

Manifestasi Klinis, Tatalaksana dan Pencegahan Avian Influenza pada Anak

Bakhtiar

Abstrak. Avian influenza (flu burung) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus influenza A (H5N1). Virus tersebut berasal dari unggas yang terinfeksi yang kemudian menular kepada anak. Virus influenza A (H5N1) yang terinhalasi akan menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi saluran pernafasan, yang diikuti juga dengan kelainan organ tubuh lainnya seperti mata, saluran cerna, dan susunan saraf. Diagnosis didasarkan pada gambaran epidemiologis dan klinis. Namun, diagnosis pasti dibuat berdasarkan pemeriksaan serologi atau ditemukannya virus influenza (H5N1) berdasarkan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR). Diagnosis avian influenza diklasifikasi dalam tiga kelompok, yaitu suspek, probabel, dan terkonfirmasi. Tatalaksana avian influenza tergantung pada tingkat beratnya penyakit. Dalam tatalaksana umum, dilakukan pemberian oksigen, hidrasi, dan nutrisi. Sedangkan dalam tatalaksana khusus, dilakukan eliminasi virus influenza A (H5N1) dengan pemberian anti virus (Oseltamivir, Zanamivir), dan penanggulangan infeksi sekunder dengan antibiotik, atau penanggulangan keparahan penyakit, seperti perawatan intensif dan pemasangan ventilator pada kasus dengan kegagalan pernafasan. Untuk pencegahan avian influenza dapat dilakukan beberapa tindakan seperti menghindari kontak dengan unggas atau bahan yang berasal dari unggas yang sakit, pemberian obat antivirus untuk profilaksis, dan pemberian vaksinasi. (JKS 2011;1:16 -27)

Kata kunci: avian influenza, gangguan pernafasan, antivirus, antibiotika, vaksinasi.

Abstract. Avian influenza (bird flu) is an infectious disease caused by influenza A (H5N1) virus. The virus originated from an infected bird which then spread to the children. The inhaled influenza A (H5N1) virus will damage the structure and function of airway, which will be continued by damaging other organs, such as eye, gastrointestinal, and nervous system. The diagnosis is based on epidemiological and clinical appearance. But, definite diagnosis is based on serological examination or the finding of Influenza A (H5N1) virus according to *Polymerase Chain Reaction* (PCR) examination. The diagnosis of avian influenza is classified into three groups, e.i. suspected, probable, and confirmed case. The management of avian influenza depends on the severity of disease. In general management, it is done by administration of oxygen, hydration, and nutrition. On the other hand, the special management is done by elimination of influenza A (H5N1) virus with antiviral (Oseltamivir and Zanamivir), the treatment of secondary infection with antibiotic, or management of severity of disease, such as intensive care and usage of ventilator in cases with respiratory failure. The prevention of avian influenza can be done by several acts, such as avoiding contact with infected bird or substances, administration of antiviral for prophylactic vaccination. (JKS 2011;1:16 -27)

Keywords: avian influenza, respiratory disturbance, antiviral, antibiotic, vaccination.

Pendahuluan

Penyakit *avian influenza* (flu burung) merupakan suatu masalah kesehatan global yang berdampak terhadap morbiditas dan mortalitas. Kasus pertama kali Avian Influenza dilaporkan terjadi di Hongkong pada tahun 1997, dimana pada waktu itu

sebanyak 6 dari 18 pasien yang terinfeksi dengan virus influenza A (H5N1) meninggal.¹ Setelah kejadian tersebut, sejumlah kematian akibat avian influenza kemudian dilaporkan terjadi di sejumlah negara, terutama di wilayah Asia. Pada tahun 2004, ada 46 pasien avian influenza di dunia, atau sekitar 4 pasien baru setiap bulannya. Angka ini melonjak menjadi rata-rata 8

Bakhtiar adalah Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

pasien baru per bulan di tahun 2005 dengan total 95 kasus.^{2,3} Hingga bulan April 2008, di seluruh dunia telah berhasil dikonfirmasi sejumlah 382 kasus avian influenza A (H5N1) dengan angka kematian mencapai 241 pasien (63%). Indonesia merupakan negara dengan kasus terbanyak di dunia, yaitu mencapai 133 pasien dengan kematian 108 pasien (81%).³⁻⁵ Sebagian besar kasus infeksi influenza A (H5N1) pada manusia berhubungan dengan adanya riwayat kontak dengan peternakan unggas atau benda yang terkontaminasi. Sumber virus diduga berasal dari migrasi burung dan transportasi unggas yang terinfeksi. Walaupun sebagian kasus flu burung pada manusia berhubungan dengan adanya dengan unggas yang sakit atau mati, tetapi terdapat beberapa kasus yang diduga kemungkinan merupakan penyebaran manusia ke manusia.^{6,7}

Etiologi dan Patogenesis

Avian influenza disebabkan oleh virus influenza A tipe H5N1. Secara umum, virus influenza termasuk dalam famili *Orthomyxoviridae*, merupakan virus *Ribo Nucleic Acid* (RNA) tunggal berbentuk besar dengan genon terbagi, dilapisi kapsul yang mengandung lipid.^{7,8} H5N1 pada virus ini menggambarkan dua protein permukaan utama yang menembus kapsul dan menonjol seperti duri yang juga sekaligus menentukan serotipenya yaitu Hemagglutinin (H) dan Neuramidase (N).⁷ Unggas secara umum dan unggas air khususnya merupakan induk semang (*reservoir*) alami bagi influenza A.³ Hasil isolasi aspirat trakeal dari anak berusia 3 tahun di Hongkong tahun 1997, menunjukkan bahwa virus avian influenza A (H5N1) (A/Hong Kong/156/97) positif dengan penyakit menyebabkan kematian.^{7,9}

Secara umum, influenza pada manusia ditularkan melalui percik renik (droplet nuklei) sekresi respiratori yang disebarkan oleh pasien, terutama pada saat batuk atau bersin. Penularan virus influenza A (H5N1) pada manusia umumnya terjadi secara langsung dari unggas ke manusia, walaupun mekanisme dan lokasi masuknya kuman belum diketahui dengan pasti.^{7,10} Dari laporan kasus terkonfirmasi adanya kontak dengan unggas dalam 2 minggu sebelumnya dijumpai pada 76-100% kasus. Virus influenza tidak dapat bereplikasi secara efisien pada manusia, sehingga walaupun ada indikasi penularan dari manusia ke manusia, namun sejauh ini tidak berlanjut. Pada saat terjadinya wabah di Vietnam, tidak ada satupun petugas rumah sakit di Hanoi yang menangani avian influenza yang tertular.^{3,11}

Virus influenza A (H5N1) yang teraspirasi ke dalam saluran pernafasan, kemudian berikatan dengan reseptor virus yang berada di sepanjang saluran pernafasan. Virus ini melekat ke reseptor asam sialat pada permukaan sel pejamu melalui heaglutinin dan secara endositosis masuk ke dalam vakuol sel. Di dalam vakuol terjadi asidifikasi progresif. Selanjutnya, virus mengalami fusi ke dalam membran endosom dan pelepasan RNA virus ke dalam sitoplasma sel pejamu.^{7,12} Di dalam sitoplasma, RNA ditransport ke dalam nukleus dan ditranskripsi. RNA baru yang terbentuk kemudian dikembalikan ke sitoplasma dan diterjemahkan ke dalam bentuk protein yang kemudian dibawa ke membran sel. Berikutnya, terjadi penonjolan virus menembus membran sel pejamu. Neuramidase meningkatkan replikasi virus dari sel yang terinfeksi, mencegah agregasi virus, dan membantu gerakan virus di sepanjang saluran pernafasan.^{3,7}

Pada infeksi primer, replikasi virus influenza A (H5N1) berlangsung 10-14 hari. Dampak dari infeksi influenza A (H5N1) ini adalah terjadinya lisis epitel saluran pernafasan, hilangnya fungsi silia, turunya produksi mukus, dan deskuamasi lapisan epitel.^{7,10,12} Hal ini mempermudah terjadinya infeksi bakteri sekunder. Mekanisme yang menyebabkan perjalanan penyakit yang berat dan angka kematian yang tinggi pada avian influenza belum diketahui dengan jelas. Adanya virus dengan subtype baru yang belum diketahui oleh sistem imun manusia tidak dapat sepenuhnya menjelaskan fenomena ini. Sebaliknya, kemampuan virus untuk menyebar secara diseminata, termasuk viremia dan ensefalitis, mungkin berperan penting. Aktivasi kaskade sitokin proinflamasi yang berlebihan melipatgandakan respon inflamasi dan menyumbang terjadinya kerusakan jaringan lebih lanjut.^{3,13}

Gambaran Klinis Dan Pemeriksaan Penunjang

Masa inkubasi influenza A (H5N1) hanya 48-72 jam, sehingga menjadi masalah karena terlalu pendek dibandingkan dengan waktu yang diperlukan untuk membangkitkan respon imun protektif. Sementara itu masa infeksius pada manusia adalah 1 hari sebelum, sampai 3-5 hari sesudah gejala timbul. Pada anak, masa infeksius dapat sampai 21 hari.^{7,14} Virus influenza A (H5N1) dapat menyerang berbagai organ pada manusia yang terinfeksi, seperti paru-paru, mata (konjungtivitis), saluran pencernaan, dan sistem saraf pusat. Manusia yang terserang avian influenza menunjukkan gejala seperti terkena flu biasa seperti demam, sakit tenggorokan, batuk, rinore, nyeri otot, sakit kepala, lemas.⁸ Penyakit dalam waktu singkat atau progresif menjadi

lebih berat dengan terjadinya peradangan paru (pneumonia) sampai terjadinya distress pernafasan berat dalam satu minggu dari gejala awal.^{13,15,16}

Pada tahun 1997, di Hongkong terjadi wabah Avian Influenza, dengan 18 pasien terkonfirmasi, ditemukan gejala yang bervariasi, mulai dari infeksi yang asimtomatis, gejala nafas ringan, hingga pneumonia berat dan gagal organ multipel.¹ Umumnya, gejala pada pasien berupa demam, nyeri kepala, lesu, nyeri otot, nyeri tenggorokan, batuk dan pilek. Konjungtivitis dan gejala saluran cerna seperti nyeri abdomen, diare dan muntah ditemukan pada beberapa pasien. Pada stadium awal, sulit untuk mengenali pasien mana yang akan berlanjut menjadi berat. Pada kasus tersebut, 7 dari 18 pasien membaik setelah mengalami gejala saluran pernafasan. Sedangkan 11 dari 18 pasien berlanjut menjadi pneumonia. Sebanyak 6 dari yang mengalami pneumonia tersebut, meninggal karena *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), atau gagal organ multipel.^{1,7,8} Pneumonia yang terjadi pada infeksi dengan influenza (H5N1) dapat disebabkan oleh virus itu sendiri atau juga oleh bakteri yang masuk dan menginfeksi paru yang memang sedang sakit akibat flu burung ini.⁸ Perjalanan menjadi gagal nafas dihubungkan dengan adanya infiltrat yang difus, bilateral dan *ground glass*, serta manifestasi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sehingga pemilihan mode ventilasi mekanik disesuaikan dengan keadaan ARDS.^{10,17} Di Thailand, waktu (median) dari awitan gejala sampai terjadinya ARDS adalah 4-13 hari (rata-rata 6 hari). Komplikasi yang bisa terjadi adalah *ventilator-associated pneumonia*, perdarahan paru, pneumotoraks, pansitopenia, Reye's

syndrome, sindroma sepsis tanpa bukti bakteremia.^{17,18}

Pada kejadian Avian Influenza yang terjadi di Vietnam tahun 2003 hingga 2004, gambaran klinisnya sama seperti yang ditemukan waktu kejadian luar biasa (KLB)/ atau *outbreak* di Hong Kong pada tahun 1997, walaupun diare merupakan gejala klinis yang menonjol pada pasien-pasien di negara tersebut. Angka kematian juga lebih tinggi di Vietnam dibandingkan dengan KLB Hong Kong.¹⁵ Pada kejadian di Hanoi, Vietnam, antara 27 Desember 2003-januari 2004, enam dari 10 pasien (60%) anak (berusia 5-13 tahun) yang *confirmed*, menunjukkan gejala demam tinggi (rentang suhu 38,5 °C – 39,6 °C), sesak nafas, dan batuk. Diare dijumpai pada 3 orang anak. Tidak ada yang menunjukkan gejala nyeri tenggorokan, konjungtivitis, ruam, maupun pilek. Pemeriksaan fisis memperlihatkan adanya nafas yang cepat, distres pernafasan, dan *crackles*.^{11,15} Pemeriksaan penunjang pada penyakit avian influenza meliputi pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologik. Lebih lanjut, pemeriksaan laboratorium itu sendiri dibagi menjadi pemeriksaan hematologik untuk melihat kelainan akibat virus influenza A/H5N1.^{8,19} Kedua, pemeriksaan untuk melacak ada tidaknya virus avian influenza dalam tubuh seseorang penderita, yang meliputi pemeriksaan serologik dan mikrobiologik. Pemeriksaan radiologik (foto thorak) dilakukan pada semua pasien yang dirawat dengan dugaan avian influenza, yang dibuat serial untuk melihat kelainan pada jaringan paru.^{7,8} Kelainan laboratorium yang ditimbulkan oleh virus avian influenza A (H5N1) tidak khas. Pada kasus di Thailand dari 6 anak yang meninggal, 6 (83,3%) anak menunjukkan terjadinya gambaran leukopenia dan 5 (83,3%) menunjukkan trombositopenia. Sedangkan

limfopenia ditemukan pada 4 (67%) anak yang meninggal. Peninggian tes fungsi hati dijumpai pada 5 (83%) anak yang meninggal.¹³ Pemeriksaan serologik untuk melacak virus avian influenza H5N1 didasarkan pada adanya antibodi, yaitu dengan mendeteksi IgG dan IgM dari Influenza A/H5N1.¹⁹ Elisa IgM captured anti A/H5N1 dimaksudkan untuk mendeteksi adanya infeksi baru pada manusia. Modifikasi *hemagglutination inhibition test* merupakan cara konvensional dengan mendeteksi anti A (H5N1) pada serum manusia. Pemeriksaan ini sangat berguna pada laboratorium yang terbatas. Deteksi RNA virus dengan cara konvensional atau dengan cara *real-time reverse-transcriptase chain reaction* (RT-PCR) masih merupakan cara terbaik untuk diagnosis influenza A (H5N1).^{3,7,19}

Avian influenza A (H5N1) hampir selalu menunjukkan kelainan pada foto thoraks. Gambaran radiologis yang terlihat adalah perubahan unilateral atau bilateral berupa konsolidasi fokal, segmental atau lobar, infiltrat berbercak atau efusi pleura.^{8,10,15} Dalam perjalanan penyakitnya terjadi foto toraks dapat menunjukkan perluasan atau perburukan gambaran pada foto toraks serial. Perburukan gambaran gambaran radiologis dapat berlangsung sangat cepat, seperti perjalanan klinisnya.^{7,13,20}

Diagnosis

Diagnosis avian influenza A (H5N1) tergantung pada pertimbangan epidemiologik dan klinis. Dalam keadaan epidemik, infeksi influenza A (H5N1) dapat dicurigai jika pada seorang anak ditemukan adanya gejala demam, malaise, dan gejala respiratorik. Namun diagnosis dapat dipastikan secara serologi dengan

membandingkan kadar serum fase konvalesen dengan fase akut dengan uji inhibisi heaglutinasi, atau pada isolasi virus atau pada pemeriksaan dengan *Polymerase Chain Reaction* kualitatif (RT-PCR) untuk mendeteksi gen H5 dari A (H5N1).^{7,8,19}

Dalam penentuan diagnosis avian influenza diperlukan pembakuan definisi kasus untuk berbagai keperluan. Sampai fase 3 kewaspadaan pandemik, WHO membuat kriteria definisi kasus yang akan terkait dengan manajemennya, yaitu kasus suspek, kasus probabel, dan kasus terkonfirmasi. Maing-masing kasus avian influenza tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Kasus Suspek

Dikatakan kasus suspek jika seseorang dengan gejala penyakit saluran pernafasan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, disertai demam $> 38^{\circ}\text{C}$ dengan gejala batuk dan sesak nafas, dan adanya ≥ 1 pajanan berikut dalam 7 hari sebelum timbulnya gejala, yaitu:¹⁷

- Kontak (merawat, berbicara dengan, atau meraba) dekat (dalam jarak 1 meter) dengan seseorang yang dicurigai menderita avian influenza dengan status probabel atau terkonfirmasi.
- Pajanan (memegang, menyembelih, membului, memotong, menyiapkan untuk konsumsi) dengan unggas ternak atau unggas liar atau bangkai unggas atau lingkungan yang tercemar oleh unggas dalam wilayah yang dicurigai atau diketahui telah terjadi infeksi pada hewan atau manusia dalam sebulan terakhir.
- Memakan produk ternak unggas yang tidak dimasak dengan sempurna dalam wilayah yang dicurigai atau diketahui telah

terjadi infeksi pada hewan atau manusia dalam sebulan terakhir.

- Kontak dekat dengan hewan (selain unggas) yang telah dikonfirmasi terinfeksi oleh A (H5N1).
- Memegang/menangani sampel (hewan/manusia) yang dicurigai mengandung virus A (H5N1).

2. Kasus Probabel

Dikatakan kasus probabel jika memenuhi salah satu dari definisi berikut ini, yaitu:¹⁷

- Definisi 1 : Seseorang yang memenuhi kasus suspek dan satu kriteria tambahan, yaitu:
 - i. Bukti pneumonia pada gambaran foto toraks dan bukti gagal nafas (takipnea, hipoksemia).
 - ii. Konfirmasi laboratorium positif untuk influenza A tetapi belum cukup bukti untuk infeksi H5N1.
- Definisi 2 : Seseorang yang meninggal karena suatu infeksi saluran pernafasan akut yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, yang secara epidemiologik (waktu, tempat, pajanan) berkaitan dengan kasus A (H5N1) dengan status probabel atau terkontaminasi.

3. Kasus Terkontaminasi

Dikatakan kasus terkontaminasi jika seseorang yang memenuhi kriteria suspek atau probabel DAN ≥ 1 pemeriksaan laboratorium berikut:¹⁷

- Isolasi virus A (H5N1)
- Hasil laboratorium positif untuk H5 melalui pemeriksaan PCR dengan menggunakan 2 sasaran yang berbeda misalnya menggunakan primer khusus untuk influenza A dan H5HA.
- Peningkatan ≥ 4 kali antibodi netralisasi dibandingkan antara fase akut 9dalam 7 hari awal gejala) dengan fase konvalesen minimal 1:80.

- Titer antibodi mikroneutralisasi A (H5N1) 1:80 atau lebih dalam satu spesimen serum yang diambil pada hari ≥ 14 awitan gejala DAN satu hasil positif menggunakan pemeriksaan serologik berbeda, ATAU hasil positif H5 menggunakan spesifik Western blot.

Penatalaksanaan

Tatalaksana avian influenza meliputi tatalaksana umum untuk stabilisasi penderita dan tatalaksana khusus untuk eliminasi agent penyebab dan kemungkinan adanya infeksi sekunder atau komplikasi yang lebih berat. Pertimbangan perawatan penderita avian influenza sangat bergantung kepada berat ringannya penyakit. Apabila kasus masih meragukan dan berdasarkan penilaian tidak memerlukan rawat inap, maka perlu diberikan pendidikan kesehatan perorangan baik untuk keluarga maupun anak (cuci tangan, memakai masker) dan segera membawa anak atau pergi ke sarana kesehatan apabila bertambah berat. Bila ada indikasi klinis, pasien dirawat dengan memperhatikan kewaspadaan pengendalian infeksi yang memadai (*appropriate infection control precautions*).^{7,14}

Pertimbangan apakah penderita dirawat di ruang isolasi atau ruang perawatan intensif (*Pediatric Intensive Care Unit = PICU*) juga didasari pada derajat beratnya penyakit, yang dapat dilihat dari manifestasi klinis dan data laboratorium. Penderita perlu dirawat di ruang perawatan isolasi biasa jika hasil usap tenggorokan negatif baik dengan PCR maupun biakan. Setelah hari ke 7 demam, sesuai pertimbangan dokter yang merawat, penanganan adalah kasus demi kasus. Kriteria merawat penderita di PICU adalah jika

frekuensi napas lebih dari 30 kali per menit (pada anak ≥ 40 kali/menit), dispneu (sesak napas), rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, foto toraks; penambahan infiltrat $> 50\%$ atau mengenai banyak lobus paru, tekanan sistolik kurang dari 90 mmHg atau tekanan diastolik kurang dari 60 mmHg, membutuhkan ventilator mekanik, syok septik, membutuhkan vasopressor (dopamin/dobutamin) > 4 jam, fungsi ginjal memburuk (serum kreatinin ≥ 4 mg/dl).^{14,20}

Tatalaksana Umum

Karena manifestasi klinis yang terjadi pada seorang penderita avian influenza A (H5N1) sangat bervariasi, maka evaluasi yang mendetil dan tatalaksana awal yang lebih tepat sangat diperlukan. Beberapa rumah sakit yang berfungsi sebagai rujukan telah membuat prosedur tetap penanganan penderita avian influenza ini.¹⁴ Penderita dapat dirawat di ruang isolasi sambil melakukan pemeriksaan laboratorium dan rontgen toraks. Perawatan di ruang isolasi dimaksudkan karena ditakutkan adanya transmisi melalui udara.^{14,20}

Dalam perawatan perlu diperhatikan oksigenasi dan hidrasi penderita. Pemberian oksigen dilakukan jika terdapat sesak napas dan cenderung ke arah gagal napas dengan mempertahankan saturasi $\text{O}_2 > 90\%$. Hidrasi dapat dilakukan dengan memberi cairan parenteral dan minum banyak. Asupan cairan yang memadai dan istirahat merupakan unsur penting dalam tatalaksana avian influenza.^{3,17}

Pada kasus dengan distress pernafasan, maka dilakukan pengobatan sesuai prosedur *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) pada lazimnya, dan penderita dimasukkan ke ruang perawatan intensif.¹⁴

Tatalaksana Khusus

Dalam tatalaksana khusus terhadap avian influenza, beberapa tindakan yang menjadi prioritas adalah pemberian obat-obatan dan tatalaksana untuk mengatasi kemungkinan terjadinya kegagalan pernafasan. Pemberian obat-obatan meliputi anti viral, antibiotik, dan antipiretik. Antibiotika diberikan dengan pertimbangan bahwa secara radiologis, anak yang mengalami infeksi avian influenza A (H5N1) menunjukkan gambaran pneumonia pada saat masuk. Antibiotika yang diberikan disesuaikan dengan pedoman tatalaksana *aquired pneumonia* yang ada.^{3,21}

Obat-obat antiviral yang pernah digunakan untuk terapi avian influenza adalah oseltamivir²², zamamivir, *amantadine* dan *rimantadine*.⁸ Oseltamivir yang hanya tersedia dalam bentuk oral, sampai saat ini masih merupakan obat antiviral primer pilihan untuk terapi avian influenza A (H5N1).^{3,14} Oseltamivir merupakan inhibitor neuroamidase (NA) virus influenza A (H5N1) yang selektif. Neuramidase virus memecah residu *sialic acid* terminal dan menghancurkan reseptor yang dikenali NA virus yang terdapat di permukaan sel. Mekanisme enzimatik ini penting untuk pengeluaran virus dari sel

terinfeksi. Interaksi antara oseltamivir dan NA menyebabkan perubahan tempat kerja aktif enzim dan inhibisi aktivitas enzim. Inhibisi aktivitas NA menyebabkan agregasi virus di permukaan sel dan mengurangi penyebaran virus di saluran nafas.^{7,14}

Obat oseltamivir harus diberikan dalam 48 jam setelah awitan gejala. Pemberian oseltamivir dalam 48 jam ini didasarkan pada replikasi virus yang mencapai puncaknya pada 48 jam. Hasil penelitian multisenter yang dilakukan pada 1426 penderita yang mendapat pengobatan dengan oseltamivir 75 mg, 2 kali sehari, selama 5 hari, secara dini memperlihatkan terjadinya pemendekan lama sakit. Pengobatan dalam 12 jam setelah awitan demam mengurangi lama penyakit selama 3 hari dibandingkan dengan pemberian dalam 48 jam. Selain itu juga mengurangi lama demam, beratnya gejala.^{22,23}

Walaupun dosis optimal oseltamivir untuk *avian influenza* (H5N1) belum dapat ditentukan, tetapi dosis yang direkomendasikan oleh *American Academy of Pediatrics* (AAP) adalah oseltamivir 2 mg/kg, diberikan 2 kali sehari (dosis maksimum 75 mg) selama 5 hari.²¹ Alternatif dosis lain yang juga dapat digunakan menurut WHO adalah seperti tercantum dalam tabel 1.

Tabel 1. Alternatif Dosis Oseltamivir Untuk Anak.¹⁴

Berat Badan Atau Usia	Dosis per kali pemberian	Fekwensi Pemberian
≤ 15 kg	30 mg	2 kali sehari
> 15 – 23 kg	45 mg	2 kali sehari
> 23 – 40 kg	60 mg	2 kali sehari
> 40 kg	75 mg	2 kali sehari
Usia ≥ 13 tahun	75 mg	2 kali sehari

Sumber:

WHO

2007.

Efek samping oseltamivir meliputi nausea, rasa tidak enak di perut dan muntah yang bersifat sementara dan terjadi pada pemberian dosis pertama. Untuk mengurangi keluhan tersebut, maka obat diberikan obat bersama makanan. Obat ini diberikan untuk pengobatan pada anak usia lebih dari 1 tahun. Pada anak dibawah 1 tahun tidak direkomendasikan untuk diberikan karena dikhawatirkan terjadi toksisitas otak karena sawar darah-otak yang masih imatur.^{22,23}

Selain oseltamivir, ada antivirus lainnya yang juga digunakan dalam tatalaksana avian influenza, yaitu zanamivir, amantadine dan rimantadine. Zanamavir merupakan analog *sialic acid* yang menghambat NA virus influenza A dan B. Mekanisme kerjanya sama dengan oseltamivir. Bioavailabilitas oral zanamivir rendah sehingga obat diberikan dalam bentuk serbuk pernasal atau perinhalasi. Efek sampingnya adalah *wheezing*, bronkospasme, dan penurunan fungsi paru. Pemberian obat ini pada pasien dengan penyakit saluran respiratorik memerlukan pengawasan yang ketat, tersedia bronkodilator, dan segera dihentikan bila timbul efek samping. Zanamivir diberikan sebagai pengobatan influenza pada anak lebih dari 7 tahun. Dosis zamamivir adalah 10 mg diberikan dua kali sehari selama 5 hari.^{14,21}

Disamping pemberian anti virus, dalam tatalaksana avian influenza juga diberikan antibiotik dan antipiretik. Antibiotik diberikan terutama untuk mengatasi kemungkinan infeksi sekunder. Hal ini didasari pada kenyataan bahwa sebagian besar pasien yang dirawat karena influenza A (H5N1) secara radiologis menunjukkan gambaran pneumonia pada saat masuk. Infeksi bakteri dipikirkan bila demam menetap atau

naik turun, atau terjadi perburukan keadaan klinis lain. Pemilihan jenis antibiotika disesuaikan dengan kemungkinan penyebab, yang biasanya bersesuaian dengan usia anak.^{20,21}

Untuk penurunan suhu tubuh dapat digunakan parasetamol dan ibuprofen. Jangan memberikan salisilat (seperti aspirin) pada anak, karena ditakutkan terjadinya sindrom reye.^{3,20}

Follow Up dan Memulangkan Penderita

Selama perawatan, penderita *difollow up* untuk monitoring perburukan keadaan klinis penderita. Untuk *follow up* dilakukan pengambilan spesimen apus hidung, nasofaring secara serial untuk mendeteksi adanya infeksi sekunder. Rontgen toraks juga dibuat untuk menilai perubahan kondisi paru, terutama jika pasien memperlihatkan perburukan pada fungsi pernafasan.^{7,20} Jika telah terjadi perbaikan klinis, maka penderita dapat dipertimbangkan untuk dipulangkan. Adapun kriteria yang dapat digunakan untuk memulangkan penderita adalah: penderita sudah tidak demam selama 72 jam, dan tidak mengalami batuk. Kriteria lainnya adalah adanya perbaikan foto toraks dan laboratorium yang sebelumnya abnormal menjadi normal kembali.^{8,14,20}

Pencegahan

Angka kematian avian influenza masih tinggi, sehingga diperlukan berbagai upaya pencegahan sehingga penyakit tersebut tidak terjadi. Beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk pencegahan avian influenza, meliputi: menghindari kontak dengan unggas atau bahan yang berasal dari unggas yang sakit, pemberian obat-obatan (khemoprofilaksis), dan pemberian vaksin.^{8,24} Unggas yang

sakit memperlihatkan gejala seperti jengger berwarna biru, kepala bengkak, sekitar mata bengkak, demam, diare, dan tidak mau makan. Pada unggas yang sakit juga dapat terjadi gangguan pernafasan berupa batuk dan bersin. Gejala awal dapat berupa gangguan reproduksi berupa penurunan produksi telur. Pada beberapa kasus, unggas mati tanpa gejala. Kematian dapat terjadi 24 jam setelah timbul gejala. Pada kalkun, kematian dapat terjadi dalam 2 sampai 3 hari dari permulaan timbulnya gejala.²⁵

Upaya pencegahan penularan dilakukan dengan cara menghindari bahan yang terkontaminasi tinja dan sekret unggas, dengan tindakan seperti menggunakan menggunakan pelindung (masker, kaca mata renang) bagi setiap orang yang berhubungan dengan bahan yang berasal dari saluran cerna unggas.^{7,24} Bahan yang berasal dari saluran cerna unggas seperti tinja harus ditatalaksana dengan baik (ditanam/dibakar) agar tidak menjadi sumber penularan bagi orang di sekitarnya. Alat-alat yang dipergunakan dalam peternakan harus dicuci dengan desinfektan. Kandang dan tinja tidak boleh dikeluarkan dari lokasi peternakan. Daging ayam yang dikonsumsi harus terlebih dahulu dimasak pada suhu 80°C selama 1 menit, sedangkan telur unggas perlu dipanaskan pada suhu 64°C selama 5 menit. Tindakan lainnya adalah melaksanakan kebersihan lingkungan dan melakukan kebersihan diri.^{4,14,24}

Dalam pengendalian pandemik, perlu dilakukan secara simultan pada kedua kelompok pejamu utama yaitu unggas dan manusia. Pengendalian terhadap unggas berupa pemusnahan unggas selama wabah. Pengendalian dengan pemusnahan unggas telah dilakukan di Hongkong, Thailand, dan Vietnam. Namun hasilnya masih minimal. Karena itu, diperlukan sejumlah

tindakan non medis lainnya yang dapat meminimalkan penularan, yang meliputi: isolasi, pelacakan sumber, pembatasan perjalanan (domestik dan internasional), dan peliburan tempat massal seperti sekolah dan kantor.^{1,4,11,18}

Anak-anak yang mengalami kontak dengan unggas yang sakit perlu diberikan profilaksis. Sebelum dilakukan profilaksis, maka perlu terlebih dahulu dilakukan pelacakan kontak, yaitu orang yang berada atau tinggal bersama dalam satu rumah, barak atau kemah rekreasi yang terpajan dengan sumber infeksi. Orang tersebut harus dipantau selama 7 hari sejak mereka terakhir terpajan. Dalam masa observasi, dilakukan pemeriksaan suhu tubuh. Mereka yang mengalami kontak dengan unggas yang sakit perlu segera diberi terapi profilaksis. Untuk profilaksis diberikan oseltamifir. Dosis oseltamivir untuk profilaksis sama dengan terapi, namun frekuensi pemberiannya satu kali sehari selama 10 hari.^{3,14}

Pemberian vaksin merupakan cara yang direkomendasikan dalam upaya pencegahan avian influenza pada anak. Imunisasi influenza dianjurkan mulai dari bayi yang berusia diatas 6 bulan hingga anak dan orang dewasa yang mempunyai resiko mengalami komplikasi. Vaksin diberikan secara intramuskuler untuk imunisasi primer pada anak di atas 9 tahun. Vaksin diberikan diberikan 2 kali, dengan selang waktu satu bulan. Setelah itu, vaksin diberikan setahun sekali. Untuk anak berusia 6 hingga 36 bulan, dosisnya adalah 0,25 ml, sedangkan untuk anak yang berusia 3 tahun hingga 8 tahun, dosisnya adalah 0,5 ml.^{3,8,20}

Kesimpulan

Avian influenza (flu burung) merupakan penyakit infeksi yang

disebabkan oleh virus influenza A (H5N1) yang menimbulkan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Sebagian besar kasus avian influenza pada manusia berhubungan dengan adanya riwayat kontak dengan peternakan unggas atau benda yang terkontaminasi. Penularan virus influenza A (H5N1) umumnya terjadi secara langsung dari unggas ke manusia. Virus influenza A (H5N1) yang terinspirasi ke dalam saluran pernafasan, kemudian akan berikatan dengan reseptor virus yang berada di sepanjang saluran pernafasan. Pada infeksi primer, replikasi virus influenza A (H5N1) berlangsung 10-14 hari. Dampak dari infeksi virus influenza A (H5N1) ini adalah terjadinya lisis epitel saluran pernafasan, hilangnya fungsi silia, turunnya produksi mukus, dan deskuamasi lapisan epitel. Hal ini mempermudah terjadinya infeksi bakteri sekunder.

Virus influenza A (H5N1) dapat menyerang berbagai organ pada manusia yang terinfeksi, seperti paru, mata, saluran pencernaan, dan sistem saraf pusat. Manifestasi klinis sangat bervariasi, mulai dari infeksi yang asimtomatis, gejala saluran pernafasan yang ringan, hingga pneumonia berat, dan bahkan gagal organ multipel. Pneumonia yang terjadi dapat disebabkan oleh virus influenza A (H5N1) sendiri atau juga oleh bakteri yang masuk dan menginfeksi paru yang memang sedang sakit.

Diagnosis avian influenza tergantung pada pertimbangan epidemiologis dan klinis. Namun diagnosis dapat dipastikan secara serologik dengan membandingkan kadar serum fase konvalesen dengan fase akut dengan uji inhibisi heamaglutinasi, atau pada isolasi virus atau pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Dalam penentuan diagnosis avian influenza diperlukan pembakuan

definisi kasus untuk berbagai keperluan. WHO membuat kriteria definisi kasus yang akan terkait dengan manajemennya, yaitu kasus suspek, probebel, dan terkonfirmasi.

Tatalaksana avian influenza sangat tergantung tingkat beratnya penyakit. Tatalaksana tersebut meliputi tatalaksana umum untuk stabilisasi penderita dan tatalaksana khusus untuk eliminasi agen penyebab dan mengatasi kemungkinan infeksi sekunder atau komplikasi yang lebih berat. Tatalaksana umum meliputi pemberian oksigen dan hidrasi penderita. Sedangkan tatalaksana khusus meliputi pemberian antivirus, antibiotika, antipiretik. Antivirus yang direkomendasikan adalah oseltamivir dan zanamavir. Antibiotika dimaksudkan untuk mengatasi infeksi sekunder. Pada kasus yang berat dengan pneumonia yang mengarah pada gagal pernafasan, penderita dirawat di ruang perawatan intensif, dengan pertimbangan pemasangan ventilator. Untuk pencegahan avian influenza dapat dilakukan beberapa tindakan seperti menghindari kontak dengan unggas atau bahan yang berasal dari unggas yang sakit, pemberian obat antivirus untuk profilaksis, dan pemberian vaksin.

Daftar Pustaka

1. Chan PKS. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hongkong in 1997. Clin Infect Dis.2002;34:558-64.
2. Center for Disease Control and Prevention. Avian influenza infection in humans. Tersedia di: <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/avian-flu-humans.htm>. 2007.
3. Setyanto DB. Avian influenza. Dalam: Rahajoe NN, Supriyatno B, Setyanto DB. Buku ajar respirologi anak. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2008: 558-577.
4. Aditama TY. Perkembangan terbaru pengobatan Flu burung. Cermat Dunia Kedokteran.2006. 151: 55-7.

*Bakhtiar; Manifestasi Klinis, Tatalaksana dan Pencegahan
Avian Influenza pada Anak*

5. Setyaningsih ER, Isfandari S, Setiawati V. Epidemiology of cases of H5N1 virus infection in Indonesia. *J Infect Dis.* 2007.196:522-7.
6. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, dkk. Probable person to person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med.* 2005.352:333-40.
7. Wong SSY, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006.129:156-68.
8. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) infections in humans. *N Engl J Med.* 2008.358:261-73.
9. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SAG, Munster V, dkk. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *PNAS.* 2004. 101:1356-61.
10. To KF, Chan PKS, Chan KF. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol.* 2001. 63:242-6.
11. Dinh PN, Long HT, Tien NTK. Risk factors for human infection with avian influenza A H5N1. *Vietnam. Emerg Infect Dis.* 2006.12:1841-7.
12. Cheung CY, Poon LLM, Lau AS, et.al. Induction of proinflammatory cytokines in human makrofage by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human diasease? *Lancet.* 2002.360:1831-7.
13. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R, dkk. Human disease from Influenza A (H5N1). Thailand. *Emerg Inf Dis.* 2005.11(2):201-9.
14. World Health Organization. Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Geneva. 2007.
15. Hien TH, Liem NT, Dung NT, San LT, Mai PP, Chau NVV, dkk. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med.* 2004.350:1179-88.
16. De Jong MD, Cam BV, Qui, PT, Hien VM, Thanh TT, Hue NB, dkk. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med.* 2005.352:689-91.
17. Wolrd Health Organization. WHO Case definition for human infections with influenza a (H5N1) virus. Geneva. 2006.
18. Areechokchai D, Jirafongsa C, Laosiritaworn Y, et.al. Investigation of avian influenza A (H5N1) outbreak in humans – Thailand. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004.1:3-6.
19. WHO. Recommended laboratory tests to identify avian influenza A virus in specimens from humans. WHO Geneva. 2005.
20. Stephenson I, Democratis J. Influenza: Current treat from avian influenzae. *Br Med Bull.* 2006. 75 (76):63-80.
21. American Academy of Paediatrics. Committee on infectious diseases. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002.110:1246-1252
22. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, dkk. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2003.51(1): 123-9.
23. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RC, Lobo M, Betts RF, Miller M, dkk. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza. *JAMA.* 1999.282(13):1240-6.
24. Osterholm MT. Preparing for the nex endemic. *New Engl J Med* 2005.352:1839-42.
25. Santoso M, Salim H, Alim H. Avian influenza. *Cermin Dunia Kedokteran.* 2005.148:21-24.

