

CASE REPORT

Open Access

## Avian Influenza Virus A Subtype H5N1

M. Almutaali<sup>1\*</sup>, Erza Anugrah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

\*Corresponding Author. E-mail: [muh.almutaaly9898@gmail.com](mailto:muh.almutaaly9898@gmail.com), Mobile number: +62 85255118991

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Avian influenza adalah infeksi virus menular yang menyerang unggas, hewan, dan manusia di seluruh dunia. Sebagian besar infeksi pada manusia disebabkan oleh virus influenza tipe A dan B, sedangkan unggas hanya terinfeksi oleh influenza tipe A.

**Isi:** Masa inkubasi umumnya 2 sampai 7 hari, tapi bisa selama 8 sampai 9 hari. Gejala klinis ditandai dengan demam tinggi, batuk, dan gejala saluran pernapasan bagian bawah. World Health Organization mengeluarkan Rapid Advice Guideliness pada tahun 2007, yang berisi rekomendasi pengobatan untuk wabah influenza H5N1. Untuk kasus yang diduga kuat atau terkonfirmasi H5N1 dapat diberikan penghambat neuraminidase (terutama oseltamivir).

**Kesimpulan:** Infeksi avian influenza virus a subtype H5N1 lebih berbahaya dibandingkan avian influenza subtype lain. Tingkat kematian pada avian influenza subtype H5N1 diperkirakan mencapai 60%. Semua informasi mengatakan bahwa virus flu burung sangat berbahaya ketika menginfeksi manusia, dan umumnya prognosis pasien yang dirawat inap dengan flu burung itu buruk.

**Kata Kunci:** Avian influenza; a subtype H5N1; infeksi virus; flu burung

### Article history:

Received: 30 April 2023

Accepted: 4 Mei 2023

Published: 27 Juni 2023



**Published by :**  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Muslim Indonesia  
**Phone:**  
+62822 9333 0002

**Address:**  
Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)  
Makassar, Sulawesi Selatan.  
**Email:**  
[medicaljournal@umi.ac.id](mailto:medicaljournal@umi.ac.id)

## ABSTRAK

**Background:** Avian influenza is a contagious viral infection that affects poultry, animals and humans worldwide. Most infections in humans are caused by influenza viruses types A and B, whereas poultry are only infected with influenza A.

**Content:** The incubation period is generally 2 to 7 days, but may be as long as 8 to 9 days. Clinical symptoms are characterized by high fever, cough and lower respiratory tract symptoms. The World Health Organization issued Rapid Advice Guidelines in 2007, which contain treatment recommendations for H5N1 influenza outbreaks. For cases of strongly suspected or confirmed H5N1, neuraminidase inhibitors (especially oseltamivir) may be given.

**Conclusion:** Infection with avian influenza virus a subtype H5N1 is more dangerous than other avian influenza subtypes. The mortality rate for avian influenza subtype H5N1 is estimated at 60% . All information says that the bird flu virus is very dangerous when it infects humans, and generally the prognosis of patients hospitalized with bird flu is poor.

**Keywords:** Avian influenza; a subtype H5N1; virus infection; bird flu

## PENDAHULUAN

*Avian influenza* adalah infeksi virus menular yang menyerang unggas, hewan, dan manusia di seluruh dunia. Sebagian besar infeksi pada manusia disebabkan oleh virus influenza tipe A dan B, sedangkan unggas hanya terinfeksi oleh influenza tipe A. Sejumlah jalur virus flu burung *Low Pathogenic Avian Influenza* (LPAI) dan *Highly Pathogenic Avian Influenza* (HPAI) telah terdeteksi dipeternakan unggas di seluruh dunia. Pada tahun 1996, avian influenza virus a subtype H5N1 yang merupakan jenis HPAI ditemukan pada angsa di China dan menyebabkan wabah di Hongkong pada tahun 1997. Sejak itu, virus ini ditemukan pada manusia, unggas, dan burung liar di lebih dari 50 negara di seluruh Afrika, Asia, Eropa, dan Timur Tengah. Penyebaran virus ini sangat tergantung dengan makhluk hidup.<sup>1,2,13</sup>

Burung yang hidup dalam bebas merupakan wadah penyebaran flu burung yang menginfeksi unggas lokal saat bermigrasi. Unggas domestik (Peliharaan ataupun bebas) rentan terhadap penularan dari burung liar yang bermigrasi. Pada tahun 2021 hingga 2022 Inggris melaporkan jumlah HPAI H5N1 tersebar di musim gugur dan musim dingin.<sup>1</sup>

Kematian manusia pertama yang tercatat disebabkan oleh virus HPAI terjadi di Hong Kong pada tahun 1997 ketika virus H5N1 menginfeksi 18 orang dengan enam kematian. Virus ini berasal dari isolat yang diperoleh dari angsa di Cina pada tahun 1996, A/goose/Guangdong/1/1996 (Gs/GD/96), yang biasa disebut sebagai garis keturunan virus 'goose Guangdong'. Sejak saat itu, virus progeni Gs/GD/96 telah terdeteksi di lebih dari 70 negara, sering menjadi endemik pada populasi unggas, menghasilkan 861 kasus tercatat pada manusia dengan tingkat fatalitas kasus sebesar 53%. Zoonosis AIV besar kedua disebabkan oleh virus H7N9, yang pertama kali terdeteksi di China pada tahun 2013. Sejak saat itu, penyakit ini telah menyebabkan lebih dari 1500 kasus pada manusia dengan tingkat kematian sebesar 39%.<sup>8</sup>

Penularan infeksi dari unggas ke manusia juga dilaporkan, menyebabkan penyakit pada 850 kasus

manusia yang dikonfirmasi termasuk 449 kematian, pada Mei 2016, menjadikan virus ini sebagai sumber masalah kesehatan manusia yang berkelanjutan.<sup>9,10</sup>

Virus *avian influenza* A(H5N1) yang sangat patogen juga beredar di antara unggas di Indonesia. Provinsi Jakarta merupakan pusat perdagangan unggas komersial Indonesia, dan Jakarta Timur (1 dari 5 kabupatennya) merupakan pintu masuk utama pengiriman unggas nasional. Selama tahun 2005–2017, Indonesia mendeteksi dan melaporkan 200 infeksi H5N1 pada manusia, dimana 168 (84%) di antaranya berakibat fatal. Meskipun jumlah infeksi pada manusia telah menurun di Indonesia sejak tahun 2015, negara ini masih memiliki jumlah kasus yang dilaporkan tertinggi kedua (setelah Mesir) dan proporsi kematian kasus yang dilaporkan tertinggi di antara semua negara yang melaporkan infeksi virus H5N1 pada manusia. Di Jakarta Timur, 12 dari 13 kasus H5N1 yang dilaporkan pada manusia selama 2005–2015 berakibat fatal.<sup>9</sup>

## KASUS

### H5N1 (Avian Influenza)

Virus influenza mengikat residu asam sialat dari permukaan sel inang melalui protein hemagglutinin virus. Virus flu burung memiliki keistimewaan yaitu mampu berikatan dengan reseptor asam sialat terkait  $\alpha 2,3$  yang terdapat pada sel alveolar (makrofag, pneumosit) saluran pernapasan bagian bawah dan jarang menempel pada sel epitel saluran pernapasan bagian atas. Hal ini menyebabkan sel saluran pernapasan bagian atas mungkin penting untuk transmisi yang efisien dan mungkin sebagian menjelaskan tidak adanya pandemi influenza H5N1 hingga saat ini. Tingkat replikasi virus yang tinggi dan penyebaran infeksi sangat penting untuk patogenesis infeksi influenza A H5N1. Dalam kasus yang parah, virus H5N1 telah terdeteksi dalam darah. Virus H5N1 dapat menginfeksi dan bereplikasi di epitel usus manusia dan, tidak seperti subtipe virus influenza yang beradaptasi dengan manusia, secara rutin terdeteksi di tinja. Respon imun pejamu sebagian besar bertanggung jawab atas penyakit parah dan kematian yang terkait dengan influenza yang disebabkan oleh virus H5N1. Respons sitokin yang kuat, terkait dengan replikasi virus tingkat tinggi, menyebabkan akumulasi cairan dan kerusakan jaringan pada paru-paru. Pengelompokan keluarga yang jelas dari kasus influenza H5N1 menunjukkan bahwa faktor genetik inang mungkin berperan dalam kerentanan terhadap influenza H5N1.<sup>3,11</sup>

Virus ini menempel pada sel inangnya untuk pertama kali melalui asam N-acetyl neuraminic (sialic), monosakarida asam sembilan karbon. Keterkaitan asam sialat yang paling umum dengan virus influenza memiliki afinitas yang kuat adalah keterkaitan 2,3 dan 2,6. Ketika virus influenza menginfeksi sel inang, ia menghasilkan glikoprotein HA sebagai prekursor, HA0, yang dibelah menjadi subunit (HA1 dan HA2) dengan menggunakan protease serin inang sebelum partikel virus menjadi menular. Virus

memasuki sel inang melalui proses disebut endositosis yang dimediasi reseptor, yang terjadi di bagian dalam membran plasma dan menghasilkan pembentukan endosom. Pendekatan ini tidak hanya menginduksi perubahan konformasi HA0 tetapi juga membuka saluran ion M2 selama penggabungan membran virus dan endosom. Hal ini memungkinkan interior virion menjadi asam, yang membebaskan vRNP dari M1 ketika terjadi selama proses fusi. Ini memungkinkan vRNP untuk mendapatkan akses ke sitoplasma sel inang. Melalui proses yang disebut sebagai "pencurian tutup", mRNA dapat memperoleh primer tertutup 5'. Protein PB2 melakukan peran penting dalam mengambil primer ini dari mRNA inang. Untuk memulai translasi virus oleh ribosom, mRNA virus sense positif yang dihasilkan ditransfer ke sitoplasma melalui pori-pori nukleus. Sitoplasma sel inang menghasilkan protein polimerase basa (PB1 dan PB2), nonstruktural (NS1 dan NS2), NP, PA, dan M1, yang kemudian diangkut ke nukleus untuk mengambil bagian dalam penyambungan, transkripsi, dan replikasi matriks dan nonstruktural. Ribosom bertanggung jawab untuk sintesis glikoprotein permukaan (HA dan NA), yang kemudian diangkut ke retikulum endoplasma (ER), di mana mereka mengalami glikosilasi sebelum dilipat di badan Golgi. Dalam inti sel inang yang terinfeksi, protein PB1, PB2, PA, NP, dan NS2 yang baru dihasilkan bergabung untuk membentuk kompleks vRNP baru. Setelah membangun kompleks M1-vRNP, protein M1 mempercepat pengangkutan vRNP ke sitoplasma. Sinyal ekspor nuklir (NES), yang dibawa oleh protein NP dan diblokir oleh protein M1, mengarahkan ekspor nuklir kompleks vRNA. Akibatnya, protein vRNA dan M1 yang baru dibuat tidak dapat memasuki nukleus sekali lagi. Proses bertunas dan melepaskan replikasi virus lengkap. Proses tunas terjadi pada membran plasma apikal sel inang, dan diperkirakan bahwa proses ini kemungkinan dimulai dengan penumpukan peptida M1 pada sisi sitoplasma lipid bilayer. Kompleks protein yang diwakili oleh M1 dapat berkomunikasi dengan terminal sitoplasma protein amplop (protein M2, HA, dan NA). Penciptaan kuncup dan tempat perakitan di membran sel terjadi sebagai akibat dari interaksi ini. Proses terpenting yang terjadi sebelum virion yang baru lahir meninggalkan membran plasma adalah pembelahan residu asam sialat dari glikoprotein dan glikolipid oleh NA. Proses ini mempercepat seberapa cepat partikel virus dilepaskan ke media ekstraseluler.<sup>3,4,12</sup>

### **Manifestasi Klinis H5N1**

Pada tahap awal infeksi flu burung H5N1 pada manusia, pasien biasanya mengalami gejala seperti influenza biasa, termasuk demam dengan suhu tubuh terus-menerus di atas 39 °C disertai pilek, hidung tersumbat, batuk, sakit tenggorokan, sakit kepala, nyeri otot dan malaise umum. Tidak hanya itu, beberapa pasien mungkin mengalami gejala gastrointestinal termasuk mual, sakit perut, dan diare dari kotoran encer. Dalam kasus yang serius, pasien menunjukkan demam tinggi terus-menerus yang dengan cepat berkembang menjadi pneumonia, cedera paru akut (ALI), sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), perdarahan paru, efusi pleura, kegagalan banyak organ, koagulasi intravaskular diseminata (DIC), syok, dan sindrom Reye. Infeksi bakteri sekunder juga dapat terjadi untuk mempersulit penyakit yang

berkembang menjadi septikemia, dengan angka kematian hingga di atas 50%.<sup>1,3,14</sup>

Gambaran klinis infeksi flu burung umumnya hanya diketahui pada pasien yang memerlukan rawat inap karena pengujian rutin untuk flu burung sering tidak diperlukan kecuali pasien datang dengan gejala yang lebih parah, ada sedikit bukti gambaran klinis atau prevalensi infeksi yang lebih ringan. Sebagian besar pasien yang akhirnya dirawat di rumah sakit hadir antara 2 hingga 4 hari setelah terpapar tetapi dapat juga mulai lebih dari seminggu setelah penularan.<sup>2</sup>

Sebagian besar pasien datang dengan gejala yang konsisten dengan penyakit virus mirip flu. Pada pasien ini, terutama selama wabah flu burung diketahui, anamnesis menyeluruh diperlukan untuk mengevaluasi petunjuk bahwa penyakit tersebut disebabkan oleh flu burung. Selain itu, pada pasien dengan kontak dengan burung dan gejala virus yang tidak seperti biasanya parah (ensefalopati atau kegagalan organ), kecurigaan yang lebih tinggi terhadap infeksi virus flu burung (AIV). Pasien yang bekerja di industri perunggasan atau kuliner sering kontak dengan unggas dan lebih besar kemungkinannya untuk kontak dengan virus aktif. Sebagian besar pasien dengan infeksi AIV telah melakukan kontak dengan unggas. Karena penularan dari lingkungan ke manusia dan dari manusia ke manusia secara teoritis dimungkinkan dengan semua AIV dan telah dikonfirmasi dalam kasus infeksi H7N9, bahkan pasien yang tidak memiliki kontak langsung dengan unggas masih dapat tertular flu burung.<sup>1,2,3</sup>

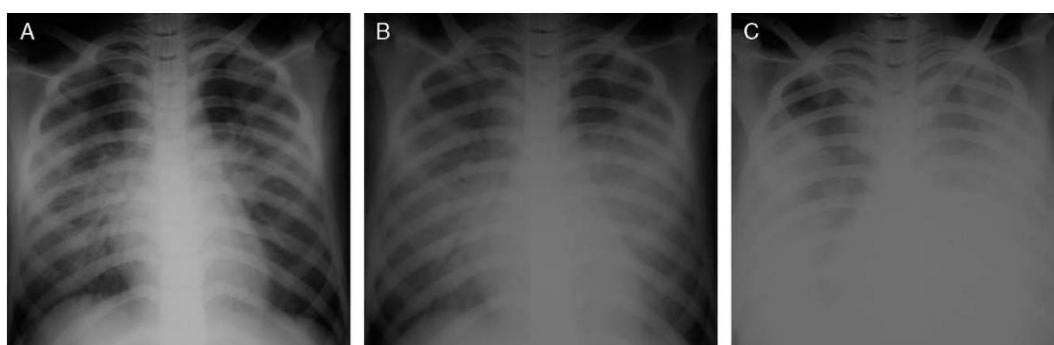
Strain yang berbeda dari virus flu burung tampaknya memiliki presentasi karakteristik yang berbeda. H5N1, misalnya, biasanya memiliki presentasi yang mencakup demam dan gejala saluran pernapasan bagian bawah dan kadang-kadang merupakan prodromal diare non-darah dan non-inflamasi. Virus flu burung lainnya memiliki gejala khas lainnya. H7N9 dan strain LPAI lainnya mungkin lebih sering dikaitkan dengan konjungtivitis.<sup>1</sup>

Terlepas dari gejala yang khas, jika ada wabah saat ini, pasien dengan flu burung kemungkinan besar memiliki jenis yang sama dengan yang dimiliki pasien lain yang terinfeksi di daerah tersebut.<sup>2</sup>

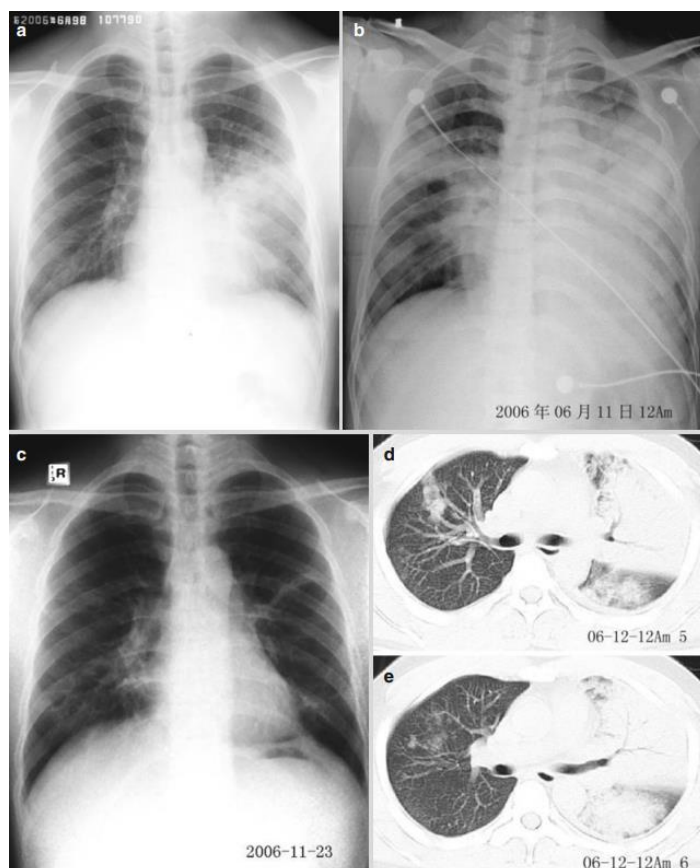
Sementara kasus yang dilaporkan termasuk anak kecil dan orang tua, influenza yang disebabkan oleh virus H5N1 terkenal dengan morbiditas dan mortalitas yang parah pada orang yang sebelumnya sehat, muda, setengah baya. Masa inkubasi umumnya 2 sampai 7 hari, tapi bisa selama 8 sampai 9 hari. Kasus simtomatik ditandai dengan demam tinggi, batuk, dan gejala saluran pernapasan bagian bawah (sesak napas, infiltrat paru) pada hampir semua pasien. Sementara perjalanan klinis yang agresif dengan pneumonia berat dan tingkat kematian yang tinggi adalah tipikal, sindrom seperti ensefalitis dan diare dapat terjadi tanpa gejala pernapasan. Bukti menunjukkan bahwa penyakit ringan dan infeksi tanpa gejala jarang terjadi. Kematian biasanya disebabkan oleh pneumonia virus yang diikuti oleh kegagalan pernapasan atau kegagalan multi-organ. Di seluruh dunia, angka kematian hampir 60% tetapi bervariasi secara substansial antar negara. Di Mesir, 31% kasus yang dilaporkan berakibat fatal, dibandingkan dengan 50% di Vietnam dan 82% di Indonesia. Penjelasan yang mungkin untuk tingkat kematian yang luas ini termasuk perilaku sosial/budaya, akses ke perawatan kesehatan yang memadai, dan perbedaan virulensi

### Pemeriksaan Radiologi Penunjang H5N1

Infiltrasi virus paru-paru pasien dengan flu burung H5N1 manusia yang terinfeksi ditunjukkan dengan serpihan opasitas yang sebagian besar eksudat dengan rontgen dada atau CT scan dada, yaitu ground glass opacity dan konsolidasi paru. Dalam kasus yang serius, lesi di paru berkembang dengan cepat, secara radiologis ditunjukkan sebagai ground glass opacity yang besar dan konsolidasi paru.<sup>9,15</sup>



Gambar 1. A, Rontgen dada saat masuk menunjukkan air bronchogram pada perihilar bilateral; B, Konsolidasi multifokal bilateral; C, Kerusakan radiografi lebih lanjut dengan gambaran ARDS.



**Gambar 2. (a) Rontgen dada menunjukkan peningkatan opasitas densitas di kedua paru, dan beberapa lesi menunjukkan opasitas ground glass.; (b) Rontgen dada menunjukkan perkembangan lesi, dengan opasitas densitas yang meningkat di seluruh bidang paru kiri.**

## PEMBAHASAN

Nilai prediktif positif dari setiap tes diagnostik berhubungan langsung dengan prevalensi penyakit, dan keputusan untuk menguji patogen langka seperti virus influenza H5N1 harus didasarkan pada probabilitas pretest penyakit. Tes khusus H5N1 harus dilakukan untuk tujuan diagnostik hanya setelah evaluasi yang cermat terhadap gejala yang muncul, riwayat medis, faktor risiko, dan riwayat perjalanan. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) telah memberikan panduan tentang kapan harus melakukan pengujian diagnostik untuk virus H5N1 pada orang di Amerika Serikat.<sup>22</sup> Profesional laboratorium harus menyadari bahwa pandemi dapat terjadi dari galur virus influenza baru selain H5N1 (misalnya, virus H1N1 2009). Pengujian untuk virus H5N1 saja tidak dianjurkan, dan spesimen yang mengandung virus influenza A negatif dengan prosedur subtype harus dirujuk ke laboratorium kesehatan masyarakat negara bagian atau lokal.<sup>6</sup>

Usap tenggorokan dan sampel saluran pernapasan bagian bawah adalah spesimen yang direkomendasikan untuk mendeteksi virus H5N1. Usap tenggorokan mungkin mengandung titer virus H5N1 yang lebih tinggi daripada usap hidung dan aspirat.<sup>13</sup> Karena paparan terhadap virus H5N1 dapat terjadi ketika subtype influenza A yang beradaptasi dengan manusia juga bersirkulasi, pengumpulan usap nasofaring dan tenggorokan berpasangan dari pasien yang sama akan memberikan gambaran spesimen optimal untuk kedua strain. Penyeka kapas dan kalsium alginat harus dihindari karena bahan ini dapat menghambat isolasi virus dan membalikkan reaksi berantai polimerase transkripsi (RT-PCR). Seperti halnya virus influenza lainnya, deteksi influenza A H5N1 lebih mungkin dari spesimen yang dikumpulkan dalam 3 hari pertama setelah timbulnya penyakit. Sebagian besar media pengangkut virus yang tersedia secara komersial yang digunakan untuk kultur virus juga cocok untuk RT-PCR. Untuk isolasi virus dan RT-PCR, spesimen harus disimpan pada suhu yang didinginkan tidak lebih dari 3 hari atau dibekukan pada suhu  $\leq 70^{\circ}\text{C}$  dan dikirim dalam es kering.<sup>6</sup>

RNA (Ribonucleat Acid) virus H5N1 telah terdeteksi pada penyeka rektal oleh RT-PCR, tetapi sensitivitasnya kemungkinan lebih rendah dibandingkan dengan spesimen pernapasan. Selain itu, feses atau swab rektal tidak sesuai untuk mendeteksi strain influenza yang beradaptasi pada manusia, yang dapat bersirkulasi bersama.<sup>6</sup>

Serum dikumpulkan untuk mendeteksi antibodi spesifik H5N1 dengan uji mikroneutralisasi atau inhibisi hemaglutinasi (HI). Spesimen berpasangan, dikumpulkan dengan jarak 2 hingga 4 minggu, diperlukan untuk diagnosis serologis definitif. Jika laboratorium mikrobiologi klinik mengirimkan spesimen yang diduga mengandung virus H5N1, peraturan terkini untuk pengemasan dan pengiriman bahan berbahaya harus diikuti.<sup>6</sup>

## KESIMPULAN

*Avian influenza* adalah infeksi virus menular yang menyerang unggas, hewan, dan manusia di seluruh dunia. Sebagian besar infeksi pada manusia disebabkan oleh virus influenza tipe A dan B. Gejala klinis ditandai dengan demam tinggi, batuk, dan gejala saluran pernapasan bagian bawah. Gejala klinis ditandai dengan demam tinggi, batuk, dan gejala saluran pernapasan bagian bawah.

Usap tenggorokan dan sampel saluran pernapasan bagian bawah adalah spesimen yang direkomendasikan untuk mendeteksi virus H5N1. Pemeriksaan radiologi pada pasien dengan flu burung H5N1 ditunjukkan dengan serpihan opasitas yang sebagian besar eksudat dengan rontgen dada atau CT scan dada.

Pada pasien yang di rawat inap karena flu burung, dilaporkan mencapai angka kematian yang lebih tinggi dari 50% untuk semua jenis infeksi virus flu burung (AIV), meskipun pada data yang lebih rinci menunjukkan tingkat kematian 60% pada avian influenza virus a subtype H5N1. Seperti disebutkan sebelumnya, kemungkinan tidak semua pasien yang terkena virus datang ke rumah sakit, dan mungkin masih banyak lagi dengan gejala yang lebih ringan dan angka kematian yang lebih rendah. Terlepas dari hal itu, semua informasi mengatakan bahwa virus flu burung sangat berbahaya ketika menginfeksi manusia, dan umumnya prognosis pasien yang dirawat inap dengan flu burung itu buruk.

## Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

## Sumber Pendanaan

Tidak ada.

## Ucapan Terima Kasih

Tidak ada.

## DAFTAR PUSTAKA

1. B, A., Sapra, A. & Weerasuriya, D. Avian Influenza. *Avian Infl.* 1–605 (2022) doi:10.1002/9780813818634.
2. Oliver, I. et al. Rapid communication A case of avian influenza A ( H5N1 ) in England , January 2022 Virological investigations The case was re-sampled with nose and throat swabs. *Eurosurveillance* 27, (2022).
3. Rehman, S. et al. Avian influenza (H5N1) virus, epidemiology and its effects on backyard poultry in Indonesia: a review. *F1000Research* 11, 1321 (2022).
4. Qureshi, N. R., Hien, T. T., Farrar, J. & Gleeson, F. V. The radiologic manifestations of H5N1 avian influenza.



- J. Thorac. Imaging 21, 259–264 (2020).
5. Loeffelholz, M. J. Avian influenza (H5N1) update: Role of the clinical microbiology laboratory. *Lab. Med.* 42, 291–298 (2019).
  6. Li, H. Radiology of influenza: A practical approach. *Radiol. Infl. A Pract. Approach* 1–119 (2016) doi:10.1007/978-94-024-0908-6.
  7. Yuan, S. Drugs to cure avian influenza infection multiple ways to prevent cell death. *Cell Death Dis.* 4, e835-7 (2020).
  8. Jakarta, E. et al. Seasonal Influenza and Avian Influenza A ( H5N1 ) Virus Surveillance among Inpatients. 25 (2019).
  9. Li, Y. T., Linster, M., Mendenhall, I. H., Su, Y. C. F. & Smith, G. J. D. Avian influenza viruses in humans: Lessons from past outbreaks. *Br. Med. Bull.* 132, 81–95 (2019).
  10. Fine LS. American Journal of Infection Control Non-ventilator health care-associated pneumonia ( NV-HAP ): Pathogenesis and microbiology of NV-HAP. *AJIC Am J Infect Control* [Internet]. 2020;48(5):A7–9
  11. Katz SE, Williams DJ. Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2018;32(1):47–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.11.02>
  12. Sony Sutrisno MC. buku Proceeding OMEGA (Optimizing Medical Care in General Praticce). Jakarta: UKRIDA Press; 2020.
  13. M, A., R, T. & Jr, L. Viral pneumonia. 45, 285–289 (2022).
  14. Sposato KA. Non-ventilator health care-associated pneumonia (NV- HAP): The infection preventionist’s role in identifying NV-HAP. *Am J Infect Control.* 2020;48(5):A3–6.
  15. Limper AH. Overview of Pneumonia [Internet]. Twenty-Six. Vol. 1, Goldman’s Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition. Elsevier Inc.; 2020. 587–596 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53266- 2.00091-6>