar damage with hyaline membranes and septal edema, tracheitis, and necrotizing bronchiolitis. Analyses have suggested that clinical manifestations of 2009 H1N1 influenza and seasonal influenza are similar with fever, nonproductive cough, sore throat, myalgia, malaise, chills, rhinorrhea, headache and dyspnea. Gastrointestinal symptoms occur more commonly than in seasonal influenza. Patients requiring hospitalization for 2009 H1N1 virus infection are much more likely to have underlying medical conditions. Pregnant women, especially in their second and third trimester, are also at a higher risk

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul (heraksoy@gmail.com)

for severe disease. A number of infected patients with diffuse viral pneumonitis associated with severe hypoxemia become critically ill and require intensive care admission. Many hospitalized patients have had lymphocytopenia and elevations in levels of serum aminotransferases, lactate dehydrogenase, creatine kinase, and creatinine.

Key words: Influenza A, pandemic, H1N1, pathogenesis, clinical presentation, pneumonia

GİRİŞ

İnfluenza, kuşların ve memelilerin viral bir zoonozu olarak antik çağdan beri yeryüzünde var olmuş olsa gerektir. İnfluenza terimi, hastalığın ortaya çıkışı gökteki yıldızların “etkisine” bağlanarak, ilk kez İtalya’da adeta astrolojik bir terim gibi “una influenza” biçiminde kullanılmıştır. Fransızlar ise influenzanın “sıkıca tuttuğu” ya da “el koyduğu” hastaları anlatan “grip” terimini yeğlemiştir. İlk tanınan influenza salgını 1173 yılında, ilk pandemi ise 1510 yılında ortaya çıkmıştır (8). 2009 ilkbahar aylarında Meksika’da ortaya çıkan domuz kökenli yeni bir influenza A virusu (H1N1) ise dünya üzerindeki son pandemiyi başlatmıştır (7). Bu derlemede 2009 H1N1 virusu infeksiyonunun patogenezi ve klinik özellikleri gözden geçirilecektir.

PATOGENEZ

2009 H1N1 virusu infeksiyonunun patogenezi ve varsa bunun mevsimsel influenzaninkinden ayrılan yönlerini anlayabilmek için, viral yükü birlikte virusun tropizmine, reseptörlere bağlanmasına, organizmada uyandırdığı doğal ve edinsel bağışık yanıtla ve neden olduğu histopatolojik değişikliklere ilişkin son bir yılda elde edilen bilgileri gözden geçirmek gerekir.

Virus Tropizmi ve Viral Yük

Deneysel çalışmalar, 2009 H1N1 virusunun memeli konaklara çok iyi adapte olduğunu; gelincik, fare ve insan dışındaki primat akciğerlerinde replikasyonunun ve yol açtığı patolojik değişikliklerin daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (13,18,29). Benzer biçimde 2009 H1N1 virusunun, 33°C’de insan bronş epitelindeki *ex vivo* replikasyonu, mevsimsel influenza virusuna oranla daha fazla olmaktadır (5). 2009 H1N1 virusunun hem mevsimsel influenza virusları gibi üst solunum yollarındaki a2,6 bağları olan hücresel reseptörlere hem de konjunktiva, distal hava yolları ve alveoler pnömositlerdeki a2,3 bağları olan reseptörlere bağlandığı gösterilmiştir (6). Bu gibi gözlemler, virusun insanlarda ağır bir viral pnömonite neden olma yeteneğinin açıklanmasını kolaylaştırmaktadır (32).

Nazofaringeal viral RNA yükü, belirtilerin başladığı gün doruğa çıkmakta ve bir komplikasyon gelişmezse tedrici olarak düşmektedir. Solunum salgılarında RT-PCR ile sekizinci, kültürle beşinci günde virus saptanamamaktadır (30). Bununla birlikte viral replikasyon mevsimsel influenzadakinden daha uzun da sürebilir; komplikasyonsuz hastalığın sekizinci gününde nazofarinks sürüntülerinde erişkinler ve adolesanların %74’ünde viral RNA, %19’unda ise infeksiyöz virus saptanmıştır (9).

Pnömonisi olup akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişen ya da ölen hastalarda, nazofarinkteki virus yükü, daha yüksektir ve daha yavaş düşer (31). Herhangi bir immünoşüpresyonun söz konusu olmadığı ağır bir pnömoni olgusunun alt solunum yolu salgılarında viral RNA’nın belirlenmesi, hastalık başladıktan 28 gün sonrasına değin uzamıştır

(11). Bu süre immünoşüpresyon altındaki hastalarda daha da uzar (16). Gastrointestinal belirtileri olmasa da hastaların dışkısında viral RNA ve daha seyrek olarak infeksiyöz virus saptanabilmektedir (30,33).

Doğal ve Edinsel Bağışık Yanıt

2009 H1N1 virusu infeksiyonu olan hastalardaki doğal ve edinsel bağışık yanıt paternleri kısmen de olsa anlaşılabilmiştir. Mevsimsel ve pandemik 2009 H1N1 virusları, insan hücrelerinde *in vitro* uyandırdıkları proinflamatuvar mediyatör yanıtlar yönünden benzerlik gösterir (5). Ancak pandemik 2009 H1N1 virusu, insan dendritik hücreleri ve makrofajların içindeki çoğalmasını doğal antiviral yanıtların aktivasyonuna yol açmadan sürdürebilmektedir (22). IL-15, IL-12p70, IL-8 ve özellikle IL-6 düzeylerinin yüksek olması, hastalığın daha ağır geçirileceğinin göstergesi olabilir. Hastaneye yatırılan hastalarda interferon- γ 'nın yanı sıra tip 17 (IL-8, IL-9, IL-17, IL-6) ve tip 1 (TNF- α , IL-15, IL-12p70) yardımcı T hücresi yanıtlarının gelişmesinde rolü olan mediyatörlerin sistemik düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (3). Daha hafif hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında ölen ya da ARDS'si olan hastaların plazma IL-6, IL-10 ve IL-15 düzeylerinin, hastalık boyunca; granülosit koloni stimüle edici faktör, IL-1 α , IL-8, interferon indükleyebilen protein 10 ve TNF- α düzeylerinin ise hastalığın son döneminde yüksek olduğu gösterilmiştir (31). İmmünokompetan hastalarda infeksiyondan sonra serum antikor düzeylerinin hızla yükseldiği, hemaglutinasyon inhibisyon ve mikronötralizasyon testleriyle gösterilmiştir (21). Ancak oseltamivirle tedavi görmüş hastalarda sonradan semptomatik reinfeksiyonlar da bildirilmiştir (24).

Histopatolojik Bulgular

Ölümcül 2009 H1N1 virusu infeksiyonu olgularında en sık rastlanan histopatolojik bulgular, değişik derecelerde olabilen hyalen membran ve septal ödemin eşlik ettiği yaygın bir alveol hasarı, trakeit ve nekrotizan bronşiolittir. Erken dönemdeki diğer değişiklikler, pulmoner vasküler konjestiyon ve bazı olgularda alveoler kanamadır (12,19).

Viral antijenler daha çok trakeobronşiyal ağaç epitelinde saptanmakla birlikte alveoler epitelde ve makrofajlarda da saptanmaktadır. Fatal olguların %55'inde bakteriyel pnömoninin histolojik ve mikrobiyolojik bulguları da saptanmıştır (12). Diğer organlarda daha çok multiorgan yetmezliğine bağlı değişiklikler bulunur (19). Karşılaşıldığı bildirilen diğer otopsi bulguları arasında reaktif hemofagositoz, tromboembolik fenomenler ve lenfoid atrofi sayılabilir (31).

KLİNİK ÖZELLİKLER

2009 H1N1 virusu infeksiyonuyla mevsimsel influenzanın klinik görünümü benzerdir. 2009 H1N1 virusu infeksiyonunun neden olduğu klinik sendromlar, ateşsiz bir üst solunum yolu hastalığından fulminan viral pnömoniye değin geniş bir yelpaze sergiler (7,23,28,32). İnfekte kişilerin %8-32'sinde ateşsiz hafif bir hastalık görülebileceği bildirilmiştir (4).

2009 H1N1 virusu infeksiyonunun kuluçka süresi, mevsimsel influenzadakine benzer biçimde yaklaşık 2-3 gün kadardır. Hastaların küçük bir bölümünde bu süre 7 güne dek uzayabilmektedir (4,7,32). Kuluçka dönemini izleyerek hastaların çoğunda, belirgin myaljilerin eşlik ettiği 39°C'nin üzerinde ateş ve kuru öksürükle birlikte, bazen bu belirtilere boğaz ağrısı ve burun akıntısının da eşlik ettiği tipik bir influenza benzeri hastalık söz konusudur. Konjunktival kızarıklık nadirdir (8). Sistemik

belirtiler siktir. Bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal belirtiler, özellikle erişkinlerde mevsimsel influenzadakinden daha sık ortaya çıkar (7,8,23).

Daha ağır bir hastalığa ilerlemenin ya da komplikasyonların habercileri olarak, dispne, (çocuklarda takipne), göğüs ağrısı, hemoptizi ya da pürülan balgam, uzun süren ya da nükseden ateş, mental durum değişikliği, dehidratasyon bulguları ve alt solunum yolu belirtilerinin düzeldikten sonra yeniden ortaya çıkması sayılabilir. Doğrulanmış olgulardan %2-5 kadarının hastaneye yatırılmayı gerektirdiği bildirilmiştir. Bunların beşte biri yoğun bakım biriminde (YBB) tedavi gereksinimi göstermektedir. Ağır hipoksemi, ARDS ve bazen şok ve böbrek yetmezliğiyle birlikte ortaya çıkan difüz viral pnömoni, hastaların hastaneye yatırılmasını ve yoğun bakımını gerektiren başlıca klinik sendromdur (7,15).

Hastaneye yatırılan hastaların çoğunda kardiyovasküler hastalıklar, astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi solunum hastalıkları, bağışıklığı baskılayan hastalıklar, obezite, diabetes mellitus ya da kanser gibi altta yatan hastalıklar söz konusudur. Ancak ağır hastalığa yakalanan sağlıklı genç kişilerde de hızla ağır bir solunum yetmezliği gelişmekte, buna çoğu kez diğer organların yetmezlikleri de eşlik etmektedir (10,14,15,23).

Tipik olarak hastalığın başlangıcından 4-5 gün sonra başlayan hızlı bir ilerlemeyle sık karşılaşılır ve çoğu kez başvurduktan sonraki 24 saat içinde intübasyon gerekir (8). Toplum kökenli pnömoni için halen geçerli olan konfüzyon, üre azotu, solunum sayısı, kan basıncı ve 65 yaş ölçütlerinden oluşan KÜSK-65 ve pnömoni şiddet indeksi (PŞİ) gibi prognostik algoritmalar burada uygulanamayabilir (25).

2009 H1N1 virusu infeksiyonuyla mevsimsel influenzanın komplikasyonları benzerdir (26). Bunlar arasında, altta yatan kronik hastalıkların alevlenmesi; sinüzit, otitis media, krup gibi üst solunum yolu; pnömoni, bronşiyolit, status asthmaticus gibi alt solunum yolu; akut ve postinfeksiyöz ensefalopati, ensefalit, febril konvülsiyonlar, status epilepticus gibi sinir sistemi; perikardit ve myokardit gibi dolaşım sistemi ve rabdomyoliz gibi kas-iskelet sistemi komplikasyonları; toksik şok sendromu ve sekonder bakteri infeksiyonlarına bağlı sepsis sayılabilir (7,28,32).

Hastalığı ağır geçirme riski, özellikle ikinci ve üçüncü trimestrdeki gebelerde de yüksektir (16). Doğrulanmış 2009 H1N1 virusu infeksiyonu olan gebelerin yaklaşık üçte birinin genellikle ağır solunum sıkıntısı nedeniyle hastaneye yatırılması gerekmektedir (27). Hastaneye yatırılan gebe ve postpartum kadınlardan %22'si yoğun bakım gereksinimi göstermiş, %8'i de ölmüştür. 2009 H1N1 virusu infeksiyonu olan gebelerin spontan abortus, erken doğum ve fetal distress riski de vardır (17). Gebelerin yanı sıra bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve hemodiyalize girenlerde, ateşsiz ya da atipik görünümde ortaya çıkmaktadır (16).

2009 H1N1 virusu infeksiyonu olan hastalardan hastaneye yatırılanların %40'ının, YBB'ye yatırılan ya da ölenlerin %73'ünün göğüs radyogramlarında pnömoniyle uyumlu bulgular saptanmıştır (14). Yaygın olan radyolojik bulgular, difüz karma interstisyel ve alveoler infiltratlar biçimindedir; özellikle bakteriyel koinfeksiyonu olan hastalarda lobar ve multilobar bir dağılım vardır (1,14,20). Toraks bilgisayarlı tomografisiyle saptanan bulgular arasında çok sayıda alanda buzlu cam opasiteleri, hava bronkogramları ve özellikle alt loblarda alveoler konsolidasyon vardır (1). Tek ya da iki yanlı plevral epanşman saptanabilir (8); fazla miktarda olursa volüm yüklenmesi ya da ampiyem olasılığı akla gelmelidir (32). ARDS'si olan kritik durumdaki bazı hastalarda pulmoner tromboembolizm

görülmüştür (1). Kavitasyon, 2009 H1N1 virusuna bağlı pnömoninin beklenen bir bulgusu değildir (8). YBB hastalarının %24'ünde *Staphylococcus aureus* ya da *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu bakteriyel pnömoni tanısı konulmuştur (15). Metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere *S. aureus*'a bağlı sekonder bakteriyel pnömonilerin mortalitesi yüksektir (26).

Ağır hastalığı olan hastaların başvurdukları sıradaki tipik laboratuvar bulguları, lenfopeni, serum aminotransferaz, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve kreatinin düzeylerinde yükselmeler biçimindedir (10,14,15). Ağır olgularda myozit ve rabdomyoliz de ortaya çıkabilir (2). CK, kreatinin ve belki LDH düzeylerinin yükselmesinin yanı sıra trombositopeni ve metabolik asidozun varlığı prognozun kötü olduğunun göstergesidir (10).

Serum ferritin düzeylerinde yükselmeler, hipofosfatemi ve soğuk aglütinin titrelerinde artışlar ise tanının aleyhinde olarak kullanılabilir bulgulardır. Başka bir açıklaması olmadıkça rölatif lenfopeni, pnömonisi olan hemen her erişkin hastada görülmektedir. Ancak 2009 H1N1 virusu infeksiyonuna bağlamadan önce bu bulgunun eşlik edebileceği pek çok hastalığın olabileceği anımsanmalıdır. Pnömonisi olan hastalarda rölatif lenfopeni, derin ve uzun süreli olabilir. Süresi ve derecesinin prognostik bir değeri de olabilir. Klinik düzelmeden önce lenfositlerin yüzdesi yükselmeye başlar. Trombositopeni tek başına ortaya çıkmaz; rölatif lenfopeniyle birlikte ya da ondan sonra ortaya çıkar. Hastaneye yatırılmış pnömonisi olan erişkin hastalarda lökopeniden çok lökositoz görülür. Lökopeni varsa rölatif lenfopeni ya da trombositopeniyle birlikte (8).

Klinik kuşku ve tanının kesinliği, olgunun sporadik olarak mı, yoksa bilinen bir salgın sırasında mı ortaya çıktığına göre büyük farklılıklar gösterir. Eğer bir salgın söz konusuysa, tipik bir influenza benzeri hastalık görünümünün olması, büyük bir olasılıkla 2009 H1N1 virusu infeksiyonunu gösterir. Ancak 2009 H1N1 virusu infeksiyonunun klinik spektrumunun geniş olması, başka yaygın infeksiyonlarınkilerle çakışan özellikleri, bazen yanlışlıkla legionelloz, meningokoksemi, leptospiroz, dang ve sıtma gibi tedavi edilebilecek başka infeksiyonların tanısına da götürebilir (7,32).

KAYNAKLAR

1. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *Am J Roentgenol* 2009; 193:1488-1493
2. Ayala E, Kagawa FT, Wehner JH, Tam J, Upadhyay D. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A(H1N1) [Letter]. *JAMA* 2009; 302:1863-1864
3. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramirez P, Martin-Loeches I, Varillas D, Gallegos MC, Serón C, Micheloud D, Gomez JM, Tenorio-Abreu A, Ramos MJ, Molina ML, Huidobro S, Sanchez E, Gordón M, Fernández V, Del Castillo A, Marcos MA, Villanueva B, López CJ, Rodríguez-Domínguez M, Galan JC, Cantón R, Liator A, Rojo S, Eiros JM, Hinojosa C, Gonzalez I, Torner N, Banner D, Leon A, Cuesta P, Rowe T, Kelvin DJ. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 2009; 13: R201
4. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, Liang ZA, Liang L, Zhang SJ, Zhang B,

- Gu L, Lu LH, Wang DY, Wang C; National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361: 2507-2517.
5. Chan MC, Chan RW, Yu WC, Ho CC, Yuen KM, Fong JH, Tang LL, Lai WW, Lo AC, Chui WH, Sihoe AD, Kwong DL, Wong DS, Tsao GS, Poon LL, Guan Y, Nicholls JM, Peiris JS. Tropism and innate host responses of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ex vivo and in vitro cultures of human conjunctiva and respiratory tract. *Am J Pathol* 2010; 176: 1828-1840
 6. Childs RA, Palma AS, Wharton S, Matrosovich T, Liu Y, Chai W, Campanero-Rhodes MA, Zhang Y, Eickmann M, Kiso M, Hay A, Matrosovich M, Feizi T. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 797-799.
 7. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization, November 2009 [erişim 1 Haziran 2010].http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf
 8. Cunha BA. Swine influenza (H1N1) pneumonia: clinical considerations. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 203-228.
 9. De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, Quach C, Skowronski D, Flamand L, Boulianne N, Li Y, Carbonneau J, Bourgault A, Couillard M, Charest H, Boivin G. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:783-788
 10. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martinez A, Martinez MA, Rivero E, Valdez R, Ruiz-Palacios G, Hernández M, Stewart TE, Fowler RA. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880-1887
 11. Fleury H, Burrel S, Balick Weber C, Hadrien R, Blanco P, Cazanave C, Dupon M. Prolonged shedding of influenza A(H1N1)v virus: two case reports from France *Euro Surveill* 2009; 14 pii: 19434.
 12. Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, Guinee DG, Beasley MB, Suh J, Deshpande C, Mollura DJ, Morens DM, Bray M, Travis WD, Taubenberger JK. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 235-243
 13. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Takahashi K, Warshauer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya

- N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021-1025
14. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935-1944
 15. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jovet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872-1879
 16. Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med* 2010; 38(4 Suppl): e52-57
 17. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA; California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362: 27-35
 18. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, Gustin KM, Pearce MB, Viswanathan K, Shriver ZH, Raman R, Cox NJ, Sasisekharan R, Katz JM, Tumpey TM. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science*. 2009; 325: 484-487
 19. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LF, Schout D, Galas FR, Alves VA, Malheiros DM, Auler JO Jr, Ferreira AF, Borsato MR, Bezerra SM, Gutierrez PS, Caldini ET, Pasqualucci CA, Dolhnikoff M, Saldiva PH. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 72-79
 20. McEwen RE, Scriven JE, Green CA, Bailey MS, Banerjee AK. Chest radiography findings in adults with pandemic H1N1 2009 influenza. *Br J Radiol*. 2010; 83: 499-504.
 21. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 2010; 375: 1100-1108.
 22. Osterlund P, Pirhonen J, Ikonen N, Rönkkö E, Strengell M, Mäkelä SM, Broman M, Hamming OJ, Hartmann R, Ziegler T, Julkunen I. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J Virol* 2010; 84: 1414-1422.

23. Patel M, Dennis A, Flutter C, Khan Z. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010; 104: 128-142.
24. Perez CM, Ferres M, Labarca JA. Pandemic (H1N1) 2009 reinfection, Chile. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 156-157
25. Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: primary influenza viral pneumonia. *Crit Care*. 2009; 13 :235.
26. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2010; 38(4 Suppl): e91-97.
27. Satpathy HK, Lindsay M, Kawwass JF. Novel H1N1 virus infection and pregnancy. *Postgrad Med* 2009; 121: 106-112.
28. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 64-76.
29. Tang JW, Shetty N, Lam TT. Features of the new pandemic influenza A/H1N1/2009 virus: virology, epidemiology, clinical and public health aspects. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 235-241.
30. To KK, Chan KH, Li IW, Tsang TY, Tse H, Chan JF, Hung IF, Lai ST, Leung CW, Kwan YW, Lau YL, Ng TK, Cheng VC, Peiris JS, Yuen KY. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J Med Virol* 2010; 82: 1-7.
31. To KK, Hung IF, Li IW, Lee KL, Koo CK, Yan WW, Liu R, Ho KY, Chu KH, Watt CL, Luk WK, Lai KY, Chow FL, Mok T, Buckley T, Chan JF, Wong SS, Zheng B, Chen H, Lau CC, Tse H, Cheng VC, Chan KH, Yuen KY. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 850-859.
32. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, Uyeki TM, Zaki SR, Hayden FG, Hui DS, Kettner JD, Kumar A, Lim M, Shindo N, Penn C, Nicholson KG. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708-1719.
33. Yoo SJ, Moon SJ, Kuak EY, Yoo HM, Kim CK, Chey MJ, Shin BM. Frequent detection of pandemic (H1N1) 2009 virus in stools of hospitalized patients [Letter]. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2314-2315 .