

8-30-2006

Avian Influenza A (H5N1) : Patogenesis, Pencegahan Dan Penyebaran Pada Manusia

Maksum Radji

Laboratorium Mikrobiologi dan Bioteknologi Departemen Farmasi FMIPA-UI, Kampus UI Depok,
maksum@farmasi.ui.ac.id

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/mik>

Recommended Citation

Radji, Maksum (2006) "Avian Influenza A (H5N1) : Patogenesis, Pencegahan Dan Penyebaran Pada Manusia," *Majalah Ilmu Kefarmasian*: Vol. 3 : No. 2 , Article 1.

DOI: 10.7454/psr.v3i2.3399

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/mik/vol3/iss2/1>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Faculty of Pharmacy at UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in *Majalah Ilmu Kefarmasian* by an authorized editor of UI Scholars Hub.

AVIAN INFLUENZA A (H5N1) : PATOGENESIS, PENCEGAHAN DAN PENYEBARAN PADA MANUSIA

Maksum Radji

*Laboratorium Mikrobiologi dan Bioteknologi
Departemen Farmasi FMIPA-UI, Kampus UI Depok*

ABSTRACT

Avian influenza A (H5N1), or highly pathogenic avian influenza (HPAI), has become the world's attention because of possibility of global pandemic. This review describes the features of human infection, pathogenesis, transmission, and clinical management of avian influenza A (H5N1).

Key word : H5N1, avian influenza, pathogenesis.

PENDAHULUAN

Dalam beberapa tahun terakhir ini perhatian dunia kesehatan terpusat kepada semakin merebaknya penularan avian influenza A (H5N1). Meningkatnya kasus infeksi H5N1 yang menyebabkan kematian pada manusia sangat diawatirkan dapat berkembang menjadi wabah pandemi yang berbahaya bagi umat manusia di muka bumi ini.

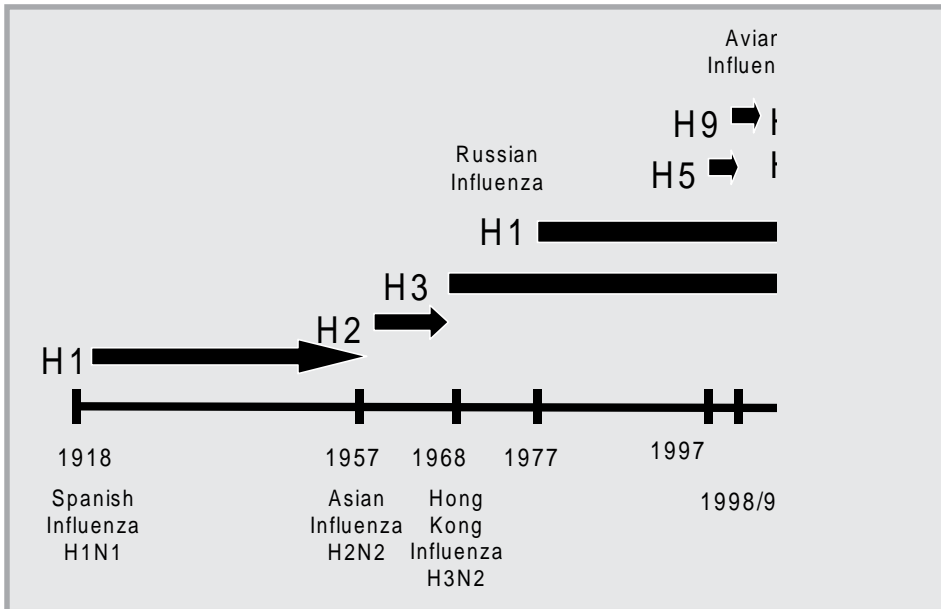
Sejak lebih dari satu abad yang lalu, beberapa subtipe dari virus influenza A telah menghantui manusia. Berbagai variasi mutasi subtipe virus influenza A yang menyerang manusia dan telah menyebabkan pandemi (Gambar 1), sehingga tidak mengherankan jika kewaspadaan global terhadap wabah pandemi flu burung mendapatkan perhatian yang serius.

Diawali pada tahun 1918 dunia dikejutkan oleh wabah pandemi yang

disebabkan virus influenza, yang telah membunuh lebih dari 40.000 orang, dimana subtipe yang mewabah saat itu adalah virus H1N1 yang dikenal dengan "Spanish Flu". Tahun 1957 kembali dunia dilanda wabah global yang disebabkan oleh kerabat dekat virus yang bermutasi menjadi H2N2 atau yang dikenal dengan "Asian Flu" yang telah merenggut 100.000 jiwa meninggal. Pada tahun 1968, virus flu kembali menyebabkan wabah pandemi dengan merubah dirinya menjadi H3N2. Mutan virus yang dikenal dengan "Hongkong Flu" ini telah menyebabkan 700.00 orang meninggal dunia.

Saat ini dunia kembali dikagetkan dengan merebaknya avian influenza H5N1 yang pertama kali menyerang dan menewaskan 6 orang penduduk Hongkong pada tahun 1997 dari 18 orang yang terinfeksi (Horimoto T, Kawaoka Y. 2001).

Corresponding author : E-mail : maksum@farmasi.ui.ac.id



Gambar 1. Beberapa subtype virus influenza A yang menjadi penyebab wabah pandemi.

Tahun 2003 sebanyak 83 orang terinfeksi dengan subtype virus lainnya yaitu H7N7, dan H9N2. Tahun 2004, subtype H5N1 dan H7N2 telah menginfeksi puluhan penduduk Vietnam, Thailand, dan Kanada. Virus H5N1 lebih patogen daripada subtype lainnya sehingga disebut dengan *Highly Pathogenic H5N1 Avian Influenza* (HPAI).

Sampai dengan akhir bulan Agustus 2006, telah dilaporkan sebanyak 241 kasus infeksi dan 141 diantaranya telah meninggal dunia. Dalam Tabel 1, terlihat bahwa telah terjadi kecenderungan yang meningkat baik angka kesakitan ataupun angka kematian manusia yang terkena infeksi virus H5N1. Sejak tahun 2003 telah terjadi penyebaran yang

semakin luas dari HPAI-H5N1 ke beberapa negara lain, dengan angka kematian yang cukup tinggi (WHO, 2006).

Berdasarkan hasil kajian secara genomik, dikenal beberapa subtype dari avian influenza, namun demikian selama 6 tahun terakhir hanya subtype H5, H7 dan H9 yang diketahui mampu menyebar dari unggas ke manusia (Liu J., et.al. 2005).

Selama tahun 2003-2004 telah teridentifikasi dua jenis genotipe baru dari HPAI yang telah menyebabkan wabah di Thailand, Cambodia, Vietnam, Laos, Korea, Japan, China dan Malaysia. Virus HPAI-H5N1 yang diisolasi dari beberapa korban yang meninggal di Vietnam menunjukkan bahwa virus tersebut

Tabel 1. Beberapa kasus infeksi *Highly Pathogenic H5N1 Avian Influenza* (HPAI) yang dilaporkan ke WHO sampai dengan bulan Agustus 2006.

Negara	2003		2004		2005		2006		Total	
	kasus	mati	kasus	mati	kasus	mati	kasus	mati	kasus	mati
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
Cambodia	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
China	1	1	0	0	8	5	12	8	21	14
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Egypt	0	0	0	0	0	0	14	6	14	6
Indonesia	0	0	0	0	17	11	43	35	60	46
Iraq	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Thailand	0	0	17	12	5	2	2	2	24	16
Turkey	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Total	4	4	46	32	95	41	96	64	241	141

telah resisten terhadap amantadine dan rimantadine (Horimoto & Kawaoaka, 2005).

VIRUS INFLUENZA

Virus influenza merupakan virus RNA termasuk dalam famili Orthomyxoviridae. Asam nukleat virus ini berantai tunggal, terdiri dari 8 segmen gen yang mengkode sekitar 11 jenis protein. Virus influenza mempunyai selubung/simpai yang terdiri dari kompleks protein dan karbohidrat. Virus ini mempunyai tonjolan (*spikes*) yang digunakan untuk menempel pada reseptor yang spesifik pada sel-sel hospesnya pada saat menginfeksi sel. Terdapat 2 jenis *spikes* yaitu yang mengandung hema-glutinin (HA) dan yang mengandung neuraminidase (NA), yang terletak

dibagian terluar dari virion (Horimoto T, Kawaoaka Y. 2001).

Virus influenza mempunyai 4 jenis antigen yang terdiri dari (i) protein nukleokapsid (NP) (ii). Hema-glutinin (HA), (iii). Neuraminidase (NA), dan protein matriks (MP). Berdasarkan jenis antigen NP dan MP, virus influenza digolongkan dalam virus influenza A, B, dan C. (Horimoto T, Kawaoaka Y. 2001). Virus Influenza A sangat penting dalam bidang kesehatan karena sangat patogen baik bagi manusia, dan binatang, yang menyebabkan angka kesakitan dan kematian yang tinggi, di seluruh dunia. Virus influenza A ini dapat menyebabkan pandemi karena mudahnya mereka bermutasi, baik berupa *antigenic drift* ataupun *antigenic shift* sehingga membentuk varian-varian baru yang lebih pato-

gen. Terdapat 15 jenis subtipe HA dan 9 jenis subtipe NA. Dari berbagai penelitian seroprevalensi secara epidemiologis menunjukkan bahwa beberapa subtipe virus influenza A telah menyebabkan wabah pandemi antara lain H7N7 (1977), H3N2 (1968), H2N2 (1957), H1N1 (1918), H3N8 (1900), dan H2N2 (1889) (Yuen, KY and Wong SS, 2005).

Virus influenza B adalah jenis virus yang hanya menyerang manusia, sedangkan virus influenza C, jarang ditemukan walaupun dapat menyebabkan infeksi pada manusia dan binatang. Jenis virus influenza B dan C jarang sekali atau tidak menyebabkan wabah pandemis (Horimoto T, Kawaoka Y. 2001).

PENULARAN

Penularan atau transmisi dari virus influenza secara umum dapat terjadi melalui inhalasi, kontak langsung, ataupun kontak tidak langsung (Bridges CB, et.al. 2003). Sebagian besar kasus infeksi HPAI pada manusia disebabkan penularan virus dari unggas ke manusia (Beigel JH et.al. 2005).

Pada tahun 1997 dari total 18 orang yang didiagnosis telah terinfeksi dengan H5N1 di Hongkong dimana 6 diantaranya meninggal menunjukkan bahwa adanya kontak langsung dari korban dengan unggas yang terinfeksi. Tidak ada risiko yang ditimbulkan dalam mengonsumsi daging unggas yang telah dimasak dengan baik dan matang

(Mounts AW, et.al.1999). Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui risiko terinfeksi H5N1 bagi para pekerja atau peternak unggas (Bridges CB, et.al. 2002), penelitian tentang risiko tenaga kesehatan yang menangani pasien avian influenza A (Schults C, et.al. 2005), dan juga penelitian tentang kemungkinan transmisi virus H5N1 pada binatang lainnya. Dari hasil penelitian yang dilakukan dengan cara memberi makan binatang seperti kucing, macan, ataupun macan tutul dengan unggas yang terinfeksi dengan H5N1 terbukti bahwa binatang pemakan daging tersebut dapat mengalami kelainan paru berupa pneumonia, *severe diffuse alveolar damage*, dan dapat menyebabkan kematian (Keawcharoen J, et.al. 2004, Kuiken T, et.al. 2004).

Bukti bahwa terjadinya transmisi dari manusia ke manusia sangat jarang ditemukan. Namun demikian berdasarkan beberapa kejadian dimana terjadi kematian pasien yang berkerabat dekat disebabkan oleh infeksi virus H5N1 (Hien TT, et. al. 2004), dan transmisi yang terjadi didalam keluarga penderita pada tahun 2004 di Thailand, antara seorang anak perempuan berumur 11 tahun yang tinggal bersama bibinya, diduga telah menularkan virus H5N1 kepada bibi dan ibunya yang datang dari kota lain yang berjauhan untuk merawat anaknya yang sakit terinfeksi H5N1. Putrinya meninggal pada tanggal 8 September 2004 setelah sempat dirawat selama satu hari di

rumah sakit. Seminggu kemudian pada tanggal 17 September ibunya dibawa ke rumah sakit dan diduga terinfeksi virus H5N1 dan meninggal pada tanggal 20 September 2004. Sedangkan bibinya menderita gejala flu dan dibawa ke rumah sakit pada tanggal 23 September dan diobati dengan oseltamivir (tamiflu). Bibinya berhasil disembuhkan dan pulang dari rumah sakit pada tanggal 7 Oktober 2004. Dari pemeriksaan laboratorium dapat dipastikan bahwa baik ibu maupun bibinya telah terinfeksi virus H5N1 yang berasal dari anaknya, selama mereka merawat anaknya yang sedang sakit (Ungchusak K, et.al. 2005). Kekhawatiran yang muncul di kalangan para ahli genetika adalah bila terjadi rekombinasi genetik (*genetic reassortment*) antara virus influenza burung dan virus influenza manusia, sehingga dapat menular antara manusia ke manusia.

Ada dua kemungkinan yang dapat menghasilkan subtipe baru dari H5N1 yang dapat menular antara manusia ke manusia adalah : (i). virus dapat menginfeksi manusia dan mengalami mutasi sehingga virus tersebut dapat beradaptasi untuk mengenali *linkage RNA* pada manusia, atau virus burung tersebut mendapatkan gen dari virus influenza manusia sehingga dapat berplikasi secara efektif di dalam sel manusia. Subtipe baru virus H5N1 ini bermutasi sedemikian rupa untuk membuat protein tertentu yang dapat mengenali reseptor yang ada

pada manusia, untuk jalan masuknya ke dalam sel manusia, atau (ii). kedua jenis virus, baik virus avian maupun human influenza tersebut dapat secara bersamaan menginfeksi manusia, sehingga terjadi "mix" atau rekombinasi genetik, sehingga menghasilkan strain virus baru yang sangat virulen bagi manusia (Herman RA & Storck M. 2005).

Walaupun perkiraan fase dimana penularan antar manusia ini masih belum dapat diketahui, akan tetapi pencegahan transmisi antar manusia ini perlu mendapatkan perhatian yang serius mengingat bahwa telah dilaporkan bahwa seorang perawat di Vietnam telah menderita penyakit serius setelah dia menangani pasien yang terinfeksi dengan virus H5N1. Dalam salah satu penelitian ditemukan bahwa mutasi dari H5N1 kemungkinan besar dapat menghasilkan varian virus H5N1 baru yang dapat mengenali reseptor spesifik yang ada pada sel manusia (*natural human α 2-6 glycan*), sehingga bila ini terjadi maka penularan virus H5N1 dari manusia ke manusia dapat terjadi dengan mudah (Stevens J. et.al. 2006).

PATOGENESIS

Mutasi genetik virus avian influenza seringkali terjadi sesuai dengan kondisi dan lingkungan replikasinya. Mutasi gen ini tidak saja untuk mempertahankan diri akan tetapi juga dapat meningkatkan sifat patogenesisnya.

Penelitian terhadap virus H5N1 yang diisolasi dari pasien yang terinfeksi pada tahun 1997, menunjukkan bahwa mutasi genetik pada posisi 627 dari gen PB2 yang mengkode ekspresi *polymesase basic protein* (Glu627Lys) telah menghasilkan *highly cleavable hemagglutinin glycoprotein* yang merupakan faktor virulensi yang dapat meningkatkan aktivitas replikasi virus H5N1 dalam sel hospesnya (Hatta M, et. al. 2001). Disamping itu adanya substitusi pada *nonstructural protein* (Asp92Glu), menyebabkan H5N1 resisten terhadap interferon dan *tumor necrosis factor α* (TNF- α) secara invitro (Seo SH, et.al. 2002).

Infeksi virus H5N1 dimulai ketika virus memasuki sel hospes setelah terjadi penempelan *spikes* virion dengan reseptor spesifik yang ada di permukaan sel hospesnya. Virion akan menyusup ke sitoplasma sel dan akan mengintegrasikan materi genetiknya di dalam inti sel hospesnya, dan dengan menggunakan mesin genetik dari sel hospesnya, virus dapat bereplikasi membentuk virion-virion baru, dan virion-virion ini dapat menginfeksi kembali sel-sel disekitarnya. Dari beberapa hasil pemeriksaan terhadap spesimen klinik yang diambil dari penderita ternyata avian influenza H5N1 dapat bereplikasi di dalam sel nasofaring (Peiris JS, et.al. 2004), dan di dalam sel gastrointestinal (de Jong MD, 2005, Uiprasertkul M, et.al. 2005). Virus H5N1 juga dapat dideteksi di dalam darah, cairan

serebrospinal, dan tinja pasien (WHO,2005).

Fase penempelan (*attachment*) adalah fase yang paling menentukan apakah virus bisa masuk atau tidak ke dalam sel hospesnya untuk melanjutkan replikasinya. Virus influenza A melalui *spikes* hemagglutinin (HA) akan berikatan dengan reseptor yang mengandung *sialic acid* (SA) yang ada pada permukaan sel hospesnya. Ada perbedaan penting antara molekul reseptor yang ada pada manusia dengan reseptor yang ada pada unggas atau binatang. Pada virus flu burung, mereka dapat mengenali dan terikat pada reseptor yang hanya terdapat pada jenis unggas yang terdiri dari oligosakarida yang mengandung N-acetylneuraminic acid α -2,3-galactose (SA α -2,3-Gal), dimana molekul ini berbeda dengan reseptor yang ada pada manusia. Reseptor yang ada pada permukaan sel manusia adalah SA α -2,6-galactose (SA α -2,6-Gal), sehingga secara teoritis virus flu burung tidak bisa menginfeksi manusia karena perbedaan reseptor spesifiknya. Namun demikian, dengan perubahan hanya 1 asam amino saja konfigurasi reseptor tersebut dapat dirubah sehingga reseptor pada manusia dikenali oleh HPAI-H5N1. Potensi virus H5N1 untuk melakukan mutasi inilah yang dikhawatirkan sehingga virus dapat membuat varian-varian baru dari HPAI-H5N1 yang dapat menular antar manusia ke manusia (Russel CJ and Webster RG.2005, Stevens J. et. al. 2006).

GEJALA KILINIK

Masa inkubasi virus avian influenza A (H5N1) sekitar 2- 4 hari setelah terinfeksi (Yuen KY, et.al. 1998), namun berdasarkan hasil laporan belakangan ini masa inkubasinya bisa mencapai antara 4-8 hari (Chotpitayasunondh T, et.al. 2005).

Sebagian besar pasien memperlihatkan gejala awal berupa demam tinggi (biasanya lebih dari 38° C) dan gejala flu serta kelainan saluran nafas. Gejala lain yang dapat timbul adalah diare, muntah, sakit perut, sakit pada dada, hipotensi, dan juga dapat terjadi perdarahan dari hidung dan gusi. Gejala sesak nafas mulai terjadi setelah 1 minggu berikutnya.

Gejala klinik dapat memburuk dengan cepat yang biasanya ditandai dengan pneumonia berat, dyspnea, tachypnea, gambaran radiografi yang abnormal seperti *diffuse, multifocal, patchy infiltrates; interstitial infiltrates*; dan kelainan segmental atau lobular. Kematian dan komplikasi biasanya disebabkan oleh kegagalan pernafasan, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), *ventilator-associated pneumonia, pulmonary hemorrhage, pneumothorax, pancytopenia, Reye's syndrome, sepsis syndrome*, dan bakteremia (Chotpitayasunondh T, et.al. 2004). Gambaran lain yang juga sering dijumpai berdasarkan hasil laboratorium adalah, *leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia*, peningkatan aminotransferase, *hyperglycemia*, dan peningkatan *creatinine* (Hien TT, et.al. 2004).

DIAGNOSIS LABORATORIUM

Penderita yang terinfeksi H5N1 pada umumnya dilakukan pemeriksaan spesimen klinik berupa swab tenggorokan dan cairan nasal. Untuk uji konfirmasi terhadap infeksi virus H5N1, harus dilakukan pemeriksaan dengan cara : (a) mengisolasi virus, (b) deteksi genom H5N1 dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) menggunakan sepasang *primer* spesifik, (c) tes imunofluoresensi terhadap antigen menggunakan monoklonal antibodi terhadap H5, (d) pemeriksaan adanya peningkatan titer antibodi terhadap H5N1, dan (e) pemeriksaan dengan metode *western blotting* terhadap H5-spesifik. (Beigel JH, et.al. 2005, WHO, 2005). Untuk diagnosis pasti, salah satu atau beberapa dari uji konfirmasi tersebut diatas harus dinyatakan positif.

PENGOBATAN DAN PENCEGAHAN

Dewasa ini terdapat 4 jenis obat antiviral untuk pengobatan ataupun pencegahan terhadap influenza, yaitu amantadine, rimantadine, zanamivir, dan oseltamivir (tamiflu). Mekanisme kerja amantadine dan rimantadine adalah menghambat replikasi virus. Namun demikian kedua obat ini sudah tidak mempan lagi untuk membunuh virus H5N1 yang saat ini beredar luas (Beigel JH, et.al. 2005). Sedangkan zanamivir dan oseltamivir merupakan inhibitor neuraminidase. Sebagaimana kita ketahui bahwa

neuraminidase ini diperlukan oleh virus H5N1 untuk lepas dari sel hospes pada fase *budding* sehingga membentuk virion yang infeksi. Bila neuraminidase ini dihambat oleh oseltamivir atau zanamivir, maka replikasi virus tersebut dapat dihentikan. Namun demikian belum ada uji klinik pada manusia yang secara resmi dilakukan untuk mengevaluasi efektifitas dari zanamivir dan oseltamivir untuk pengobatan avian influenza A (H5N1) (Herman RA & Strorck M. 2005). Secara *in vitro* memang telah diketahui bahwa virus H5N1 sensitif terhadap oseltamivir dan zanamivir, oleh sebab itu dianjurkan bagi penderita yang diduga terinfeksi virus H5N1 dapat diberikan obat oseltamivir atau zanamivir (Leneva IA, et.al.2000, Govorkova EA, et.al. 2001). Namun belakangan ini telah ditemukan bahwa Virus H5N1 yang diisolasi beberapa kasus penderita flu burung telah resisten terhadap oseltamivir (WHO,2005, Gupta, R. K, et.al.2006).

Beberapa obat lain sedang diteliti untuk dapat digunakan sebagai penghambat virus H5N1 antara lain adalah peramivir, *long-acting topical neuroamidase inhibitor*, ribavirin, dan interferon alfa.

Disamping pemberian obat anti-viral, terapi suportif di dalam perawatan di rumah sakit sangat penting untuk dilaksanakan. Sebagian besar penderita memerlukan oksigenasi, dan pemberian cairan parenteral (infus). Obat lain yang dapat diberikan adalah antibiotika

berspektrum luas dan juga kortikosteroid (Beigel JH, et al. 2005).

Sampai saat ini belum ada vaksin yang tersedia untuk mencegah manusia terhadap infeksi H5N1. Berbagai upaya pengembangan vaksin H5N1 untuk manusia telah dan sedang dilakukan. *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases* USA (NIAID), menyatakan bahwa uji keamanan terhadap vaksin baru H5N1 telah dilakukan sejak awal tahun 2005. Beberapa perusahaan farmasi antara lain Sanofi Pasteur dan Chiron sedang mengembangkan kandidat vaksin yang akan melakukan uji klinik fase I bekerjasama dengan NIAID. Beberapa negara lain yang juga tengah mengembangkan vaksin H5N1 antara lain adalah Jepang, China, Hongaria, dll. (WHO, 2005).

Sebagai upaya pencegahan, WHO merekomendasikan untuk orang-orang yang mempunyai risiko tinggi kontak dengan unggas atau orang yang terinfeksi, dapat diberikan terapi profilaksis dengan 75 mg oseltamivir sekali sehari, selama 7 sampai 10 hari.

Beberapa hal yang patut diperhatikan untuk mencegah semakin meluasnya infeksi H5N1 pada manusia adalah dengan menjaga kebersihan lingkungan, menjaga kebersihan diri, gunakan penutup hidung dan sarung tangan apabila memasuki daerah yang telah terjangkiti atau sedang terjangkit virus flu burung, dan amati dengan teliti kesehatan kita apabila telah melaku-

kan kontak dengan unggas/burung. Segeralah cari perhatian medis apabila timbul gejala-gejala demam, infeksi mata, dan/atau ada gangguan pernafasan.

PENUTUP

Avian influenza A (H5N1), atau *highly pathogenic avian influenza* (HPAI), telah menyebabkan wabah yang serius di beberapa negara terutama di Asia. Walaupun saat ini tranmisi penyakit ini antara manusia ke manusia masih sangat jarang, akan tetapi pengawasan dan monitoring perlu terus menerus ditingkatkan guna mangantisipasi semakin meningkatnya adaptasi virus HPAI ini terhadap manusia. Cara diagnosis cepat dan akurat sangat dibutuhkan untuk menurunkan angka kematian yang sangat tinggi. Pengembangan obat antiviral yang lebih potensial sangat diperlukan untuk mengantisipasi virus HPAI yang resisten terhadap obat yang ada saat ini. Koordinasi antar instansi yang terkait dalam penanggulangan wabah virus HPAI ini sangat penting, demikian juga kolaborasi dengan berbagai institusi dalam bidang kesehatan dunia dan negara lain perlu dilakukan dalam rangka menghindari semakin merebaknya wabah ini.

DAFTAR PUSTAKA

Beigel JH, Farrar J, Han AM, et.al. Avian influenza (H5N1) in-

fection in humans. *N Engl J Med.* 2005 : 1374-1385.

Bridges CB, Keurhnet MJ, Hall CB. Transmission of influenza : implecation for control in health care setting *Clin Infect Dis.* 2003; 37 : 1094 – 1101.

Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11 : 201-209.

de Jong MD, Cam BV, Qui PT, et al. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-691.

Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, Bush K, Webster RG. Comparison of efficacies of RWJ-270201, zanamivir, and oseltamivir against H5N1, H9N2, and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2723-2732.

Gupta, R. K., Nguyen-Van-Tam, J. S., de Jong, M. D., Hien, T. T., Farrar, J. (2006). Oseltamivir Resistance in Influenza A (H5N1) Infection. *NEJM* 354: 1423-1424.

Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawakoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001; 293 : 1840-1842.

Herman RA, and Strock M. Possibel Pandemic Threat on the horizon-Avian influenza A (H5N1). *World Drug Infor.* 2005; 16(4) : 1-4.

- Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-1188.
- Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: Lessons from the past pandemics, warning from current incidents. *Nature Rev Microbiol.* 2005; 3(8): 591-600.
- Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2001. 14(1) : 129-149.
- Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis.* 2004 : 2189-2191.
- Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science.* 2004 : 241.
- Leneva I A, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2000;48:101-115.
- Liu J, Xiao H, Lei F, Zhu Q, Qin K, Zhang XW, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory bird. *Science.* 2005 : 1206.
- Mount AW, Kwong H., Isureita HS, et al. Case control study of risk factors for avian influenza A(H5N1) disease, Hongkong, 1997. *J Infect Dis* 1999 : 505-508
- Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617-619.
- Russel CJ and Webster RG. The genesis og a pandemic influenza virus. *Cell.* 2005 123(3): 368-371.
- Seo SH, Hoffman E, Webster RG. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 2002; 8: 950-954.
- Stevens J, Ola Blixt, Terrence M. Tumpey, Jeffery K. Taubenberger, James C. Paulson, Ian A. Wilson. Structure and Receptor Specificity of the Hemagglutinin from an H5N1 Influenza Virus. *Science* 2006: Vol. 312. no. 5772, pp. 404 - 410.
- Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352: 333-340.
- Uiprasertkul M, Puthavathana P, Sangsriwut K, et al. Influenza A H5N1 replication sites in humans. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1036-1041.
- WHO. (2006) : Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO, 28 Agustus 2006. Available from : http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_08_23/en/index.htm.
- World Health Organization. WHO inter-country-consultation: influenza A/H5N1 in humans in Asia: Manila, Philippines, 6-7 May

2005. available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO>.
- WHO meeting on development and evaluation of influenza pandemic vaccines, 2-3 November 2005: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/mtg_021205/en/index2.html.
- Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-471.
- Yuen, KY and Wong SS. Human Infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med J*. 2005 11(3) 189-199.