
Karakteristik Klinis dan Epidemiologis *Avian Influenza A (H5N1)* Anak Di Indonesia, Tahun 2005-2007

Dewi Murniati, * Sardikin Giriputro, * Sri Rezeki S.Hadinegoro **

*RS Penyakit Infeksi Prof DR Sulianti Saroso, **Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS.Cipto Mangunkusumo Jakarta

Latar belakang. Indonesia merupakan negara tertinggi di dunia yang melaporkan kasus *avian influenza A(H5N1)* dengan proporsi kematian yang tinggi (83%). Sampai saat ini belum banyak penelitian kasus *avian influenza A(H5N1)* anak di Indonesia.

Tujuan. Mengetahui pola epidemiologis, klinis, laboratoris, dan radiologis dalam hubungannya dengan kesembuhan atau kematian kasus *avian influenza A (H5N1)* anak.

Metode. Studi retrospektif dari 37 kasus konfirmasi *avian influenza* anak di Indonesia berdasarkan data Badan Litbangkes dan Dirjen P2PL, Depkes RI serta WHO Indonesia dan disajikan secara deskriptif.

Hasil. Riwayat kontak secara langsung dan tidak langsung dengan unggas (37,84%) sebanding dengan kontak pada kasus konfirmasi *avian influenza* (35,14%), 12 kasus diantaranya merupakan anggota kluster keluarga. Kasus terbanyak pada kelompok umur 5-<12 tahun (50,62%). Domisili kasus anak terutama di tiga propinsi Indonesia yaitu DKI Jakarta, Jawa Barat dan Banten. Proporsi kematian *avian influenza* anak Indonesia lebih rendah (67,57%) dibanding proporsi kematian nasional (82,8%) tetapi masih sedikit lebih tinggi dari proporsi kematian global (59,45%). Gejala klinis utama yaitu demam (100%), batuk (86,49%), sesak (81,08%), serta penurunan kesadaran (62,16%). Pneumonia terjadi pada 59,46% kasus dengan proporsi kematian 68,18%. Kelompok yang mendapat oseltamivir (37%) mempunyai peluang hidup lebih besar dari pada kelompok yang tidak mendapat oseltamivir (20%), demikian pula lama awitan sakit dan dosis awal oseltamivir pada kelompok nonfatal lebih pendek (median 5,5 hari dengan rentang waktu 2-10 hari) dibanding kelompok yang fatal (median 8,5 hari, rentang 3-22 hari) menunjukkan makin cepat mendapat terapi oseltamivir memberi peluang hidup lebih baik.

Kesimpulan. Spektrum klinis *avian influenza* yang luas menempatkan penyakit ini sebagai diagnosis banding yang perlu dipertimbangkan termasuk kematian yang tidak jelas penyakitnya pada kluster keluarga atau sakit berat lainnya. Terapi oseltamivir memberi peluang hidup lebih baik disamping penemuan kasus dini serta perawatan secepatnya. **Sari Pediatri** 2011;12(5):347-58.

Kata kunci: *human avian influenza*, anak, oseltamivir.

Alamat korespondensi:

Dr. Dewi Murniati, SpA. Kepala Bidang Pendidikan dan Penelitian. RS Penyakit Infeksi Prof. Dr. Sulianti Saroso. Jl. Baru Sunter Permai Raya, Jakarta. Telp. 021-6506559

Human *avian influenza* ialah infeksi pada manusia yang disebabkan oleh virus *Influenza A* subtipe H5N1. *Avian influenza A (H5N1)* atau *highly pathogenic avian*

influenza (HPAI), telah menyebabkan wabah yang serius di beberapa negara terutama di Asia. Sejak Mei 2005 jumlah kasus konfirmasi *avian influenza* A (H5N1) telah meluas ke berbagai negara di dunia.¹ *Human avian influenza* (H5N1) telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting karena angka kematian yang tinggi serta karena kemungkinan menimbulkan pandemi influenza.² Surveilans kasus *avian influenza* A (H5N1) terfokus pada kasus yang berat tetapi pada anak dapat terjadi lebih ringan tanpa ditemukan gejala pneumonia.^{6,8}

Kasus pertama *avian influenza* di Indonesia terjadi pada Juni 2005 yaitu seorang anak yang juga merupakan anggota kluster keluarga pertama di Indonesia.⁶ Sejak Juli 2005 sampai Desember 2007 Indonesia merupakan negara tertinggi di dunia dengan kasus *avian influenza* A(H5N1) yaitu 116 kasus dengan proporsi kematian yang sangat tinggi (81%).^{10,16} demikian pula sampai November 2010 proporsi kematian kasus *avian influenza* di Indonesia semakin meningkat (83 %), sedangkan kasus di dunia tercatat sebanyak 508 kasus dengan proporsi kematian 59,45%.⁹

Infeksi virus *avian influenza* A(H5N1) lebih sering terjadi pada anak-anak, dewasa muda dan wanita muda. Lebih dari setengah kasus yang dilaporkan terinfeksi *avian influenza* A(H5N1) berumur di bawah 18 tahun dan seperempat dari kasus adalah anak di bawah umur 10 tahun. Dilaporkan juga kematian yang tinggi (>80%) terjadi di Thailand pada anak-anak dengan infeksi *avian influenza* A(H5N1).^{7,11,12,30}

Sampai saat ini belum banyak penelitian kasus *avian influenza* A(H5N1) anak di Indonesia. Berdasarkan hal tersebut, tujuan penelitian ini untuk mengetahui pola epidemiologis, klinis, laboratoris dan radiologis dalam hubungannya dengan kesembuhan atau kematian pada kasus *avian influenza* A(H5N1) anak.

Metode

Studi deskriptif retrospektif¹⁷ dilakukan di beberapa rumah sakit yang merawat kasus konfirmasi *avian influenza* di Indonesia. Informasi kasus konfirmasi *avian influenza* diperoleh dari Badan Litbangkes dan Dirjen P2PL, Depkes RI serta WHO Indonesia. Diagnosis pasti infeksi *avian influenza* dilakukan

dengan pemeriksaan RT-PCR oleh laboratorium WHO di Hongkong sejak tahun 2005 sampai 2006, sedangkan sejak tahun 2007 tes konfirmasi dilakukan oleh Badan Litbangkes, Depkes RI.

Data diperoleh dari penelusuran rekam medis kasus konfirmasi *avian influenza*, terhitung mulai Juli 2005 sampai September 2007. Sebelum pelaksanaan pengumpulan data dimulai, dilakukan pelatihan cara pengisian formulir isian data penelitian bagi petugas pengumpul data untuk mengurangi bias interpretasi data. Tenaga pengumpul data terdiri dari 4 tenaga dokter, 2 ahli statistik dan 10 tenaga perawat. Untuk setiap kunjungan tim pengumpul data dipimpin 1 dokter dan 3 orang tenaga lainnya. Tim ini akan mengumpulkan data kasus *avian influenza* anak dan dewasa, apabila rumah sakit yang merawat kasus *avian influenza* telah menyatakan kesediannya untuk dikunjungi dan telah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi pada studi ini yaitu anak dengan usia <1 bulan sampai 15 tahun (ditetapkan batas sampai 15 tahun karena umumnya saat tahun 2005-2007 mayoritas dokter anak merawat kasus-kasus anak hanya sampai batas umur 15 tahun), terbukti *avian influenza* dengan tes RT-PCR dan dirawat di rumah sakit di Indonesia. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu bila tidak disetujui oleh RS yang merawat *avian influenza* anak serta apabila rekam medik tidak ditemukan. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*.¹⁸ yaitu semua kasus konfirmasi *avian influenza* anak diambil sebagai subyek penelitian.

Data dicatat pada formulir isian data penelitian yang selanjutnya dipindahkan ke dalam komputer. Data yang dicatat adalah data epidemiologis yaitu jenis kelamin, umur, riwayat terpajan dengan sumber infeksi *avian influenza* antara lain riwayat tinggal di area terinfeksi virus *avian influenza* atau bepergian ke area terinfeksi virus *avian influenza*, riwayat kontak langsung atau tidak langsung dengan unggas atau babi, riwayat kontak dengan kasus tersangka atau kasus konfirmasi *avian influenza*, serta riwayat *inconclusive* yaitu tidak jelas adanya riwayat paparan dengan sumber infeksi *avian influenza*, jarak awitan sakit sampai perawatan di rumah sakit, jarak awitan sakit sampai mendapat dosis pertama oseltamivir, serta jarak awitan sakit sampai luaran akhir (hidup atau meninggal). Disamping itu juga dicatat data manifestasi klinis, hasil pemeriksaan penunjang laboratorium dan radiologis, pemberian oseltamivir serta luaran akhir

kasus konfirmasi *avian influenza*. Untuk penilaian hasil laboratorium menggunakan batasan nilai normal untuk setiap kelompok umur.⁴²

Data kasus *avian influenza* anak usia <1 tahun sampai 15 tahun akan dipisahkan sebagai data dalam studi ini dan akan dianalisis secara deskriptif yang kemudian disajikan dalam bentuk tekstular dan tabular.

Hasil

Dari data kasus konfirmasi *avian influenza* anak periode 2005 sampai 2007 terdapat satu rumah sakit berkeberatan untuk memberikan data, satu kasus tidak ditemukan status rekam mediknya, sehingga didapatkan 37 kasus konfirmasi *avian influenza* anak. Dalam periode yang sama didapatkan 99 kasus konfirmasi *avian influenza* anak dan dewasa di Indonesia, insiden kasus anak 37/99 pasien (37,37%).

Riwayat pajanan

Mayoritas kasus memiliki riwayat pajanan dengan sumber infeksi *avian influenza* karena bepergian ke area terinfeksi atau tinggal di area terinfeksi (72,97%), serta 14 kasus (37,84%) memiliki riwayat kontak dengan unggas sakit maupun unggas mati, dan 2 kasus (5,41%) mempunyai riwayat kontak dengan babi. Terdapat 13 kasus (35,14%) memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi *avian influenza* pada manusia, 12 kasus diantaranya merupakan anggota keluarga dari 9 klaster keluarga *avian influenza* di Indonesia, sedangkan 1 kasus kontak dengan tetangga teman sepermainan. Ditemukan 10 kasus (27,02%) dengan riwayat *inconclusive*, seperti tertera pada Tabel 1.

Sebaran lokasi kasus

Kasus *avian influenza* anak tersebar di 10 provinsi dari 33 propinsi yang ada di Indonesia dengan proporsi kematian kasus *avian influenza* anak 67,57%. Kasus terbanyak berada di 3 propinsi yaitu Jawa Barat 12 (32,43%) dengan kematian 9 (76%), propinsi DKI Jakarta 7 (18,92%) dengan kematian 4 (67,1%), dan propinsi Banten 5 (13,51%) dengan kematian 3 (60%). Pada propinsi lain kasus *avian influenza* anak tersebar secara sporadik 1-2 kasus, seperti tertera pada Tabel 2.

Umur dan jenis kelamin

Proporsi kematian kelompok umur 1-<5 tahun (50%) lebih tinggi daripada kelompok umur ≥ 5 tahun (75%), tetapi kelompok ini tidak jauh berbeda dengan proporsi kematian pada kelompok umur 5-<12 tahun (73,68%). (Tabel 3).

Jarak awitan sakit sampai perawatan atau meninggal

Median jarak awitan sakit sampai perawatan pada kelompok umur 1-<5 tahun memiliki waktu lebih lama (8 hari) tetapi dengan rentang terpendek (3-9 hari), sebagian besar (7 dari 10 kasus) jarak awitan sakit sampai perawatan kurang dari 8 hari dan proporsi kematian terendah (50%) dibandingkan kelompok lain. Sebaliknya kelompok umur 12-15 tahun median jarak awitan sakit sampai perawatan sama dengan kelompok umur 5-12 tahun (6,5 hari) tetapi kelompok umur 12-15 tahun memiliki rentang jarak awitan sakit

Tabel 1. Riwayat pajanan, (n=37)

Riwayat pajanan	n	%
Bepergian ke/tinggal di area terinfeksi	27	72,97
Kontak dengan unggas	14	37,84
Kontak dengan babi	2	5,41
Kontak dengan kasus konfirmasi avian influenza	13	35,14
<i>Inconclusive</i>	10	27,02

Tabel 2. Sebaran kasus dan proporsi kematian menurut propinsi, (n=37)

Propinsi	Jumlah kasus n (%)	Meninggal n (%)
DKI Jakarta	7 (18,92)	4/7 (57,14)
Banten	5 (13,51)	3/5 (60)
Jawa Barat	12 (32,43)	9/12 (75)
Jawa Tengah	3 (8,11)	3 /3 (100)
DI Yogyakarta	1 (2,70)	1/1 (100)
Jawa Timur	2 (5,40)	2/2 (100)
Lampung	2 (5,40)	0
Sumatera Barat	2 (5,40)	½ (50)
Riau	1 (2,70)	0
Sumatera Utara	2 (5,40)	2/2 (100)
Total	37 (100)	25 (67,57)

Tabel 3. Karakteristik kasus

Jenis kelamin dan umur	Jumlah kasus n (%)	Meninggal n (%)	Jarak awitan sakit sampai perawatan (hari, median, rentang)	Jarak awitan sakit sampai meninggal (hari, median, rentang)
Laki-laki	19 (51,35)	14 (73,68)	-	-
Umur (tahun)				
< 1	0	0	0	0
1-<5	10 (27,02)	5/10 (50)	8 (3-9)	11 (6-11)
5-<12	19 (51,35)	14/19 (73,68)	6 (3-10)	10 (4-21)
12-15	8 (21,62)	6/8 (75)	6,5 (4-22)	10 (10-22)
Total	37 (100)	25 (67,57)	6,5 (3-22)	10 (4-22)

sampai perawatan terlama (4–22 hari), separuhnya (4 dari 8 kasus) dengan median di atas 6,5 hari. Pada penelitian ini terdapat 6 kasus (16,22%) yang meninggal dalam 48 jam pertama perawatan di rumah sakit. Median jarak awitan sakit sampai meninggal pada semua kelompok umur terlihat sebanding, tetapi memiliki rentang jarak awitan sakit sampai meninggal yang berbeda, kelompok umur 12-15 tahun dengan rentang terpanjang (10-22 hari) (Tabel 3).

Karakteristik klinis, laboratoris, dan radiologis

Pada Tabel 4 terlihat tiga gejala klinis utama pada kasus *avian influenza* anak yaitu demam, batuk dan sesak. Demam terjadi pada semua kasus (100%) dengan proporsi kematian (67,58%), tetapi tidak semua kasus dengan batuk (86,49%) atau sesak (81,08%). Keluhan batuk terjadi sebelum, bersamaan atau sesudah muncul gejala demam dengan proporsi kematian 80%, sedangkan gejala sesak terjadi dua hari sampai sepuluh hari sesudah muncul demam dan 22 kasus diantaranya mengalami pneumonia (59,46%) dengan proporsi kematian (68,18%). Sebagian besar atau 21 kasus pneumonia disertai dengan kegagalan nafas, tetapi hanya 13 kasus yang sempat mendapat tunjangan bantuan ventilator dan semuanya meninggal. Keluhan lain yang dialami kasus *avian influenza* anak adalah gangguan neurologis berupa penurunan kesadaran (62,16%) bervariasi mulai dari delirium, apatis sampai koma. Umumnya saat meninggal kasus *avian influenza* anak dalam keadaan koma tetapi pada beberapa kasus masih dalam keadaan apatis atau somnolen. Terdapat 4 kasus mengalami kejang (10,81%), 3 kasus diantaranya disertai penurunan kesadaran dan semuanya meninggal. Selain itu juga ditemukan gangguan saluran cerna pada 14 kasus dengan gejala

muntah (37,84%) dan 6 kasus dengan diare (16,22%), seluruh kasus diare disertai dengan gejala saluran nafas lainnya. Gangguan hematologis terjadi pada 8 kasus dengan perdarahan (21,62%). Perdarahan yang terjadi terutama di saluran cerna berupa hematemesis dan melena, 2 kasus dengan epistaksis dan hematoma dan 2 kasus mengalami konjungtivitis.

Pada sebagian besar kasus *avian influenza* anak memperlihatkan lekopenia dan limfopenia. Lebih dari separuh mengalami anemia, 7 dari 24 kasus diantaranya disertai perdarahan dan lebih dari separuhnya mengalami trombositopenia. Ditemukan 13 kasus dengan pansitopenia. Sebagian besar kasus *avian influenza* anak terjadi peningkatan kadar aminotransferase dan hipoalbuminemia (Tabel 4).

Pada pemeriksaan foto paru mayoritas kasus mempunyai gambaran infiltrat paru bilateral dengan proporsi kematian tertinggi (80%), serta terlihat efusi pleura dengan proporsi kematian yang hampir sebanding (71,43%), sedangkan hanya sedikit kasus menunjukkan gambaran paru yang normal (Tabel 4).

Terapi oseltamivir, antibiotik, dan kortikosteroid

Pada kasus *avian influenza* anak yang mendapat oseltamivir memiliki kesempatan hidup lebih besar (37,03%) daripada yang tanpa oseltamivir (20%). Kesempatan hidup tertinggi pada kelompok umur 1-<5 tahun yang mendapat oseltamivir (55,55%), sedangkan kedua kelompok umur 1-<5 tahun dan 12-15 tahun yang tidak diberi oseltamivir tidak ada yang berhasil hidup.

Pada kelompok yang berhasil hidup memiliki jarak awitan sakit dengan pemberian dosis awal oseltamivir yang lebih pendek 5,5 (2-10) hari dibandingkan dengan kelompok yang meninggal 8,5 (3-22) hari. (Tabel

Tabel 4. Karakteristik klinis, laboratoris, radiologis dan pengobatan

Variabel	Jumlah kasus n (%)	Kasus meninggal n (%)
Gejala klinis		
Demam	37/37 (100)	25/37 (67,58)
Batuk	32/37 (86,49)	22/32 (68,75)
Sesak nafas	30/37 (81,08)	24/30 (80)
Kesadaran menurun	23/37 (62,16)	21/23 (91,30)
Pilek	14/37 (37,84)	9/14 (64,29)
Muntah	14/37 (37,84)	13/14 (92,86)
Perdarahan	8/37 (21,62)	6/8 (75)
Nyeri kepala	8/37 (21,62)	6/8 (75)
Nyeri tenggorok	6/37 (16,22)	3/6 (50)
Diare	6/37 (16,22)	5/6 (83,33)
Kejang	4/37 (10,81)	3/4 (75)
Mialgia	2/37 (5,41)	2/2 (59,46)
Morbiditas		
Pneumonia	22/37 (59,46)	15/22 (68,18)
Konjungtivitis	2/37 (5,41)	1/2 (50)
Pemeriksaan laboratorium		
Anemia	24/36 (66,67)	17/24 (70,83)
Peningkatan hematokrit	9/32 (28,13)	7/9 (77,78)
Leukositosis	5/35 (14,29)	3/5 (60)
Leukopeni	31/35 (88,57)	21/32 (65,63)
Limfositosis	3/28 (10,71)	1/3 (33,33)
Limfopeni	18/28 (64,29)	14/18 (77,78)
Trombositopeni	22/36 (61,11)	17/22 (77,27)
Pemeriksaan kimia darah		
Peningkatan kadar aminotransferase	21/26 (80,77)	16/21 (76,19)
Hiperglikemia	8/19 (42,11)	8/8 (100)
Peningkatan kadar ureum darah	4/25 (16)	4/4 (100)
Peningkatan kadar kreatinin darah	5/24 (20,83)	5/5 (100)
Hipoalbuminemia	13/19 (68,42)	11/13 (84,62)
Pemeriksaan elektrolit		
Hiponatremia	14/23 (60,87)	14/14 (100)
Hipokalemia	11/24 (45,83)	9/11 (81,82)
Hiperkalemia	3/24 (12,5)	3/3 (100)
Pemeriksaan radiologis		
Normal	2	0
Infiltrat unilateral	7	3
Infiltrat bilateral	15	12
Efusi pleura	7	5
Pengobatan		
Pemasangan ventilator	13/37 (35,14)	13/13 (100)
Pemberian antibiotik	34/37 (91,89)	26/34 (76,47)
Pemberian kortikosteroid	17/37 (45,95)	14/17 (82,35)

Tabel 5. Terapi oseltamivir dan prognosis

Kelompok umur (tahun)	Hidup (n)		Jarak awitan sakit dengan pemberian dosis awal oseltamivir (median, rentang)	
	Oseltamivir(+)	Oseltamivir(-)	Hidup	Meninggal
<1	0	0	0	0
1-<5	5/9	0/1	5 (2-8)	5,5 (5-11)
5-<12	3/12	2/7	6 (4-10)	8 (3-17)
12-15	2/6	0/2	6 (5-7)	9 (5-22)
Total	10/27	2/10	5,5 (2-10)	8,5 (3-22)

5). Hampir semua kasus mendapat terapi antibiotik (91,89%), demikian pula hampir separuh kasus mendapat terapi kortikosteroid (45,95%) (Tabel 4).

Pembahasan

Virus influenza A/H5N1 sangat virulen dan menular, pada awalnya penularan hanya terjadi diantara unggas liar kemudian meluas diantara unggas ternak melalui peralatan, alat transport, makanan, kandang, dan pakaian.^{3,4} Setelah terjadi wabah infeksi *avian influenza* pada unggas ternak, virus ini mampu menular dari unggas ke manusia. Virus influenza A ini dapat menyebabkan pandemi karena mudahnya bermutasi, baik berupa *antigenic drift* ataupun *antigenic shift* sehingga membentuk varian-varian baru yang lebih patogen.²⁶ Saat yang tepat kapan terjadinya pajanan sulit ditentukan karena pada banyak kasus mengalami pajanan berkali-kali, tetapi perkiraan masa inkubasi infeksi virus H5N1 pada manusia setelah terpajan unggas sakit umumnya antara 2-7 hari, dan pada satu kasus kluster diperkirakan mencapai 8-9 hari.^{6,5,24} Diagnosis infeksi virus H5N1 ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan *real-time reverse transcription-PCR* (RT-PCR) atau isolasi virus. Pada saat gejala dini pada umumnya dokter lebih sering menduga penyakit lain yang lebih sering terjadi seperti infeksi dengue.²⁵ *Rapid diagnostic test* untuk influenza memiliki sensitivitas rendah untuk dapat mendeteksi H5N1, sehingga adanya gejala klinis dan riwayat pajanan lebih membantu mengidentifikasi infeksi virus H5N1.²⁷

Mayoritas kasus bepergian ke atau tinggal di area terinfeksi (72,97%), keadaan ini sangat berisiko bagi anak untuk terjadinya kontak baik secara langsung maupun tidak langsung dengan sumber infeksi. Pada beberapa

laporan kasus avian influenza anak, risiko penularan pada anak terjadi karena ikut membantu memelihara unggas, bermain pada tanah yang tercemar kotoran unggas^{21,34} Kontak secara langsung dengan unggas sakit atau mati telah diketahui sebagai faktor risiko utama penularan virus *avian influenza* dari unggas ke manusia.¹³ Riwayat kontak secara langsung dan tidak langsung dengan unggas (37,84%) maupun dengan kasus konfirmasi *avian influenza* (35,14%) adalah sebanding. Sampai saat ini penularan dari manusia ke manusia diketahui sulit terjadi,^{5,6} namun 13 kasus (35,14%) yang memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi *avian influenza* 12 kasus diantaranya merupakan anggota kluster keluarga. Sesuai dengan perkiraan adanya penularan dari manusia ke manusia yang sangat terbatas diantara kasus yang memiliki hubungan keluarga, melalui kontak yang sangat erat dan kontak tanpa pelindung dengan kasus infeksi *avian influenza*.^{5,6} Walaupun tidak menutup kemungkinan kasus maupun anggota kluster keluarga bersama-sama terpajan oleh sumber infeksi yang sama. Cara penularan pada kasus anak lainnya dapat terjadi melalui hewan peliharaan lain seperti kucing dan anjing, berenang di air yang terkontaminasi serta menelan makanan atau minuman yang terkontaminasi virus *avian influenza*.¹⁵ Adanya riwayat kontak *inconclusive* (27,02%) lebih tinggi dibandingkan laporan Sedyaningsih dkk (2008) 18% kasus tidak diketahui riwayat kontak secara jelas.⁹ Kemungkinan pada anak yang sudah mampu bermain atau beraktifitas pada berbagai lokasi yang cukup jauh dari tempat tinggalnya dan merupakan area terinfeksi virus *avian influenza* tetapi di luar pengetahuan orang tua maupun kasus sendiri dapat menjadi pertimbangan sebagai penyebab.

Pada bulan Desember 2003 virus *avian influenza* pertama kali terdeteksi pada unggas di Indonesia dan sampai Desember 2007 terkonfirmasi pada unggas di tiga puluh satu dari 33 provinsi. Telah menjadi endemik

di pulau Jawa, Sumatra, Bali dan Sulawesi Selatan selanjutnya wabah masih terjadi secara sporadik di berbagai daerah sampai dengan tahun 2007,¹⁹ tetapi kasus *avian influenza* pada manusia hanya terdapat di duabelas propinsi.⁹ Kasus *avian influenza* anak ditemukan di sepuluh propinsi di Indonesia, terutama berada di propinsi DKI Jakarta, Jawa Barat dan Banten. Diperkirakan karena DKI Jakarta merupakan daerah dengan kepadatan penduduk tertinggi di Indonesia⁴⁶ sehingga kebutuhan pasokan unggas sebagai konsumsi masyarakat atau sebagai hobi binatang peliharaan menjadi tinggi. Jawa Barat ataupun Banten merupakan daerah yang berbatasan terdekat dengan DKI Jakarta sehingga tumbuh usaha ternak unggas skala besar maupun kecil untuk memenuhi kebutuhan tersebut. Jawa Barat saat ini merupakan daerah peternakan ayam terbesar di Indonesia.⁴⁵ Selain itu laporan Depkes RI 2010,²⁰ menyebutkan kasus *avian influenza* anak dan dewasa terbanyak pada ketiga provinsi yang sama yaitu di DKI Jakarta dengan proporsi kematian 84%, Jawa Barat 85% serta Banten 90% dibandingkan proporsi kematian nasional 82,8%. Pada penelitian survei kami proporsi kematian kasus *avian influenza* anak lebih rendah yaitu Jawa Barat (76%), DKI Jakarta (67,1%) dan Banten (60%), demikian pula proporsi kematian kasus *avian influenza* anak nasional lebih rendah (67,57%). Kemungkinan adanya kontribusi nilai proporsi kematian kasus *avian influenza* dewasa yang lebih tinggi dibandingkan anak dapat menjadi penyebab adanya perbedaan ini. Perlu dikaji lebih lanjut tetapi berdasarkan penelitian Sedyaningih dkk (2008) proporsi kematian pada anak (76%) yang lebih kecil dibandingkan dewasa (83%) tidak terbukti secara statistik.⁹

Menurut data nasional Indonesia dari tahun 2005 sampai 2006, kasus *avian influenza* laki-laki (61%) lebih banyak dari perempuan,^{6,33} tetapi kemudian sampai tahun 2008 ratio menjadi sebanding.¹⁴ Adanya pergeseran ratio laki-laki dan perempuan, kemungkinan berhubungan dengan wabah pada unggas yang semula banyak terjadi di peternakan sehingga kasus *avian influenza* terutama pada pekerja peternakan yang umumnya lebih banyak laki-laki, kemudian meluas pada ayam peliharaan rumah tangga sehingga memudahkan kaum perempuan untuk terinfeksi *avian influenza*.¹⁴ Sedangkan pada kasus anak sejak tahun 2005 sampai tahun 2007, anak laki-laki (51,35%) sebanding dengan anak perempuan (48,65%).

Hampir semua kasus *avian influenza* A(H5N1) pada manusia berumur kurang dari 46 tahun, dengan

median umur adalah 18 tahun dan sepertiganya (33%) adalah anak berumur kurang dari 14 tahun.^{7,14} Demikian pula penelitian Kandun dkk⁶ dan Oner dkk,⁸ infeksi H5N1 pada manusia terutama pada anak-anak dengan median umur 9 tahun, lebih dari setengahnya umur kurang dari 20 tahun, 25% nya berumur kurang dari 10 tahun. Umur paling muda adalah 1 tahun dan tertua umur 15 tahun dan sebagian besar pada kelompok umur 5-12 tahun (50,62%). Tingginya insiden pada anak-anak kemungkinan disebabkan karena adanya perbedaan faktor perilaku seperti anak diberi tanggung jawab memelihara unggas atau bermain pada tanah yang tercemar kotoran unggas,^{21,34} penemuan kasus tentang persangkaan klinis penyakit pernafasan pada orang dewasa lebih rendah,²³ intensitas pajanan yang lebih tinggi pada anak, kemungkinan perbedaan umur sebagai faktor bergantung terhadap perbedaan kerentanan infeksi virus H5N1,^{6,8} atau adanya perbedaan imunologis maupun genetik.²²

Tran dkk²⁹ dan Chotpitayadsunondh dkk³⁰ melaporkan proporsi kematian kasus *avian influenza* pada umur lebih dari 12 tahun lebih tinggi dibandingkan umur yang lebih muda. Kami juga mendapatkan proporsi kematian semakin meningkat dengan bertambahnya umur, tertinggi pada kelompok umur 12-15 tahun (75%) dan terendah pada kelompok umur 1-5 tahun (50%), mungkin berhubungan dengan adanya perbedaan respon imunologis.²² Proporsi kematian kasus *avian influenza* anak pada penelitian kami (67,57%), masih lebih rendah dibandingkan proporsi kematian kasus *avian influenza* (83%) di Vietnam, maupun di Thailand 2004 (85%).^{29,30}

Pada kelompok umur 1-5 tahun jarak awitan sakit sampai perawatan lebih lama (8 hari) dari kelompok umur yang lebih tua (6,5 hari) tetapi proporsi kematiannya paling rendah. Belum dapat diasumsikan bahwa kecepatan perawatan di rumah sakit tidak mempengaruhi prognosis penyakit. Menurut laporan Kandun dkk,⁴⁸ sebagian besar kasus *avian influenza* di Indonesia datang ke rumah sakit lebih dari empat hari sesudah awitan sakit walaupun telah datang berobat sejak dini ke petugas kesehatan saat gejala influenza muncul. Terdapat 6 kasus (16,22%) yang meninggal dalam dua hari pertama perawatan sehingga tatalaksana kasus tidak banyak berdampak pada luaran klinis. Pada semua kelompok umur, jarak antara awitan sakit sampai meninggal sebanding (10-11 hari), kelompok umur 12-15 tahun terpanjang (10-22 hari), yang

menandakan bahwa anak yang lebih besar mempunyai kemampuan bertahan hidup lebih panjang walaupun proporsi kematiannya lebih tinggi dari kelompok umur yang lebih muda.

Manifestasi klinis *avian influenza* pada manusia bervariasi mulai dari yang asimtomatik, sangat ringan seperti konyungtivitis sampai pneumonia berat dengan kegagalan multi organ.^{28,31,32} Terdapat tiga gejala klinis utama pada kasus *avian influenza* anak yaitu demam (100%), batuk (86,49%) dan sesak (81,08%). Gejala saluran nafas lainnya seperti pilek, nyeri tenggorok hanya terjadi pada sebagian kasus saja, keadaan tersebut menandakan bahwa infeksi virus *avian influenza* lebih dominan pada saluran nafas bawah, duapuluh dua kasus mengalami pneumonia (59,46%) dengan proporsi kematian 68,18%, seperti juga yang dilaporkan Yuen dkk³⁵ 58% kasus *avian influenza* mengalami pneumonia dan 71% diantaranya meninggal. Pemeriksaan otopsi kasus *avian influenza*, walaupun secara klinis menunjukkan keterlibatan multi-organ tetapi target utama virus H5N1 adalah paru, terutama berupa kerusakan alveolar yang merata disertai fibrosis interstisial.^{50,51} Pada kasus fatal perjalanan penyakit cepat menjadi buruk dan disertai tanda-tanda sepsis dan gagal multi organ.^{28,31,32,57}

Penurunan kesadaran terjadi pada lebih dari setengah kasus yang diteliti (62,16%) tetapi hanya 3 kasus diantaranya disertai kejang dengan gambaran klinis yang sesuai dengan ensefalitis, ketiga kasus tersebut semuanya meninggal. Seperti yang dilaporkan oleh Apisarnthanarak dkk,²⁷ dan de Jong dkk,⁴³ virus H5N1 dapat diisolasi dari cairan serebrospinal, feses, tenggorok dan serum pada dua kasus anak dengan ensefalitis akut dengan gejala kejang, koma, diare dan kemudian meninggal. Ensefalitis dan ensefalopati merupakan komplikasi yang jarang pada infeksi human influenza serta patogenesisnya sampai saat ini masih belum jelas.⁴⁹

Hanya sedikit kasus mengeluh nyeri kepala, mialgia, muntah, diare dan konyungtivitis, manifestasi klinis tersebut tidak banyak berbeda dengan laporan saat epidemi infeksi *avian influenza* di Hongkong 1997 yang melaporkan adanya konyungtivitis dan gejala gastrointestinal.^{26,28} Demikian pula saat epidemi di Thailand 2004 hanya sedikit kasus dengan keluhan gejala gastrointestinal^{30,36,37} tetapi berbeda dengan laporan dari Vietnam saat epidemi 2004, dari 10 kasus *avian influenza* 7 kasus (70%) diantaranya mengalami diare.²⁹ Selain itu Apisarnthanarak dkk,²⁷

2004 melaporkan adanya kasus *atypical avian influenza* (H5N1) di Thailand dengan demam dan gejala gastrointestinal tanpa gejala pernafasan. Sebaliknya kasus *avian influenza* anak dengan diare pada penelitian kami semuanya disertai dengan gejala saluran nafas. Berbeda dengan laporan kasus sebelumnya, kami menemukan perdarahan (21,62%), yaitu hematemesis dan melena sehingga dapat menyerupai kasus demam berdarah dengue (DBD) yang sering kali terjadi di Indonesia.

Pemeriksaan darah tepi memperlihatkan keadaan anemia (66,67%), leukopenia (88,57%), limfopenia (64,29%) trombositopenia (61,11%) dan pansitopenia (35,14%). Keadaan anemia pada infeksi saluran pernafasan dapat menjadi penyulit dalam tata laksana kasus karena menurunnya kapasitas transpor oksigen ke jaringan sehingga terjadi hipoksia jaringan yang akan berdampak pada penurunan fungsi berbagai organ vital. Disamping itu banyak kasus *avian influenza* yang dilaporkan menunjukkan leukopenia, limfopenia dan trombositopenia,^{24,47} keadaan ini dapat sebagai petanda derajat penyakit dan indikator prognosis yang buruk.^{30,35,47} Pansitopenia yang terjadi (35,14%) juga terjadi pada kasus yang berat di Vietnam dan Hongkong.¹³ Pansitopenia terjadi oleh karena adanya penghentian proses maturasi,⁵⁰ histiositosis reaktif, dan hemofagositosis^{28,35,50} yang tampaknya berperan pada gambaran hematologi yang abnormal. Hemofagositosis mendukung model disregulasi sitokin pada patogenesis H5N1 berat.^{51,52,53} Gangguan fungsi hati, ginjal dan metabolik berupa peningkatan kadar aminotransferase (84,64%), hipalbuminemia (68,42%), peningkatan kreatinin darah (20,83%), peningkatan kadar ureum darah (16%), hiponatremia (60,87%), hipokalemi (45,83%) dan hiperglikemia (42,11%). Keadaan hiperglikemia yang terjadi pada kasus *avian influenza* berat dapat disebabkan karena pemberian kortikosteroid^{29,55} demikian pula dalam penelitian kami hampir separuh kasus mendapatkan terapi kortikosteroid. Keadaan hiperglikemia yang tidak berhubungan dengan terapi steroid atau diabetes mellitus pada kasus *avian influenza* dapat menjadi salah satu faktor risiko kematian.⁵⁴ Gambaran klinis demam, perdarahan, leukopeni, trombositopeni peningkatan enzim hati, hiponatremi dan hipalbuminemia pada penelitian ini dapat menyerupai gambaran klinis DBD sehingga memungkinkan banyak kasus pada awalnya diperlakukan sebagai kasus DBD. Manifestasi klinis *avian influenza* A (H5N1) sebaiknya dimasukkan

dalam diagnosis banding spektrum klinis penyakit yang lebih luas daripada sebelumnya. Surveilans kasus tidak hanya terfokus pada keluhan infeksi saluran nafas tetapi untuk kematian yang tidak jelas penyakitnya pada kluster keluarga atau sakit berat lainnya.⁴³

Gambaran radiologis pada banyak kasus yang fatal terutama dengan gambaran infiltrat paru bilateral serta gambaran adanya efusi pleura. Kegagalan nafas yang progresif berhubungan dengan gambaran radiologis difus, dengan infiltrat bilateral serta sejalan dengan klinis *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).³⁰ Saat pertama datang pemeriksaan radiologis umumnya abnormal dengan gambaran konsolidasi unilateral atau bilateral, selama perjalanan penyakit dapat berkembang menjadi efusi pleura dan kavitas.^{54,56} Konsolidasi yang mengenai lebih atau sama dengan 4 zona saat pertama datang atau 7 hari setelah awitan gejala dan adanya ARDS umumnya berhubungan dengan prognosis buruk.⁵⁶ Pemeriksaan CT dada yang dilakukan sesudah periode konvalesen menunjukkan *persistent ground glass attenuation and segmental consolidation*. Dapat juga terjadi *pseudocavitation, pneumatocele, lymphadenopathy*, dan *centrilobular nodules*, secara keseluruhan diduga terjadi fibrosis ringan.⁵⁶

Sangatlah bermanfaat untuk memulai terapi antiviral sedini mungkin,³⁰ oseltamivir dapat memperpendek masa sakit dan mengurangi lama perawatan apabila diberikan dalam 48 jam pertama sesudah awitan.⁵⁸⁻⁶¹ Sampai saat ini pengobatan oseltamivir dimulai segera setelah adanya dugaan infeksi H5N1. Walaupun tidak ada dokumentasi manfaat terapi antiviral yang dimulai pada fase lanjut penyakit, oseltamivir digunakan tanpa memandang waktu sakit untuk kasus H5N1 yang berat, karena neuraminidase inhibitors satu-satunya obat antiinfluenza untuk H5N1 yang efektif kuat. Pada beberapa kasus dilaporkan virus H5N1 masih ditemukan pada jaringan paru dan limpa walaupun telah 3-4 hari terapi dengan oseltamivir dan dapat bertahan lebih lama dari yang diperkirakan sampai hari ke tujuhbelas sakit.^{50,53}

Kandung dkk⁴⁸ melaporkan sebagian besar kasus menerima oseltamivir sangat terlambat pada tujuh hari setelah awitan, melewati waktu 48 jam seperti yang dianjurkan.^{60,61} Alasan ini dapat menjadi salah satu penyebab mengapa mortalitas kasus *avian influenza* di Indonesia paling tinggi. *Survival benefit* pada kelompok oseltamivir secara signifikan berbeda dengan kelompok tanpa oseltamivir,^{8,24,40,62} demikian pula jarak awitan sakit sampai pemberian dosis awal

oseltamivir yang lebih pendek pada kelompok yang hidup berbeda signifikan dengan kelompok yang meninggal.²⁴ Kelompok yang mendapat Oseltamivir (37%) mempunyai peluang hidup lebih besar dari kelompok yang tidak mendapat oseltamivir (20%). Demikian pula jarak awitan sakit sampai pemberian dosis awal oseltamivir pada kelompok hidup lebih pendek dibanding kelompok yang fatal, menunjukkan makin cepat mendapat terapi oseltamivir memberi peluang hidup lebih baik. Rekomendasi WHO 2007,⁴¹ pemberian antibiotik bukan untuk profilaksis tetapi pada keadaan ditemukan pneumonia atau dugaan terjadi infeksi sekunder yang menyertai infeksi *avian influenza*. Demikian pula pemberian kortikosteroid diberikan hanya pada keadaan dengan syok septik dengan dugaan terjadi adrenal insufisiensi sehingga memerlukan pemberian obat vasopresor. Pemberian antibiotik serta kortikosteroid tampak tidak banyak memberi manfaat, proporsi kematian pada kasus yang mendapat antibiotik cukup tinggi (76,47%) demikian pula pada kasus yang mendapat kortikosteroid (82,35%). Kematian yang terjadi diduga cenderung karena kegagalan multiorgan akibat infeksi virus H5N1 daripada karena infeksi sekunder maupun sepsis infeksi bakteri.

Keterbatasan dalam penelitian ini karena dilakukan secara retrospektif dan kemungkinan terjadi perbedaan persepsi pembacaan data tiap rekam medik pasien saat pengumpulan data sulit dihindari.

Kesimpulan

Anak mempunyai risiko terinfeksi H5N1 seperti pada dewasa, namun proporsi kematian kasus *avian influenza* anak di Indonesia lebih rendah dibandingkan angka nasional. Spektrum klinis yang luas menempatkan *avian influenza* sebagai diagnosis banding terutama pada kasus kematian yang tidak jelas penyakitnya pada kluster keluarga atau sakit berat lainnya. Jarak antara awitan sakit dengan pemberian dosis awal oseltamivir atau jarak antara awitan sakit dengan saat perawatan di rumah sakit dapat menjadi pertimbangan untuk memperkirakan prognosis kasus *avian influenza* anak. Oseltamivir masih menjadi satu-satunya terapi antiviral yang diandalkan. Tampaknya pada *avian influenza* makin cepat didiagnosis, makin cepat dirawat dan makin cepat mendapat terapi oseltamivir memberi peluang hidup yang lebih baik.

Ucapan terima kasih

Terima kasih disampaikan kepada *World Health Organization* Indonesia, Dirjen P2PL dan Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI yang telah memberikan data konfirmasi kasus *avian influenza* Indonesia serta membantu terlaksananya pengumpulan data kasus avian influenza Indonesia periode 2005-2007. Kepada seluruh staf rumah sakit di Indonesia yang telah merawat kasus *avian influenza* dan memberikan partisipasinya dalam terselenggaranya pengumpulan data.

Daftar pustaka

1. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of human avian influenza A (H5N1) reported to WHO. Diunduh 20 Desember 2007, http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_12_14/en/index.htm.
2. Willschut JC, McElhaney JE, Palache AM. *Influenza*. Edisi kedua. Mosby-Elsevier. Edinburg, 2006.
3. Centers for Disease Control and Prevention (2009). *Avian Influenza (Bird Flu)*. Diunduh 29 September 2009, <http://www.cdc.gov/flu/avian/professionall/infect-control.htm>.
4. Ong A, Kindhauser M, Smith I, Chan M. A global perspective on avian influenza. *Annals of the Academy of Med, Singapore* 2008, 37: 477-81.
5. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352:333-40.
6. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 2006;355:2186-94.
7. WHO: WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection, 25 November 2003 - 24 November 2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82:41-8. Diunduh 20 Desember 2007, <http://www.who.int/wer/2007/wer8206.pdf>.
8. Oner AF, Bay A, Arslan S. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med* 2006;355:2179-85.
9. World Health Organization, 2010. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza reported to WHO 19 November 2010. Diunduh 1 Desember 2010, http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_21_19/en/index.html.
10. Sedyaningsih ER, Isfandari S, Soendoro T. Towards mutual trust, transparency and equity in virus sharing mechanism: the avian influenza case of Indonesia. *Ann Acad Med Sing* 2008;37:482-8.
11. Nicoll, A. Children, avian influenza H5N1 and preparing for the next pandemic. *Arch Dis Child* 2008;93: 433-8.
12. Uyeki TM. Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: Review of clinical issues. *Clin Infect Dis* 2009;49:279-90.
13. Pham DN, Hoang LT, Nguyen TKT. Risk factors for human infection with avian influenza A H5N1, Vietnam 2004. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1841-7.
14. World Health Organization. 2008. Avian influenza situation update, Indonesia. Diunduh 1 Desember 2010, http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html.
15. Plague F, Aviaire G. High Pathogenicity Avian Influenza. Diunduh 1 Desember 2010, www.cfsph.edu.iastate/IICAB/HPAI_H2010.
16. Kementerian Kesehatan. Kasus flu burung Indonesia paling banyak di dunia. Diunduh 11 Desember 2010, <http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=255.2007>.
17. Alatas H, Karyomenggolo W, Musa D, Boediarso A, Oesman I. Desain Penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, Ismail S, penyunting. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*, edisi 2. Sagung Seto, Jakarta 2002. h.79-95.
18. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, Ismail S, penyunting. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 2*. Sagung Seto, Jakarta 2002. h.67-77.
19. Andi H. Lima Tahun Bersama Flu Burung : Perjalanan pengendalian Avian Influenza di Indonesia. Diunduh 11 Desember 2010, genetika21.wordpress.com/.../lima-tahun-bersama-flu-burung-perjalanan-pengendalian-avian-influenza-di-indonesia/.
20. World Health Organization Regional Office for South East Asia : Avian Influenza situation in Indonesia, 19 Februari 2010. Diunduh 11 Desember 2010, www.searo.who.int/en/Section10/.../Section2366_13425.asp.
21. World Health Organization. Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:249-57.
22. World Health Organization. Avian influenza fact sheet (April 2006). *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:129-36.
23. Raynor MS, Cliff AD. Avian influenza A(H5N1) age distribution in humans. *Emerg Infect Dis* 2007;13: 510-2.
24. Writing Committee of the Second WHO Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Viruses. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N. Engl. J. Med* 2008;358:261-73.

25. Kitphati R, Pooruk P, Lerdsamran H. Kinetics and longevity of antibody response to influenza A H5N1 virus infection in humans. *Clin and Vaccine Immunol* 2009;16: 978-81.
26. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A (H5N1). *Hong Kong Med J* 2005;11:189-99.
27. Apisarnthanarak A, Kijphati R, Thongphubeth K. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004;10:1321-4.
28. Chan PKS. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34 (suppl 2):s58-s64.
29. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD. World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-88
30. Chotpitayasonondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:201-9.
31. World Health Organization. Human avian influenza in Azerbaijan, February–March 2006. *Weekly Epidemiological Record, WHO Geneva* 2006; 81:183-7.
32. Sandrock C, and Kelly T. Clinical review: update of avian influenza A infections in humans. *Critical Care* 2007;11:209-17.
33. Aditama TY. Perkembangan terbaru pengobatan flu burung. *Cermin Dunia Kedok* 2006;151:55-7.
34. Schub E, Cabrera G, Pravikoff D. Avian influenza A (H5N1) in children. Diunduh 3 Desember 2010, hldemo.ebscobost.com/Influenza/nrc/avian_influenza_h5n1_children.htm.
35. Yuen KY, Chan PK, Peiris M. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467– 71.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Cases of influenza A (H5N1): Thailand 2004. *MMWR* 2004;53:100-3.
37. Grose C, Chokephaibulkit K. Avian influenza virus infection of children in Vietnam and Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:793-4
38. Witayathawornwong P. Case report avian influenza A (H5N1) infection in a child. *Southeast As J Trop Med Pub Health* 2006;37:684-9.
39. Center for Disease Control and Prevention. Outbreaks of avian influenza A (H5N1) in Asia and interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases: United States, 2004. *MMWR* 2004b; 53:97-100.
40. Sedyaningsih ER, Isfandari S, Setiawaty V, et al. Epidemiology of cases of H5N1 virus infection in Indonesia, July 2005-June 2006. *J Infect Dis* 2007;196:522-7.
41. World Health Organization .Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Advice updated 15 August 2007. Diunduh dari <http://www.who.int/csr/resources/publications/en/index.html>.
42. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson H. *Nelson textbook of pediatrics*. Edisi ke 16. Philadelphia: WB Saunders, 2000.h.2186-7.
43. De Jong MD, Cam BV, Qui PT. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-91
44. Kaewcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2189-91
45. Perkembangan Peternakan Unggas di Indonesia. Montly report Indonesian Commercial Newsletter (ICN), Agustus 2009:11-41. Diunduh dari www.datacon.co.id/Ternak2-2009.html.
46. Badan Pusat Statistik Indonesia 2011. Kepadatan Penduduk per Km² menurut Provinsi di Indonesia 1971-2005. Diunduh dari www.datastatistik-indonesia.com/.../option.../Itemid,165.
47. Oehadian A, Jusuf H, Pranggono E. Hematologic manifestation of avian influenza patients in Hasan Sadikin Hospital. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2009;41:126-9.
48. Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. *Lancet* 2008;372:744-9.
49. Morishima T, Togashi T, Yokota S. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512-7.
50. Chokepaibulkit K, Uiprasertkul M, Puthawathana P. A child with avian influenza A (H5N1) infection. *Pediatr Infect Dis* 2005;24:162-6.
51. To KF, Chan PK, Chan KF. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001;63:242-6.
52. Cheung CY, Poom LL, Lau AS. Introduction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002;360: 1831-7
53. Peiris JS, Yu WC, Leung CW. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363:617-9.
54. Supandi PZ, Burhan E, Mangunegoro H. Clinical course of H5N1 avian influenza in patients at the Persahabatan

- Hospital, Jakarta, Indonesia, 2005-2008. *Chest* 2010;138:665-73.
55. Beigel JH, Farrar J, Han AM. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.
 56. Qureshi NR, Hien TT, Farrar J, Gleeson FV. The radiologic manifestations of H5N1 avian influenza. *J Thorac Imaging* 2006;21:259-64.
 57. Giriputro S, Agus R, Sulastri S, Murniati D. Clinical and epidemiological features of patients with confirmed avian influenza presenting to Sulianti Saroso Infectious Diseases Hospital, Indonesia, 2005-2007. *Ann Acad Med Sin* 2008;37:454-7.
 58. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
 59. Kaiser L, Wat C, Mills T. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.
 60. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363-73.
 61. De Jong MD, Tran TH. Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol* 2006;35:2-13.
 62. Adisasmito W. Epidemiology of human avian influenza in Indonesia, 2005-2009: a descriptive analysis. *Med J Indones* 2010;19:64-70.