

vojna
epidemiologija

REDAKTORI

Prof. dr sc med. Bogoljub Arsić, pukovnik
Prof. dr sc med. Božidar Birtašević, pukovnik

Autori:

Profesor dr sc med. Bogoljub Arsić, pukovnik
Profesor dr sc med. Božidar Birtašević, pukovnik
Docent dr Dušan Đorđević, pukovnik
Docent dr sc med. Dragomir Janković, pukovnik
Profesor dr Marjan Morelj, general-major
Docent dr Borivoje Nikolić, pukovnik
Profesor dr Milorad Pavlović, pukovnik

Biblioteka

PRAVILA I UDŽBENICI
KNJIGA SEDAMDESET DEVETA

ODGOVORNI UREDNICI

Mihajlo Petrović, pukovnik
Dr Božidar Nikolić, pukovnik

SAVEZNI SEKRETARIJAT ZA NARODNU ODBRANU

SnU-224

VOJNA EPIDEMIOLOGIJA

DRUGO, PRERAĐENO I DOPUNJENO IZDANJE



VOJNOIZDAVAČKI ZAVOD
INSTITUT ZA VOJNOMEDICINSKU DOKUMENTACIJU
Beograd, 1978.

**SAVEZNI SEKRETARIJAT ZA NARODNU ODBRANU
SANITETSKA UPRAVA**

Br. 35-5/76.

14. 06. 1977. godine.

Na osnovu tačke 29. b/ Uputstva za izradu i korišćenje vojnostručne literature

O D O B R A V A M

da se udžbenik VOJNA EPIDEMIOLOGIJA koristi za obuku i nastavu u Jugoslovenskoj narodnoj armiji.

**N A Č E L N I K
general-potpukovnik
dr Hajrudin Kulenović, sr.**

UDK 356.33 : 616—036.22

VOJNA EPIDEMIOLOGIJA

VOJNA EPIDEMIOLOGIJA. 2. prerađeno i dopunjeno izdanje.

Beograd, Vojnoizdavački zavod, 1978; str. 404+(2); 8°

(Biblioteka Pravila i udžbenici, knj. 79)

(SSNO. SnU-224)

Drugo izdanje VOJNA EPIDEMIOLOGIJA rađeno je na osnovu najnovijih podataka i dostignuća iz preventivne medicine. Korišćeni su podaci Saveznog i republičkih zavoda za zdravstvenu zaštitu i medicinski udžbenici i publikacije (posebno publikacije Svetske zdravstvene organizacije). Udžbenik ima opšti i posebni deo, u kome su obrađene respiratorne, crevne i transmisivne zarazne bolesti, neke zoonoze i kožna i venerična oboljenja. Obrađene su samo one nozološke jedinice za koje se smatra da su od značaja za armijske kolektive u miru ili u ratu. Svaka nozološka jedinica obrađena u ovim poglavljima: definicija, značaj, etiologija, dijagnoza, epidemiologija, predohrana, suzbijanje i ratna epidemiološka karakteristika. Udžbenik je namenjen, pre svega, vojnim lekarima, specijalizantima iz epidemiologije, pitomcima Sanitetske oficirske škole, specijalizantima drugih preventivnih grana i infektologije, a može korisno da posluži lekarima koji se bave proučavanjem, prevencijom i suzbijanjem masovnih zaraznih bolesti u miru i ratu, i za pripremanje stručnih državnih ispita.

Tiraž: 3000

Cena: 150

SADRŽAJ

Opštinski deo

Posebni deo

RESPIRATORNE ZARAZNE BOLESTI

CREVNE ZABAZNE BOLESTI

Vojnoepidemiološka karakteristika crevnih zaraznih bolesti (B. Arsić)	—	—	186
Bacilarna dizenterija (B. Arsić)	—	—	190
Trbušni tifus i paratifus (B. Birtašević)	—	—	208
Alimentarne toksi-infekcije (B. Arsić)	—	—	224
Salmonelozne toksi-infekcije	—	—	226
Botulizam	—	—	240
Stafilocokno trovanje hranom	—	—	243
Alimentarna toksi-infekcija uzrokovana perfringensom	—	—	246
Virusni hepatitis (B. Birtašević)	—	—	250
Kolera (B. Birtašević)	—	—	273

TRANSMISIVNE ZARAZNE BOLESTI

Vojnoepidemiološka karakteristika grupe transmisivnih zaraznih bolesti (B. Arsić)	285
Pegavi tifus (B. Arsić)	287
Malaria (B. Nikolić)	299

ZOONOZE

Vojnoepidemiološka karakteristika zoonoza (M. Morelj)	309
Leptospiroze (B. Arsić)	320
Q Groznica (B. Arsić)	329
Tularemija (B. Arsić)	339
Krpeljni meningoencefalitis (B. Arsić)	347
Hemoragična groznica sa bubrežnim sindromom i kimska hemoragična groznica (B. Arsić)	356
Tetanus (B. Arsić)	366

KOŽNA I VENERIČNA OBOLJENJA

Vojnoepidemiološka karakteristika kožno-veneričnih oboljenja (D. Đorđević)	379
Skabijes (D. Đorđević)	381
Gonoreja (D. Janković)	393
Sifilis (D. Janković)	399

INFLUENCA

1. DEFINICIJA

Influenca je kosmopolitsko, akutno zarazno oboljenje respiratornog sistema, koje se odlikuje čestom epidemijskom pojavom, a prouzrokuje ga jedan od virusa influence. Karakteriše se naglim početkom sa drhtavicom, temperaturom, glavoboljom, bolovima u mišićima i očnim jabučicama, uz izraženu opštu malaksalost. Posle prvih simptoma, javljaju se često: suv kašalj, sa bolom iza grudne kosti, faringitis, traheo-bronhitis i kataralni znaci. U kliničkoj slici upadljivo dominiraju opšti konstitucionalni nad lokalnim simptomima.

Oboljenje je veoma kontagiozno, kratkotrajno, sa niskim letalitetom, ali sa značajnim mortalitetom, zbog masovnosti oboljenja praćenih učestalom pojmom pneumonija, koje su najznačajnija komplikacija u epidemijama influence.

Sinonimi: Grip, lat. influenza, eng. influenza, franc. grippe, rus. influenza, nem. Influenza, Grippe.

2. ZNAČAJ

Influenca je veoma izučavano, ali nedovoljno poznato oboljenje koje, zbog neizučene prirodne istorije, porekla uzročnika, načina njegovog odražavanja u međuepidemijskim periodima, neviđene sklonosti ka antigenim varijacijama i nepredvidivog epidemijskog toka, ostaje fascinantno, neugodno i izazovno oboljenje i za lekare praktičare i za istraživače, predstavljujući uvek „novu bolest i za najstarijeg lekara.“

Creighton je 1894. pisao o influenci: „To je jedan od najstarijih i najtvrdokornijih problema u epidemiologiji“ (cit. 1), što uz sav napredak u virusologiji i epidemiologiji važi i danas. U osnovi samoizlečivo oboljenje sa niskim letalitetom, ali zbog masovnosti prilikom pandemija dovodi do povećanja smrtnosti kakva se ne beleži ni od jedne druge zarazne bolesti u svetskim razmerama. Kvalifikuju je pravničkim terminom „opasnog ubice u povratu“ (2).

Prva pandemija influence u ovom veku, 1918—19, bila je katastrofalna, sa preko 200 miliona obolelih i oko 20 miliona umrlih, te spada u najveće pomore čovečanstva, koji još nije zadovoljavajuće objašnjen. Influenca odnosi velike žrtve i nanosi ogromne ekonomске gubitke i mimo katastrofalnih pandemija. Računa se da je influenca 1968—69. koštala privredu SAD 3,88 a pandemija 1957. godine 9,5 milijardi dolara (2), sa viškom smrtnosti u ovoj poslednjoj od 280.000 umrlih osoba (3).

U SSSR se ceni da prosečno svake godine oboli od influence oko 20 miliona zaposlenih, sa troškovima od preko 200 miliona rubalja godišnje (4).

U našoj zemlji influenca je najmasovnije zarazno oboljenje, daleko ispred ostalih zaraznih bolesti. Tačan broj se ne može odrediti, ali prema dijagnozama u ambulantno-polikliničkim ustanovama, od ove bolesti boluje godišnje između 600.000 do 2,5 miliona ljudi (5). Višak smrtnosti koji se može pripisati influenci iznosio je u epidemiji 1968—69. u Srbiji preko 7.000, a u SFRJ preko 12.000 lica (6).

Influenca je oboljenje koje istovremeno i masovno zahvata pored stanovništva i vojsku. U JNA influenca čini bar trećinu svih registrovanih akutnih respiratornih oboljenja.

Javlja se u vidu čestih, neočekivanih i masovnih epidemija, koje ometaju život i rad jedinice, a mogu da ugroze i njenu borbenu gotovost. Dovodi do naglog i velikog opterećenja sanitetskih ustanova i osoblja.

Uslovjava povećanje smrtnosti starešina i članova njihovih porodica, a u vojnika dovodi do čestih komplikacija koje zahtevaju dugo lečenje i oporavak (pneumonija, otitis media, sinusitis, myocarditis i dr.). Mere prevencije i suzbijanja nisu dovoljno efikasne.

S obzirom na međunarodni značaj influence, zbog brzine njenog širenja, teških posledica i nerazrađenih mera prevencije, Svetska zdravstvena organizacija osniva (1947) posebnu službu za praćenje i izučavanje influence, koja se stalno razvija, tako da sada ima, pored dva međunarodna vrhunska centra za influencu (London i Atlanta), preko 110 nacionalnih centara u 58 zemalja sveta. Od 1971. influenca ulazi u grupu važnih „bolesti pod nadzorom SZO“, pored pegavog tifusa, rekurensa, poliomijelitisa i malarije.

3. ETIOLOGIJA

Posle mnogih godina bezuspešnih istraživanja, uspela je prva izolacija virusa influence iz svinje 1930, da bi 1933. virus influence bio izolovan i verifikovan iz čoveka (Smith, Andrewes, Laidlaw). Označen je kao soj WC, odnosno PR-8, kasnije A_o. Ovi mje definitivno napušteno mišljenje o ulozi H. influenzae (Pfeiffer, 1892), u etiologiji ove bolesti. Izučavanje virusa se odvijalo veoma intenzivno, tako da virusi influence spadaju u najviše izučavane viruse životinjskog sveta. Brzo se zapazilo da postoje sojevi koji se antigeno razlikuju od prototipskog soja, pa se izdvaja tip B (Francis, 1940, Magill, 1940), a kasnije tip C (Taylor, 1949). U Japanu je 1953. izolovan tzv. virus Sendai, označen kao virus influence D. Međutim, ubrzo je izdvojen iz grupe virusa influence i razvrstan kao virus parainfluence 1.

Virusi influence spadaju u grupu orthomyxovirusa, razvrstani kao myxovirus influenze A, B i C. Morfološki su, po pravilu, sferičnog oblika, veličine 80—100 nanometara. Osnovnu građu virusa čini nukleoproteinsko jezgro u vidu spirale, sastavljeno od ribonukleinske kiseline (RNA) sa jednostrukim lancem i od nukleoproteina, koji čini najveći deo virusne mase. Jezgro je obavijeno lipoproteinskim omotačem iz koga prominiraju, u vidu šiljaka, glukoproteinski izraštaji, koji predstavljaju

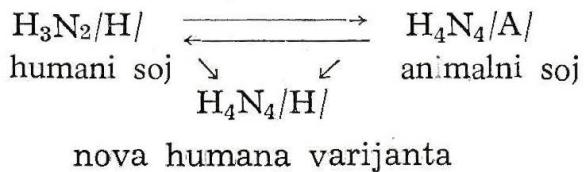
dva površinska antigena (hemaglutinin i neuraminidazu). Virus influenze izolovan iz čoveka sadrži 4 različita hemaglutinina i dve neuraminidaze, a u virusa influence iz ptica, konja i drugih životinja, nađeno je najmanje još 11 dopunskih hemaglutinina i 7 neuraminidaza.

Ribonukleinska kiselina virusa influence sastoji se od 7 povezanih segmenata, a ne od jedne molekule poput drugih virusa (poliovirusi). Pretpostavlja se da ova segmentna građa virusnog genoma uslovljava njegovu izrazitu sklonost ka rekombinacijama (8).

Sada se zna za tri antigena virusa influence (unutrašnji i dva spoljni). Na osnovu unutrašnjeg, solubilnog antiga, nukleoproteina, određuju se tipovi influence A, B i C. U okviru tipa A razlikuju se podtipovi prema spoljnim antigenima: hemaglutininu i neuraminidazi. Hemaglutinin je glavni antigen, kome se pripisuje osnovna uloga u nastanku infekcije i podsticanju proizvodnje neutrališućih antitela. Poznat je od ranije i dugo se smatralo da je jedini površinski antigen po kome se određuje podtip, na osnovu koga je bila izvedena podela virusa influence A na ove podtipove: A₀, A₁, A₂. Međutim, mnoga odstupanja u ponašanju podtipova nisu mogla da se objasne sve do 1971, kada je utvrđen i novi površinski antigen — neuraminidaza. Enzim po prirodi, nema veću ulogu u infekciji, ali je značajan za njenu kliničku manifestaciju (10). Ova dva antigena su međusobno nezavisna, te su moguće izmene samo u jednom od njih. Ovo je jedinstvena pojava u virusologiji, uočena posle epidemije Hong Kong 1968—69, koja ima veliki značaj u određivanju varijanti podtipova. Pored navedenih, virus influence sadrži i druge sastojke, čija uloga nije dovoljno ispitana. Posle otkrića neuraminidaze, bilo je neophodno da se revidira naziv virusa influence, tako da su umesto ranijih oznaka A₀, A₁, i A₂ uvedeni novi potpuniji nazivi (9), koji određuju: tip nukleoproteinskog jezgra (A, B ili C), ishodnog domaćina, lokaciju laboratorije u kojoj je izolovan, laboratorijski broj toga izolata, godinu izolacije, uz oznaku varijeteta hemaglutinina (H) i neuraminidaze (N). Tako soj A₂ (Hong Kong) 1 (68) ima novi naziv A (Hong Kong) 1 (68/H₃N₂), označavajući promenu u hemaglutininu, ali uz neizmenjenu neuraminidazu u odnosu na pandemijski azijski podtip iz 1957. godine.

Antigene promene su karakteristične za influencu A, dok su u influence B i C, kao i u virusa influence domaćih životinja, ređe ili znatno sporije, tako da ne dopuštaju razvrstavanje na podtipove (10). Antigene promene u virusa influence A mogu da budu dvojake: postepene, male („drift“), koje su izraz stalnih, spontanih, postepenih mutacija antigene građe uslovjenih rastućim imunitetom populacije i koje se mogu pratiti u laboratoriji ako se virus kultiviše u prisustvu homolognog antiseruma; velike i nagle („shift“), koje se odigravaju najčešće u oba površinska antiga, uslovjavajući pandemijski podtip influence. Razlozi za ove nagle i grublje promene, koje se dešavaju, svakih 10—15 godina, nisu dovoljno izučeni. Ove izmene po nekim teku u krug, svedene na određeni broj rekombinacija, po drugima, kojih ima više, mogućnost antigenih izmena je neograničena i nepredvidiva (32). Ima mišljenja da su ove grublje izmene posledica genetske rekombinacije između humanih i animalnih sojeva virusa, o čemu ima i laboratorijskih podataka (8). Antigena veza virusa influence B i C sa animalnim sojevima još nije potvrđena. Antigena rekombinacija između humanih i animalnih sojeva

influence ne mora da bude izraz dugog evolucionog procesa antigene hibridizacije, već su moguće i veoma brze rekombinacije („trenutna adaptacija“) (10), u kojima humani sojevi preuzimaju oba površinska antigena od animalnog soja, zadržavajući genetsku osnovu nukleoproteina, koji uslovljava patogenost i virulenciju za čoveka. Proces se odvija prema obrascu:



Na osnovu izučavanja antigene srodnosti između humanih i animalnih sojeva virusa influence A, a i na osnovu analize rezidualnih titrova antitela u starih osoba, i proučavanja pandemijskih pojava influence, neki autori predviđaju novu tešku pandemiju influence krajem ove decenije (12, 45). Ukoliko se potvrди spontana pojava nove varijante virusa influence A, otkrivene januara 1976. u bazi Fort Dix američke armije u New Jersey (11), čiji površinski antigeni imaju srodnosti sa influencom svinja, poput sojeva iz pandemije 1918, ona bi mogla predstavljati uvodnu („pilot“) epidemiju. Naime, u toku epidemije humane influence izazvane sojem A (Victoria/3/75/H₃N₂) u navedenoj bazi u januaru 1976. izolovan je i virus nalik na influencu svinja, označen kao A (New Jersey/8/76/H_{sw1}N₁), iz pet obolelih regruta, od kojih je jedan umro zbog virusne pneumonije. Naknadno je serološki potvrđeno još šest novih bolesnika. Na osnovu daljeg masovnog serološkog pregleda, smatra se da je bilo inficirano još nekoliko stotina vojnika. Zanimljivo je da se infekcija nije proširila iz ove baze. Ovo je prvi put da je jedan virus influence sa pandemijskim potencijalom izolovan pre nego što je izazvao pandemiju.

4. DIJAGNOZA

a) *Klinička slika.* Dijagnoza influence na osnovu kliničke slike se najviše koristi u epidemijama. Međutim, u vanepandemijskim periodima ona je često pogrešna, jer ne postoje patognomonični simptomi, koje ne bi izazivali i drugi virusni, pa i bakterijski uzročnici.

Bolest počinje naglo, posle inkubacije najčešće 1—3 dana, sa drhtavicom, remitentnom temperaturom, leukopenijom, bolovima u mišićima i očnim jabučicama, prostracijom, gubitkom apetita, nesanicom i konstipacijom. Suv, neproduktivan kašalj, sa bolom iza grudne kosti, bol u ždrelu i kataralni znaci često su izraženi, ali nisu početni ni karakteristični simptomi. Pored vidljivo ispoljenih znakova u gornjim disajnim putevima, osnovne i karakteristične patomorfološke promene postoje u donjim delovima organa za disanje (bronhiole i alveole). Viremija nije dokazana, o čemu ima kontroverznih mišljenja. U toku pandemije 1957 (soj A/Japan/305/57/H₂N₂) prvi put je uočena primarna pneumonija izazvana virusom influence, koja obično ima teži tok i visoki letalitet (31).

Tipična klinička slika influence sa opštim simptomima je izraženija u odraslih, dok su kijavica i povraćanje česti u dece, sa pojavom krupa u najmlađih.

Klinička slika izazvana virusom A ili B se praktički ne razlikuje, mada se govori o težem toku influence A u predškolske dece i u odrašlih, a influence B u školskom uzrastu (24). Ima podataka da se primarni influenca virusni pneumonitis, bez prateće bakterijske infekcije, javlja skoro isključivo u epidemijama influence A. Ovakav klinički oblik influence nije čest, ali, kako je rečeno, ima težak tok sa virusom i visokim letalitetom (31). Sasvim mala deca i osobe stare preko 70 godina pokazuju često atipičnu kliničku sliku influence (17).

b) *Epidemiološki metod.* Grupna pojava oboljenja sa naglim početkom, temperaturom i kataralnim znacima, uz prevagu opštih simptoma nad lokalnim simptomima, sa izraženom težnjom ka masovnom širenju, tipična je za influencu, tako da dijagnoza pri pojavi epidemije, osobito u zimskim mesecima, ne predstavlja teškoće.

Grupna pojava oboljenja sa gripoznim sindromom u vojničkom kollektivu u toku ili neposredno nakon epidemije u građanstvu ili obratno, prelaskom oboljenja iz kasarne u stanovništvo („fenomen prelivanja“), tipična je za influencu, a ne i za druga virusna i bakterijska oboljenja vojnika.

U vanepidemijskim periodima, kako je rečeno, pri pojavi sporadičnih oboljenja, bez obzira na ispoljenost kliničke slike, epidemiološki metod u dijagnozi influence nije od koristi, pa je neophodna laboratorijska potvrda.

c) *Laboratorijski metodi.* U dijagnostici influence koriste se ovi metodi:

Imunofluorescentni metod, kojim se dokazuje prisustvo virusnih antigena u inficiranim ćelijama, pomoću specifičnih antitela vezanih za izotiocijanat fluoresceina. Za ispitivanje se uzima ispirak ili bris nosa ili ždrela ili nosno-ždrelni sekret. Metoda je brza i specifična, ali nije uvedena u rutinski rad većine virusoloških laboratorija.

Izolacija virusa se ostvaruje inokulacijom infektivnog materijala (pored navedenog, može ispljuvак i isečak plućnog tkiva pri autopsiji) u amnionsku ili horioalantočnu duplju embrionisanih jaja ili u kulturu majmunskog bubrega. Predstavlja najpouzdaniji ali spor metod.

Pri uzimanju materijala radi kultivisanja treba voditi računa o ovim merama. Uzorke uzeti u puferizovani, proteinski rastvor sa dodatkom antibiotika, odmah ih staviti u termos-boce sa ledom da bi se izbeglo sušenje virusa i porast kontaminanata i neodložno transportovati u virusološku laboratoriju.

Serološka dijagnoza se najviše koristi u rutinskoj praksi. Potrebna su dva uzorka seruma obolelog (akutni i rekovalessentni, sa razmakom od 2—3 nedelje), jer dijagnostički značaj ima četvorostruki porast (ili pad) titra antitela. U okviru ove dijagnostike koriste se ovi testovi:

Reakcija vezivanja komplementa (RVK), jednostavna i pouzdana, kojom se može odrediti tip virusa (A ili B), ali ne i podtip; antigene varijacije podtipova nemaju uticaja na nalaz.

Test inhibicije hemaglutinacije (po Hirstu), osetljiv i specifičan metod, omogućava određivanje podtipova, pogodan za epidemiološka masovna istraživanja.

Etiološko izučavanje i praćenje influence u našoj zemlji počinje 1948. osnivanjem prve virusološke laboratorije u našoj zemlji (A. L. Terzin), a u JNA osnivanjem virusološke laboratorije 1953. (M. Gerbec, M. Morelj).

5. EPIDEMIOLOGIJA

a) *Rezervoar i izvor infekcije.* Prva izolacija virusa influence izvedena je 1933. na lasici, u čijoj se sluzokoži nosa virus pokazao iste patomorfološke promene kao i u čoveka. Od influence, pored čoveka, oboljevaju spontano svinje, konji, živina, a u laboratorijskim uslovima još miševi i jaganjci. Svi animalni virusi influence pripadaju tipu A, a za tipove B i C nije, za sada, utvrđen ekstrahumani rezervoar. Za čoveka izgleda da najveći značaj ima influenca svinja i konja, koji međusobno, kao i ptičje loze, imaju neke zajedničke karakteristike.

Ekološki ciklus razvoja virusa influence u prirodi nije razjašnjen, a ni stvarni međusobni odnos između humanih i animalnih sojeva.

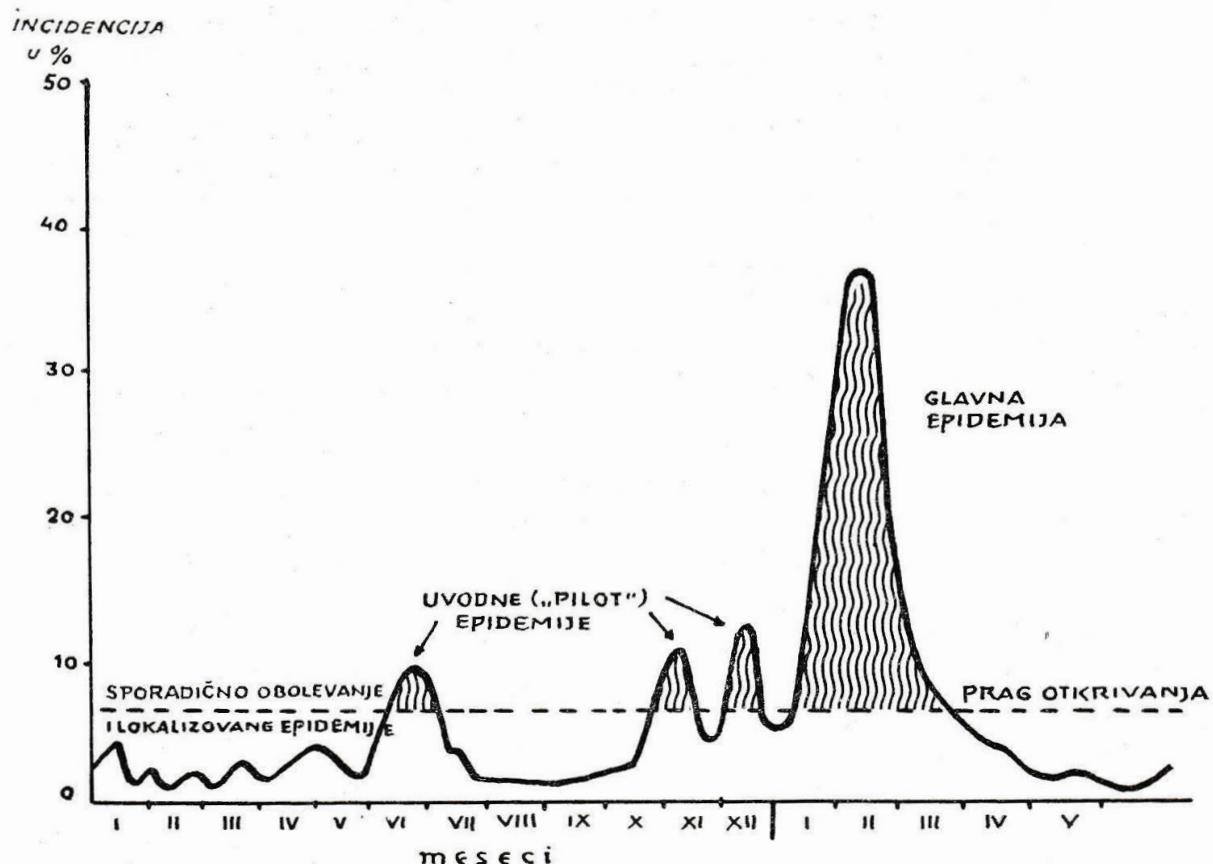
Srodnost humanog soja A virusa iz pandemije 1918. godine sa lozama svinjskog virusa i sličnost proteinskog omotača humanog virusa A (Hong Kong) 1968. sa virusom influence konja govore u prilog izmene između animalnih i humanih sojeva virusa influence A. Na ovo ukazuje i podatak da humani soj virusa A(HK)68 nije mogao prema svojoj građi da proistekne iz humanog soja iz 1957. godine (8). Ova i druga novija istraživanja ukazuju da Shope-ovi klasični radovi o ciklusu virusa influence u svinja nisu bez osnova.

Smatralo se da svi animalni sojevi pripadaju jednom podtipu, sve do izolacije virusa influence svinja 1970. na Tajvanu, kada se video da i u njih postoje varijacije, ali znatno sporije nego u humanih sojeva virusa.

Odnedavno postoji hipotetično mišljenje da bi osnovni prirodni rezervoar influence A u prirodi mogle da budu ptice selice i planktoni Severnog ledenog okeana (12). Prenošenje influence iz animalnih rezervoara na čoveka u prirodnim uslovima nije dokazano, a neki smatraju da pravih animalnih rezervoara nema, već su tzv. animalni sojevi influence proizašli od humanih, pa su se adaptirali na domaće životinje. (45).

U epidemijskom prenošenju influence među ljudima odlučujuću ulogu ima bolesnik u akutnoj fazi bolesti. Supkliničke infekcije, iako česte, imaju manju ulogu. Hronične latentne infekcije virusom influence u čoveku nisu potvrđene (30). Održavanje virusa u međuepidemijskim periodima još uvek je predmet rasprava. Po nekim virus iščezava posle epidemije i ponovo se unosi „spolja“ u određenu populaciju. Većina, pak, misli da se između dve epidemije virus povlači u „podzemlje“ (17, 32), gde ostaje prikriven pod drugim dijagnozama ili se održava u atipičnom obliku koji se ne može otkriti uobičajenim testovima (17) (graf. 19). Mišljenje o prikrivanju virusa ima analogiju sa navedenom Shopeovom teorijom o influenci svinja. Neki čak misle da je uticaj meteoroloških faktora u raspaljivanju epidemija influence presudniji od stanja prokuženosti populacije (34). Iskustva starih (24, 25) i naših autora (7, 15, 16, 23) govore u prilog tihom prokužavanju virusom influence u vanepidemijskim periodima.

Iz svega izlazi da se više poznaje epidemiologija influence nego njena ekologija.



Graf. 19: Razvoj epidemije influence (shema) (M. Morelj, 15)

b) Zaraznost bolesnika je nešto duža nego što se mislilo, s obzirom da je uspela izolacija virusa dva dana pre oboljenja i devet dana posle njegovog početka (cit. 15), ali je najveća zaraznost bolesnika u prvim danima bolesti. Neki misle (cit. 17) da osobe sa supkliničkom slikom imaju značajnu ulogu u širenju infekcije, što se zasniva na činjenici da u epidemijama ne oboli više od 50% inficiranih.

U dobrovoljaca je lučenje virusa bilo kraće (do 6 dana) sa virulentijim nego sa manje virulentnim sojevima (do 10 dana) (27). Početak lučenja virusa u dobrovoljaca bio je zavisan od doze, a pri srednjoj infektivnoj dozi u 70% dobrovoljaca lučenje virusa počinje drugog, a u ostalih 30% trećeg dana. Oboljenje je u polovine dobrovoljaca počelo dan kasnije od početka lučenja virusa. Koncentracija virusa odgovarala je težini oboljenja (cit. 17). Zaraznost ne mora da bude u direktnoj srazmeri sa titrom izlučivanog virusa, budući da je ona u dobrovoljaca bila najveća drugog, a maksimalni titar virusa trećeg ili četvrtog dana bolesti. Postoje individualne razlike ljudi u sposobnosti da rasejavaju virus.

c) Putevi prenošenja. Vazdušno-kapljični put prenosa je osnovni, sa vodećom ulogom krupnih kapljica (Flügge) i bliskog kontakta u zatvorenim prostorijama. Uloga kontakta putem ovlaženih predmeta koje je koristio bolesnik (maramica, ubrus, čaše, pribor za jelo, igračke i dr.) ima veoma mali značaj. U dobrovoljaca je inkubacija pokazivala velike raz-

like zavisno od načina inokulacije virusa (posle nazalnog ukapavanja bila je produžena na oko 6 dana, dok je pri aerosolnoj inhalaciji bila skraćena na samo jedan dan) (17).

Na efikasnost prenošenja utiču brojni faktori, kao: tip i varijetet virusa, infektivna doza, gustina i kategorija populacije (kolektiva), me-teorološki faktori, mešanje stanovništva i intenzivnost saobraćaja. Različiti sojevi imaju različit potencijal širenja. Nađeno je da je znatno veći u virusa A/H₂N₂/ nego u sojeva A/H₁N₁/, što ukazuje na genomski uslovljenu sposobnost za širenjem, koja ne mora da bude podudarna sa virulencijom (17).

U lokalnom širenju infekcije vodeću ulogu imaju škole, dečji i vojnički kolektivi. Škole su poznati „rasadnici infekcije“, pri čemu su majke prve žrtve u porodici. Vojnički kolektivi su posebno značajni u širenju infekcije ako se u vreme epidemije u zemlji primaju mlađi vojnici.

U pandemijskom, međunarodnom širenju influence, izgleda da ima veći značaj pomorski i kopneni saobraćaj od vazdušnog saobraćaja (cit. 15). Ipak je uloga vazdušnog saobraćaja sve značajnija u rasejavanju novih sojeva influence širom Zemljine kugle.

d) Osetljivost i otpornost. Virus influence, posebno tip A, pokazuje jedinstvenu osobinu da se periodično javlja u jednoj populaciji, u kojoj su svi članovi, bez razlike na pol i uzrast, prijemčivi, da bi za svega nekoliko sledećih godina došlo do zasićenja i otpornosti (12). Osetljivost je opšta, mada manifestno ne oboli ni u pandemijama više od 50% šire populacije. U dobrovoljaca oboljenje se javlja u 50—70% inficiranih.

Klinički odgovor na infekciju zavisi od: osobina uzročnika, osobina domaćina i socijalno-biološke okoline. Smrtni ishod od influence u osoba boljeg imovnog stanja bio je, prema nekim (17), uslovjen nekim prethodnim težim oboljenjem, dok je u siromašnih bila dovoljna samo influenca. Titrovi antitela posle vakcinacije znatno su niži u starih nego u mlađih osoba, što ukazuje na izvesno fiziološko starenje tkiva za imuno-loški odgovor (28).

Iako se misli da je imunitet posle preležanog oboljenja kratkotrajan, za većinu ljudi tipično oboljenje od prave influence retko se ponavlja, a trajanje imuniteta za najveći broj ljudi je dosta dugo. Osobe jednom inficirane virusom influence zadržavaju sposobnost da na infekciju novim sojem reaguju visokim titrovima antitela prema virusu kojim su prvi put u životu bile inficirane („fenomen prvobitnog greha“).

Reinfekcije istim podtipom virusa su retke, ali su utoliko češće ukoliko je duži period od primarnog unošenja virusa u populaciju. Ređe su u influence A (2,5%) nego u influence B (oko 12%) (17). Celularni imunitet ima manji značaj od humoralnog u zaštiti od infekcije virusima influence (20). Smatra se da antitela koja inhibiraju hemaglutinin štite protiv infekcije, a antitela protiv neuraminidaze štite od oboljenja (26). Postoji podatak da su ova poslednja antitela pružala zaštitu čak i u od-sutnosti antitela protiv hemaglutinina u divljih sojeva virusa influence (27). Za epidemiološka izučavanja je značajno da porast antitela u serumu određene populacije (koja se dokazuju pomoću RVK) predstavlja znak prokužavanja, a ne postvakinalni odgovor, jer vakcina retko izaziva komplement vezujuća antitela (17).

e) *Medicinska geografija.* Influenca je kosmopolitsko oboljenje, prisutno u svim delovima sveta, mada se može steti utisak da je prisutnije u severnoj hemisferi i u umerenom klimatskom pojasu nego u tropima. To je verovatno posledica bolje evidencije u razvijenim zemljama, na šta ukazuje činjenica da od 110 nacionalnih centara za influencu SZO u južnoj Zemljinoj hemisferi se ne nalazi ni deset.

Smatra se da ima velikih razlika u hronološkom i geografskom toku pandemija u prošlosti i u 20. veku (29). Vremenski razmaci između pandemija bili su ranije veći, pa se sticao utisak njenog iščezavanja (30) da bi se svaka pandemija doživljavala kao novo dramatično iskustvo. Smatra se da je influenca postala kosmopolitska zaraza tek krajem 19. veka, posle industrijske revolucije, kada je svet razvojem savremenog društva i saobraćaja postao geografska celina (33).

Ima mišljenja, međutim, da pandemijski tok influence nije uvek zbir izolovanih i sukcesivnih procesa, već istovremena infekcija čovečanstva novim sojem virusa (33). Ova istovremena pojava novih varijanti virusa u svim delovima sveta može da govori za nezavisnu i disperznu pojavu ove varijante, ali može da bude i posledica brzog rasejavanja savremenim saobraćajem.

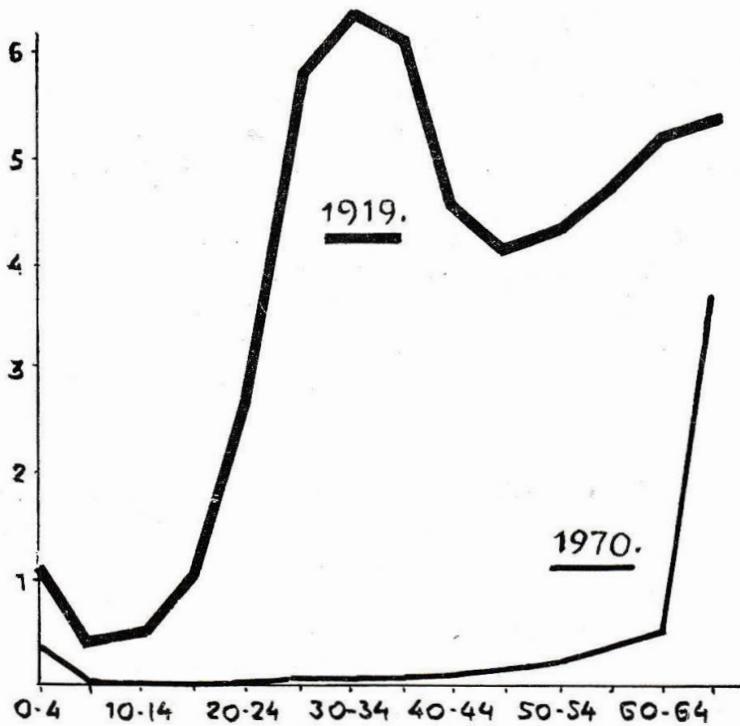
f) *Morbiditet, mortalitet, letalitet.* Tačan morbiditet od nekomplikovane influence nije moguće odrediti ni u epidemijama koje su vremenski i prostorno jasno ograničene, s obzirom da se dijagnoza u praksi zasniva na kliničkom nalazu i epidemiološkim pokazateljima. Računa se da u epidemijama influence pored kliničke valja računati i sa približno tolikom supkliničkom (serološkom) incidencijom (7, 15). Broj obolelih u epidemijama, bez obzira na brzinu i masovnost širenja, kada se stiče utisak da „svi obole“, ne zahvata više od 20—40% populacije. Izuzetno veći morbiditet može da bude zabeležen u pandemijama u velikim, zbijenim, zatvorenim kolektivima, ali i tada retko preko 50%, kao u nekim jedinicama JNA u pandemiji 1957. godine. Na visinu morbiditeta utiču, pored antigenih osobina uzročnika, stanja imuniteta populacije, još i uslovi života i stanovanja, meteorološki i drugi faktori.

U pandemiji 1968—69. i u pandemiji 1957. zabeleženo je u svetu znatno veće razbolevanje gradskog nego seoskog stanovništva, a i intenzivnije prokužavanje u severnim nego u južnim zemljama Evrope (cit. 15).

Mortalitet i letalitet. Influenca je u velikoj većini samoizlečivo oboljenje, koje za najveći deo stanovništva nema posledica. U starim spisima, za razliku od drugih morija, pominje se kao „bolest od koje mnogi boluju, a malo njih umire“ (1).

Ipak influenza tipa A u male dece do dve godine i u starih osoba, kao i hroničnih bolesnika, može da ima težak tok i fatalan ishod. Letalitet, po pravilu, nije visok, ali zbog masovnosti oboljenja mortalitet je značajan. U svim epidemijskim godinama, osim u pandemiji 1918—19, krivulja mortaliteta ima oblik razvučenog slova „U“, sa maksimumom u krajnjim uzrasnim grupama. U pandemiji 1918—19, najmasovnijoj i jednoj od najfatalnijih epidemija u istoriji, krivulja mortaliteta ima izgled slova „W“, sa maksimumom u uzrastu od 20 do 40 godina, pretežno u

muškaraca (graf. 20). Razlozi za ovako težak tok influence nisu poznati, pogotovo što fatalan ishod u mladim ljudi nema biološke svršishodnosti i teško da se može pripisati samo akcidentalnoj genetskoj izmeni uzročnika (influenca svinja) (34). Isti taj soj nije bio tako fatalan van Evrope i Amerike, niti u idućim godinama.



Graf. 20: Smrtnost od influenza i pneumonija u New South Walesu 1919. i 1970. god. prema uzrastu (1:1000)

Mortalitet od influence u svetu je značajno opao posle 1940, odnosno posle II svetskog rata, u odnosu na prethodne dve decenije, što može da se pripše uvođenju u terapiju sulfonamida i penicilina. Tako mortalitet od influence u SAD, procenjen na 44,4 u 1928—29, oko 18,4 u 1936—37, opada u 1953. na svega 6,9:100.000 stanovnika.

Letalitet se teže izračunava, ali se procenjuje da u evropskim zemljama iznosi 0,01—0,05%, dok je u katastrofalnoj pandemiji 1918—19. iznosio 2—10% (32).

g) *Sezonsko javljanje.* Influenca je tipično sezonsko oboljenje na severnoj polulopti, sa vrhuncem u zimskim mesecima. Izuzetak mogu da budu uvodne („pilot“) epidemije i pandemije koje se često javljaju van sezone. U tropskim predelima sezona nije karakteristična. Razlike između sezonskog maksimuma i minimuma su veoma velike. Tako u JNA, u periodu 1956—1975, vrhunac u martu bio je za preko 40 puta veći od minimuma u julu.

Naglašava se uticaj meteoroloških faktora na sezonsku pojavu influenza (temperatura i relativna vlažnost vazduha, insolacija, aerozagadeće, strujanje vetra i dr.), ali svi oni nisu dovoljno izučeni. Neki ističu veći značaj naglih i drastičnih izmena meteoroloških prilika od njihove prisutnosti. Meteorološke prilike deluju više na prijemčivost domaćina, ali i na preživljavanje uzročnika. Poznato je da miksovirusi bolje preživljavaju u uslovima relativno niskih temperatura i niske vlažnosti, za

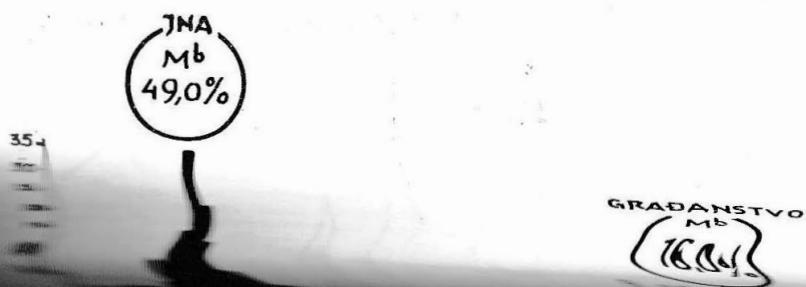
razliku od enterovirusa kojima odgovaraju viša temperatura i veća vlažnost. Pored složenog uzajamnog delovanja meteoroloških faktora, na pojavu i širenje influence utiču izmene u načinu života (zatvorene prostorije i veća gustina) u zimskim mesecima.

h) Epidemiološko javljanje. Za influencu je karakteristična epidemiska pojava. Međutim, epidemijski proces može da protiće veoma raznovrsno, počev od sporadičnih oboljenja, manjih grupacija, većih epidemija do globalnih pandemija.

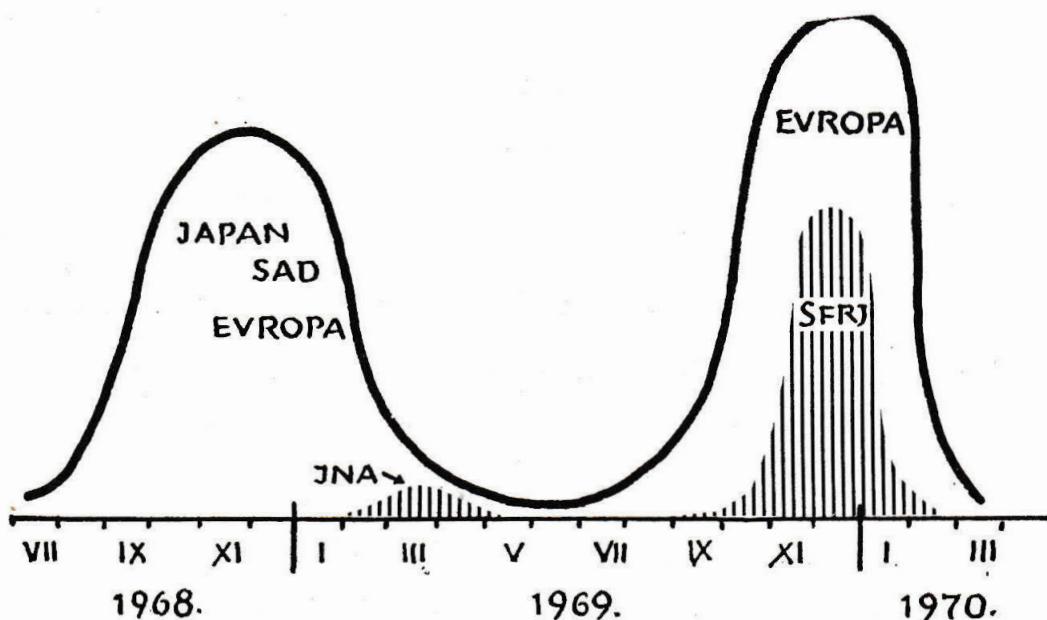
Između influence A i B ima postojanijih razlika u epidemijskom toku nego u kliničkoj slici. Održavanje infekcije i epidemijska pojava influence A u jednoj populaciji su ustaljeniji, pravilniji, sa porastom svake ili svake druge godine. Influenca B protiće više sporadično, manje pravilno i sa ređim epidemijskim skokovima, svake 3—4 godine (25). Prokužavanje influencom A teče ujednačenije, sa maksimumom u male dece, a u influence B sa većim oscilacijama i maksimumom u dece školskog uzrasta.

U periodu od 1933. do 1973. u SAD je zabeleženo 20 većih epidemija influence A i 8 epidemija influence B (24). Slična je srazmara u našoj zemlji, prema podacima za JNA (15).

Većim epidemijskim talasima i pandemijama influence često prethodi pojava sporadičnih oboljenja i manjih grupacija, tzv. uvodne („pilot“) epidemije, koje često ostaju etiološki neidentifikovane. Ove epidemije mogu da se javi istovremeno u više naselja ili sukcesivno, ne samo u jednoj zemlji nego i u raznim delovima sveta, nagoveštavajući glavni talas epidemije sa novom varijantom virusa. Epidemijski tok influence u vojničkom kolektivu, kao i u drugim velikim kolektivima, intenzivniji je nego u opštoj populaciji. Zbog burnijeg toka i visokog morbiditeta, epidemije influence u JNA se ranije uočavaju i identificuju nego u građanstvu. Tako epidemija influence B u garnizonu Fojnica 1955. (graf. 21)

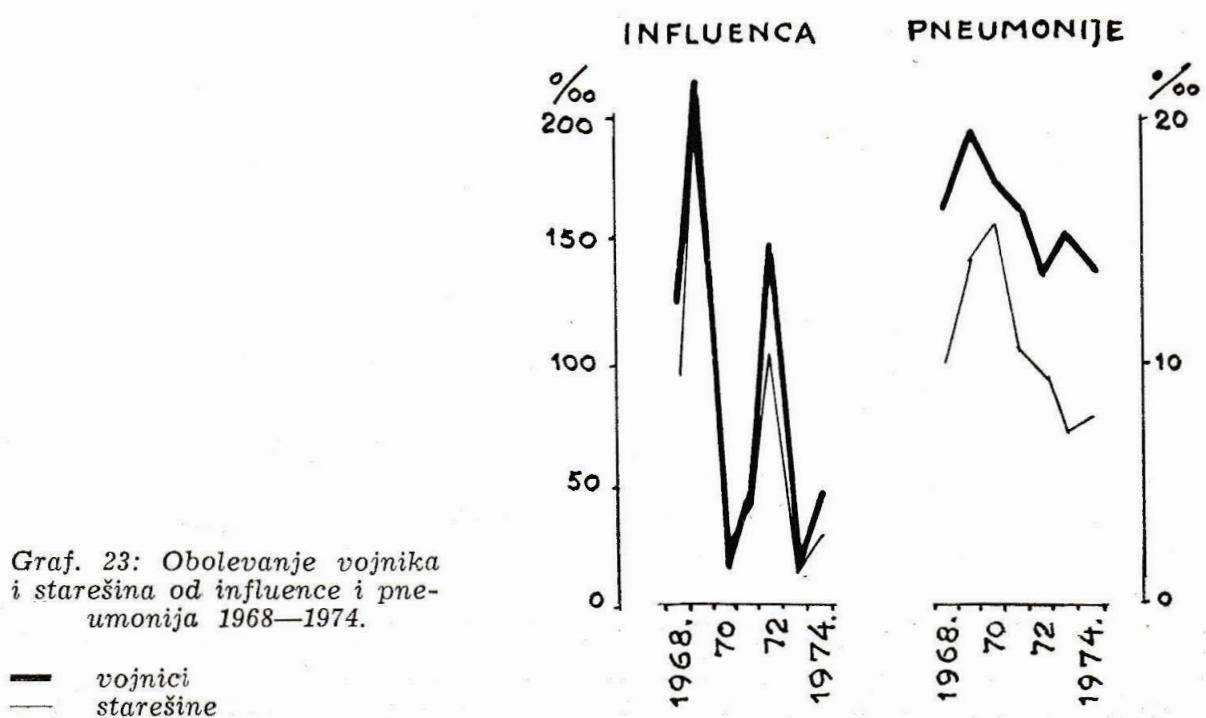


gde je trajala mesec i po dana sa morbiditetom od 16% (36). Slično tome epidemija influence A 1969. registruje se u našoj zemlji tek u jesen, a u JNA je registrovana i identifikovana već u martu iste godine (graf. 22) (15). Prva izolacija virusa influence A u pandemiji 1957. u našoj zemlji dobijena je iz obolelih vojnika već u avgustu u Sarajevu.



Graf. 22: Dinamika epidemije HK u svetu (Morelj M., 15.)

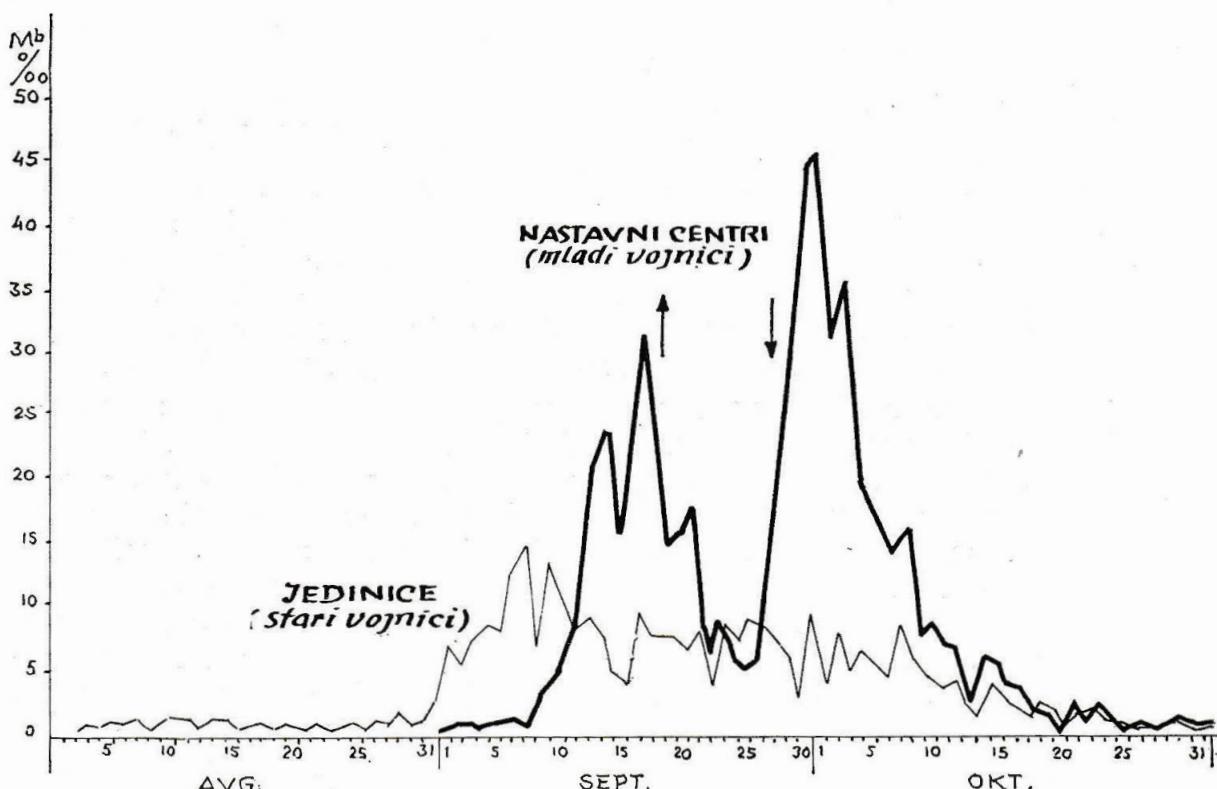
Influenca je jedino oboljenje u JNA od koga obolevaju podjednako i istovremeno vojnici i starešine (graf. 23). Po pravilu nema razlike u



Graf. 23: Obolevanje vojnika i starešina od influenca i pneumonije 1968—1974.

— vojnici
— starešine

obolevanju mlađih i starih vojnika. Izuzetno morbiditet mlađih vojnika može da bude značajno veći, ako su došli u vojsku u vreme epidemije i ako su u velikim kolektivima sa gustim smeštajem, kao što je bilo u nastavnim centrima u vreme pandemije 1957. godine (graf. 24). Tok epidemije u ovim kolektivima može da se odvija veoma burno, u jednom ili u dva epidemijska talasa, zavisno od toga da li su u vreme epidemije primane nove partije mlađih vojnika.



Graf. 24: Azijski grip u sarajevskoj armiji 1957. (1:100 - dnevno)
1:1000

6. PREDOHRANA

Prevencija i suzbijanje influence su teški i nesigurni, a osnovni problem predstavlja nemogućnost da se pouzdano predviđi epidemijska pojava influence i njen tok. Preduslov za efikasnu prevenciju u širim razmerama jeste blagovremeno uočavanje pojave novih varijanti virusa i tendencija njihovog širenja, što spada u osnovne obaveze centara SZO za influencu.

a) *Opšte mere.* Navedene su u prevenciji akutnih respiratornih oboljenja. U celini se odnose i na influencu. Mogu da ublaže tok bolesti i učestalost komplikacija, ali ne mogu znatno da utiču na njenu pojavu i širenje.

b) *Medikamentozna profilaksa.* Od preparata preporučivanih u prevenciju influence, a ima ih na stotine, pokazao je određeni efekat Adamantanamin (amantadin, symmetrel) i njegovi analogni preparati. Deluje na virus influence A i C, ali je bez dejstva na virus influence B.

Usporava prodiranje virusa u osetljivu ćeliju, bez neposrednog delovanja na virus i na aktivnost njegove neuraminidaze. Primjenjuje se dva puta dnevno dok traje rizik od infekcije, što ga, pored male terapeutske širine u odnosu na toksičnu dozu, čini nepodesnim za masovnu primenu.

Primena interferona, posle eksperimentalnih izučavanja, pruža izglede za šire korišćenje. Ima podataka da je egzogeni leukocitarni interferon u dobrotvornjaca snižavao oko dva puta prijemčivost prema influenciji (4). Ipak potrebna su dalja ispitivanja pre njegove masovne i rutinske primene. Sovjetski autori izučavaju kombinovanu primenu interferona sa amantadinom (mindantan, 22).

c) *Vakcinacija*. Problem specifične zaštite protiv influence ostao je neizučen, mada se vakcina rutinski primjenjuje preko 30 godina. Prvi masovni kontrolisani eksperiment sa inaktiviranom vakcinom izveden je 1943. u američkoj armiji, pokazavši određenu zaštitnu vrednost vakcine. Problem je ostao otvoren, ne samo zbog nesavršenosti vakcine, već posebno zbog nerazrađene i neusaglašene politike njene primene. Sistematska vakcinacija celokupnog stanovništva u jednoj zemlji nije do sada bila primenjivana, niti ima medicinskog i ekonomskog opravdanja.

Pri pretećim epidemijama influence javlja se oskudica u vakcini, koja je posledica masovne primene vakcine u kategorijama za koje nema medicinskog opravdanja. U praksi vakcinacija treba da bude istovremena i masovna za određene kategorije: hronični bolesnici i osobe preko 65 godina starosti („grupe sa visokim rizikom“) iz medicinskih razloga zbog rizika od komplikacija. Iz epidemioloških razloga treba vakcinisati: zdravstveno osoblje, osoblje važnih javnih službi, velike proizvodne kolektive, određene kategorije vojnika. Vakcinacija ovih kategorija može da ublaži, ali ne i da spriči epidemijsku pojavu influence. Deca školskog uzrasta su epidemiološki najznačajnija kategorija, jer su glavni sejači zaraze, ali se ne mogu obuhvatiti vakcinacijom zbog reaktogenosti postojećih vakcina. Možda će u budućnosti „čiste“ (hemijske) vakcine, ili oralna primena atenuiranih vakcina, omogućiti obuhvatanje i dece.

Razvojni put vakcina protiv influence bio je dvojak: na zapadu je razrađena inaktivirana („mrtva“) vakcina, dok su sovjetski autori izučavali i primenjivali atenuiranu („živu“) vakcincu. Zaštitna vrednost vakcine, bez obzira na način proizvodnje, zavisi od srodnosti vakcinalnog sa epidemijskim sojem, zatim od vremena i načina primene i stepena zahvaćenosti populacije.

U JNA se, prema epidemiološkoj prognozi vrši vakcinacija određenih kategorija vojnih lica, inaktiviranom, vodenom bivakcijom (A i B). Ispitivanja su pokazala da zaštita posle jedne doze iznosi oko 53%, a posle dve doze zaštita nije mnogo veća, oko 65% (39, 40), što su potvrdili i strani autori (43).

Kako je zaštita posle vodenih rastvora vakcina kratkotrajna (oko 6 meseci), američki istraživači su pokušali primenu inaktiviranih depo-vakcina sa uljanim adjuvansom (1965). Ove vakcine imaju prednost nad vodenim vakcinama, jer pružaju dužu zaštitu posle jednokratne primene. U JNA je ovakav tip vakcine, naše proizvodnje (Torlak), primenjivan eksperimentalno (37, 39), pokazavši zaštitu od oko 57%, sa trajanjem

dužim od godinu dana. Reaktivnost nije bila veća nego u vodenih vakcina, ali je zabeležena i ako veoma retka pojava sterilnih abscesa na mestu inokulacije, pri nedovoljno dubokoj primeni. Ovakav tip vakcine nije u svetu ušao još u rutinsku upotrebu i zbog prepostavljene kancerogenosti adjuvanasa.

Postoje izgledi da se dobije savršenija, čista vakcina spremljena od antigenih delova virusne čestice, hemaglutinina i neuraminidaze (47), koja je u eksperimentima pokazala jednaku efikasnost kao i ranije vakcine od čitave čestice virusa.

Živa vakcina se masovno primenjuje u SSSR od pedesetih godina, u manjem obimu u Engleskoj i u našoj zemlji, ali kritička procena njene efikasnosti izvršena je tek poslednjih godina. Ima prednosti nad inaktiviranim vakcinama, jer, podražava prirodni put infekcije, a u razvoju vakcina protiv influence više obećava, budući da pruža duži imunitet sa mogućnošću zaštite i protiv srodnih varijanti virusa (44, 45, 46, 47). Zasada, međutim, nisu opšte prihvaćene, zbog nerazrađenih postupaka atenuacije virusa i nesigurnosti doziranja. Ispitivanja u našoj zemlji (vakcina naše proizvodnje, Zagreb) govore o njenoj efikasnosti, ali uz uslov da vakcinacijom bude istovremeno obuhvaćeno bar 80% populacije (41).

Smatra se da živa vakcina ima prednosti pri kraju međuepidemiskog perioda, kada iščezava stara i nailazi nova varijanta virusa, kada je imunitet populacije nizak, dok mrtva vakcina ima prednost pri pretećim epidemijama, primenjena selektivno za manje kolektive i individualnu zaštitu (46).

7. SUZBIJANJE

a) *Opšte mere.* Budući, da specifične mere prevencije i suzbijanja nisu sveobuhvatne niti blagovremene, korisne su i dopunske mere zaštite koje mogu da ublaže tok infekcije. Dostupne su i izvodljive posebno u organizovanim kolektivima.

Imaju za cilj podizanje opšte otpornosti organizma i navedene su u poglavljiju Suzbijanje akutnih respiratornih oboljenja.

b) *Postupak sa bolesnikom.* Izolacija obolelih u zdravstvenim ustanovama nije izvodljiva zbog masovnosti obolelih, niti ima epidemiološkog opravdanja, s obzirom na veliki broj lakih i supkliničkih oblika oboljenja.

Kućno lečenje bolesnika, međutim, sa obaveznim ležanjem je neophodna mera radi sprečavanja komplikacija i ubrzanja oporavka. U jedinicama JNA se pri pojavi influence u epidemiskom obliku, zbog nedovoljnog kapaciteta ambulante, formira poseban izolator, koji predstavlja istreni, funkcionalni deo ambulante. U vojnu bolnicu se upućuju samo bolesnici sa težim komplikacijama. Izolacija pojedinaca ili kolektiva, odnosno raspuštanje škola nisu svrsishodni, mada je korisno ograničavanje posete bolesnicima u vreme epidemije.

c) *Lečenje bolesnika* je simptomatsko. Primena antibiotika je individualna, a ostvaruje se posle brižljive kliničke procene pri sumnji na

moguće komplikacije. U bolesnika sa teškim tokom influence, u hroničnih bolesnika i u starih osoba, opravdana je primena antibiotika (penicilin u prvom redu) i kada nema znakova sekundarne infekcije.

8. RATNA EPIDEMIOLOŠKA KARAKTERISTIKA

a) *Epidemiološka prognoza* influence je nesigurna. Međutim, ako se ona javi epidemijski u eventualnom ratu, može da predstavlja ozbiljan problem. U tom slučaju biće manji problem za jedinice na položaju, nego za one koje su u transportu i u sabirnim centrima, i za obolele u sanitetskim etapama i ustanovama, u zbegovima, prihvativim i zarobljeničkim logorima. Osim masovnosti oboljenja u ratu može da se očekuje povećano umiranje zbog napora, iscrpljenosti i pothranjenosti, posebno dece, starih osoba i hroničnih bolesnika. Mere predoehrane u ratu svode se na vakcinaciju, a prednost imaju metode brzog i masovnog cepljenja (mlazna brizgalica, aerosolna vakcinacija).

b) *Medikoevakuaciona karakteristika*. Zbog masovnosti oboljenja lečenje obolelih pripadnika OS u ratu, zavisno od operativno-taktičke situacije, vršiće se „na mestu“ u okviru opšteg nivoa medicinske pomoći. Visoko febrilni i teški bolesnici sa pojmom komplikacija upućuju se u ustanove sa specijalističkim nivoom medicinske pomoći sanitetske ili zdravstvene službe.

Primena antibiotika u teškim bolesnika treba da započne u prvoj etapi sanitetske evakuacije, u kojoj je postavljena klinička dijagnoza. Izolacija (karantin) jedinice se ne primenjuje. Zavisno od operativno-taktičke situacije, organizuju se opšte mere predoehrane (sušenje odeće i obuće, topli čajevi, zagrevanje, odmaranje).

LITERATURA

1. Cockburn, W. C.; Med. J. Aust., Spec. Suppl., 1, 6—10, 1973.
2. Davenport, F. M.; Med. J. Aust., Spec. Suppl., 1, 33—38, 1973.
3. Dowdle, W. R.; Med. J. Aust., Spec. Suppl., 1, 38—41, 1973.
4. Elkin, I. I.; Obščaja i častnaja epidemiologija, Medicina, Moskva, 1973.
5. Litvinjenko, S., Aktuelni problemi borbe protiv zaraznih bolesti, SZZZ, Opatija, 1974.
6. Lazarević, P. i dr.; Med. gl., 2412, 500, 1970.
7. Terzin, A. L.; Med gl., 12, 2, 91, 97, 1958.
8. Laver, W. G.; Med. J. Aust., Spec. Suppl., 1, 10—14, 1973.
9. + + + Bull. WHO, 45, 119—124, 1971.
10. Kilbourne, E. D.; J. Inf. Dis., 127, 4, 478—487, 1973.
11. + + + Epidemiol. Weekly Rec., 51, 16, 1976.
12. Solouhin, V. Z.; Vopr. Virusol., 4, 501—504, 1975.
13. Grist, R.; Postgrad. Med. J., 49, 807—811, 1973.
14. Rubin, R. i dr.; Amer. J. Epidemiol., 102, 3, 225—232, 1975.
15. Morelji, M.; Epidemiološke karakteristike influence u Jugoslaviji, IVMD, Beograd, 1975.
16. Petković, B. i dr; Vojnosanit. pregl., 14, 10, 601, 1957.
17. Fox, J. P. i dr.; J. Inf. Dis., 128, 3, 361, 1973.
18. Andrewes, C. H.; Science, 146, 1274, 1964.
19. Anderson, T. B.; Practitioner, 1290, 215, 747, 1975.
20. Andrewes, C. H.; Bull. WHO, 41, 410, 1969.
21. Newton-John, H. F. i dr. Med. J. Aust., 2, 1160, 1971.

22. Zykov, M. P. i dr; Amer. Rev. Respirat. Dis., 110, 537, 1974.
23. Stojković, Lj., Simpozijum o gripu, Zbornik radova, SZZZ, Beograd, 1972.
24. Monto, A. S. i dr.; Amer. J. Epidemiol., 102, 6, 553, 1975.
25. Downie, J. C. i dr.; J. Hyg., (London), 68, 233, 1970.
26. Hope-Simpson, R. E.; Brit. Med. J. 4, 490, 1972.
27. Murphy, B. R. i dr.; J. Inf. Dis., 128, 3, 1973.
28. Howells, C. H. C. i dr.; Lancet, 1, 381, 1975.
29. Ždanov, V. M.; J. Hyg. Epid. Microbiol. Immunol. (Prague), 6, 142, 1962.
30. Stuart-Harris, C.; Med. J. Aust., Spec. Suppl., 1, 42, 1973.
31. Louria, D. B. i dr.; I. Clin. Invest., 38, 213, 1959.
32. Horsfall, F. L. i dr.; Virusne i rikecijske bolesti čoveka, Vuk Karadžić, Beograd, 1970.
33. Isaacs, A.; Lancet, 2, 960, 1956.
34. Burnet, McF.; Med. J. Aust., Spec. Suppl., 1, 3, 1973.
35. Hennessy, A. V. i dr.; Milit. Med., 129, 38, 1964.
36. Arsić, B. i dr.; Vojnosanit. pregl., 12, 9—10, 494, 1955.
37. Stojković, Lj. Vojnosanit. pregl., 34, 2, 104, 1977.
38. Radovanović, M. i dr.; Zbornik VMA, 79—81, 1971.
39. Morelj, M. i dr.; Vojnosanit. pregl. 28, 10, 505, 1971.
40. Heneberg, Dj. i dr; Vojnosanit. pregl., 22, 12, 1965.
41. Ikić, D.; Bull.WHO, 41, 608, 1969.
42. Mostow, S. R.; Amer, Rev. Respirat. Dis., 110, 542, 1974.
43. Feery, B. J. i dr.; Med. J. Aust., 1, 186, 1976.
44. Slepushkin, A. N. i dr; J. Hyg. (London), 69, 571, 1971.
45. Kilbourne, E. D. i dr.; J. Inf. Dis., 129, 4, 750, 1974.
46. Bear, A. S. i dr.; Postgrad. J. Med., 52, 409, 1976.
47. Bachmayer, H. i dr.; Postgrad. J. Med., 52, 360, 1976.