

**KARAKTERISTIK EPIDEMIOLOGI
KASUS-KASUS FLU BURUNG DI INDONESIA
JULI 2005 – OKTOBER 2006**

Endang R. Sedyaningsih¹, Vivi Setiawaty¹, Lutfah Rif'ati¹, Syahril Harun¹, Bambang Heriyanto¹, Krisna Nur AP¹, Hana Apsari P¹, Siti Isfandari¹, Elvieda Sariwati², Chita Saptiawati², Erna Tresnaningsih¹

Abstract. *Influenza A (H5N1) human cases started to be reported since 1997. In Indonesia, the first human cases were reported in July 2005, as a cluster consisted of a father and two daughters; two of them were fatal confirmed cases. As of 31 October 2006, 72 cases have been identified (25 were classified into 10 clusters) with a case fatality rate (CFR) of 76.4%. The patients were from 9 (27%) of the 33 provinces in Indonesia. The ratio between male and female patients was 4 to 3, with an extremely high CFR of the women (87%). Most patients were of young adult ages, 39% of them were less than 15 years old. Indirect and direct contact with sick or dead poultry was reported from 81% of these confirmed cases.*

Keywords: *Avian Influenza, case fatality rate, poultry contact, Indonesia, case characteristics*

LATAR BELAKANG

Influenza pada manusia adalah penyakit saluran pernafasan akut yang disebabkan infeksi virus famili *orthomyxoviridae* dengan sub tipe influenza A, B atau C. Influenza virus A dan B dapat menyebabkan infeksi pada manusia; infeksi influenza A mengakibatkan risiko yang lebih tinggi dan berpotensi menjadi epidemi dan pandemi. Virus influenza A dibagi menjadi beberapa sub tipe tergantung permukaan glikoproteinnya yang penting secara imunologi, yaitu hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA). Beberapa glikoprotein sudah dapat dikenali yaitu HA (H1-H17) dan NA (N1-N9)⁽¹⁾. Virus-virus influenza A dari semua tipe HA dan NA ditemukan pada spesies unggas, dan didapati secara terbatas pada beberapa mamalia. Pada manusia, sebagian besar infeksi disebabkan oleh virus H1N1, H2N2 dan H3N2.

Pada tahun 1997, virus avian H5N1 yang rendah patogenitasnya beradaptasi

menjadi strain yang lebih patogen, yang mengakibatkan kematian burung-burung dalam waktu 48 jam. Virus ini menyebar ke seluruh Asia, menginfeksi berbagai spesies unggas (baik domestik maupun liar) di Indonesia, Cina, Jepang, Laos, Korea Selatan dan negara-negara lain⁽²⁾. Virus ini juga menginfeksi babi, kucing dan beberapa jenis binatang lain; dilaporkan juga adanya dugaan infeksi dari manusia ke manusia yang terbatas⁽³⁾ dan transmisi antar harimau⁽⁴⁾.

Flu burung pada unggas di Indonesia diperkirakan mulai muncul akhir Agustus 2003, tetapi Departemen Pertanian Republik Indonesia baru secara resmi menyatakan bahwa flu burung telah menyerang ternak ayam di Indonesia pada tanggal 25 Januari 2004, dengan kematian ayam sebanyak kurang - lebih 11 juta ekor (total populasi unggas di Indonesia diperkirakan 1,3 milyar⁽⁵⁾). Dilaporkan 30 dari 33 provinsi yang ada di Indonesia saat ini sudah terserang flu burung dengan akibat

¹ Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Balitbangkes.

² Ditjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan

industri ayam mengalami kerugian triliunan rupiah. Pada awalnya, yang terserang flu burung adalah peternakan ayam sektor I dan II, yang merupakan industri besar. Setelah infeksi pada peternakan sektor I dan II ini mulai berhasil diatasi dengan upaya vaksinasi, depopulasi dan *biosafety*, peternakan sektor III dan IV – yang lebih kecil dan sering merupakan usaha rumahan – terserang pula ⁽⁵⁾. Secara kasat mata jumlah ternak ayam yang mati memang berkurang, namun tidak berarti virus yang beredar berkurang, karena ayam yang terinfeksi tetap menyebarkan virus melalui tinjanya.

Beberapa negara (Vietnam, Thailand, Hong Kong dan Indonesia) kemudian melaporkan adanya virus flu burung yang mengalami loncat inang dan menginfeksi manusia. Penyakit flu burung pada manusia umumnya berakibat fatal, sehingga perlu kewaspadaan tinggi untuk dapat mendeteksi penyakit ini secara dini.

Kasus manusia terinfeksi virus Flu Burung (H5N1) yang sangat patogen pertama kali dilaporkan pada tahun 1997, bersamaan dengan KLB virus H5N1 pada unggas di Hong Kong, dengan 18 penderita terinfeksi H5N1 dan 6 orang meninggal ⁽⁶⁾. WHO melaporkan sejak Januari 2004 – hingga akhir Oktober 2006, terdapat 256 kasus manusia dan 152 kasus meninggal (CFR 59,4%) di Vietnam, Thailand, Kamboja, Cina, Irak, Turki, Mesir, Djibouti, Azerbaijan dan Indonesia ⁽⁷⁾. Sebagian besar kasus diyakini akibat transmisi dari unggas ke manusia secara sporadik melalui paparan langsung dengan ayam yang terinfeksi H5N1.

METODA

Laboratorium Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Farmasi (Puslitbang BMF) di Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes)

Departemen Kesehatan RI telah ditetapkan sebagai laboratorium rujukan nasional untuk diagnosis Flu Burung di Indonesia. Setiap kasus yang diduga terinfeksi Flu Burung – sesuai definisi WHO ⁽⁸⁾ – dirujuk ke RS-RS rujukan Flu Burung yang tersebar di seluruh Indonesia. Puslitbang BMF menetapkan pedoman untuk pengambilan, penanganan dan pengiriman spesimen dari pasien terduga terinfeksi Flu Burung ⁽⁹⁾. Spesimen yang diambil berbentuk usap hidung dan usap tenggorok yang diambil selama 3 hari berturut-turut, yang langsung dikirim ke Puslitbang BMF. Darah vena diambil pada hari pertama dan 10-14 hari sesudahnya, atau bila pasien akan dipulangkan atau meninggal.

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan di Puslitbang BMF adalah pemeriksaan RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*), baik secara *gel-based* maupun *real-time*, untuk mendeteksi adanya RNA virus influenza A (H5N1). Selain itu, juga dilakukan pemeriksaan serologi untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap virus influenza A (H5N1) dengan menggunakan metode *Hemagglutination Inhibition* (HI) yang dimodifikasi ⁽¹⁰⁾.

Kedua jenis pemeriksaan tersebut dilakukan di laboratorium tingkat *Biosafety Laboratory* (BSL) - 2. Pemeriksaan serupa dilakukan secara paralel di laboratorium NAMRU-2 Jakarta. Pada awalnya kasus yang diidentifikasi positif A H5N1 oleh Laboratorium BMF diklasifikasi sebagai kasus *probable*. Spesimen kemudian dikirimkan ke Laboratorium Rujukan WHO untuk H5N1, yaitu di Universitas Hong Kong (HKU) dan CDC Atlanta untuk konfirmasi. Sejak bulan Agustus 2006, konfirmasi RT-PCR sudah dapat dilakukan di Indonesia, yaitu dengan kolaborasi Balitbangkes, Lembaga Eijkman Jakarta, dan NAMRU-2. Spesimen tetap dikirimkan ke laboratorium rujukan WHO untuk H5N1

untuk kepentingan kesehatan masyarakat dunia.

HASIL

Pada bulan Juli 2005, terjadi kasus positif infeksi H5N1 pertama di Indonesia. Dua dari tiga anggota keluarga dalam waktu yang bersamaan terbukti terinfeksi H5N1, sedangkan satu anak lagi dalam keluarga tersebut meninggal dengan gejala pneumonia yang agresif tanpa diketahui sebab yang jelas. Sejak saat itu hingga tanggal 31 Oktober 2006 telah dideteksi 72 penderita positif terinfeksi H5N1 dengan

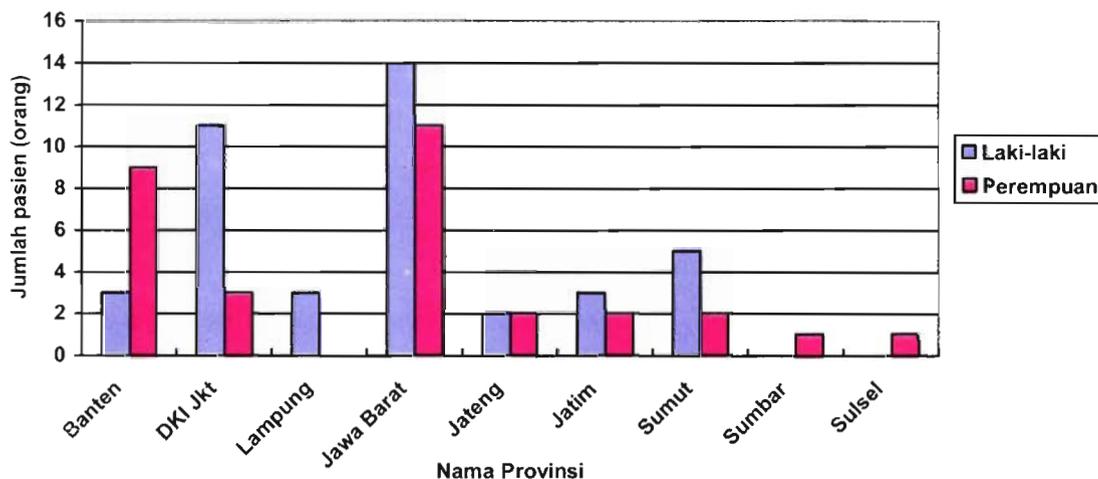
angka kematian yang sangat tinggi, yaitu 76,4% (55 orang) (lihat Tabel 1).

Kasus flu burung pada manusia di Indonesia saat ini sudah tersebar di 9 provinsi yaitu DKI Jakarta, Banten, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Sumatera Utara, Sumatra Barat, Lampung dan Sulawesi Selatan. Jumlah kasus di tiap provinsi dapat dilihat pada Gambar 1.

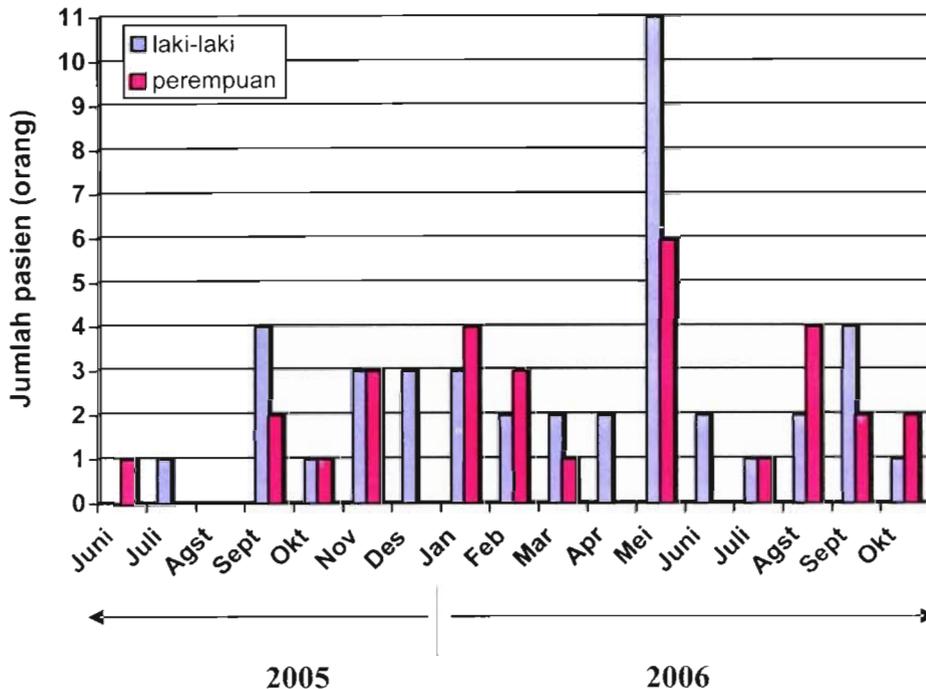
Jumlah kasus flu burung di Indonesia per bulan dari bulan Juni 2005 sampai dengan Oktober 2006 dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 1. Jumlah Kasus Flu Burung pada Manusia di Indonesia (Juli 2005 – Oktober 2006)

Klasifikasi Kasus	Jumlah
Kasus suspek	774
Kasus probabel	2 (2 meninggal: 100%)
Kasus terkonfirmasi	72 (55 meninggal: 76,4 %)



Gambar 1. Sebaran Pasien Flu Burung Terkonfirmasi Menurut Provinsi dan Jenis Kelamin (Juli 2005 – Oktober 2006)



Gambar 2. Kasus flu Burung di Indonesia per Bulan dan per Jenis Kelamin (Juli 2005 – Oktober 2006).

Kasus-kasus *Cluster*

Adanya kasus-kasus H5N1 yang mengelompok pada beberapa anggota keluarga (*cluster*) sudah tercatat sejak tahun 1997⁽¹¹⁾. Pada KLB di Hong Kong tahun 1997, terdeteksi dua kasus bersaudara sepupu yang terkonfirmasi H5N1⁽¹¹⁾. Dua kasus H5N1 di awal tahun 2003 berhasil diidentifikasi dari 5 anggota keluarga asal Hong Kong yang bepergian ke Cina Selatan⁽¹²⁾. Kasus *cluster* H5N1 lainnya mulai meningkat pada tahun 2005, tetapi tanpa informasi epidemiologis dan virologis untuk memastikan apakah sudah terjadi transmisi dari manusia ke manusia⁽¹³⁾. Adanya kasus *cluster* di Thailand 2004 memberikan bukti yang penting tentang dugaan transmisi H5N1 terbatas dari manusia ke manusia, yaitu dari pasien ditularkan kepada ibu dan bibinya⁽¹³⁾.

Di Indonesia, pada bulan Juli 2005 di Tangerang didapatkan 3 penderita suspek

flu burung untuk pertama kalinya, yang kemudian semuanya meninggal. Dua di antaranya dikonfirmasi sebagai terinfeksi virus H5N1, dan yang satu lagi tetap merupakan kasus probabel (sesuai definisi WHO terbaru-Agustus 2006), karena tidak sempat diambil spesimennya. Setelah itu berturut-turut jumlah *cluster* bertambah seiring dengan bertambahnya jumlah kasus flu burung di Indonesia. Pada bulan Oktober 2005 didapatkan 2 *cluster* yang berbeda yaitu:

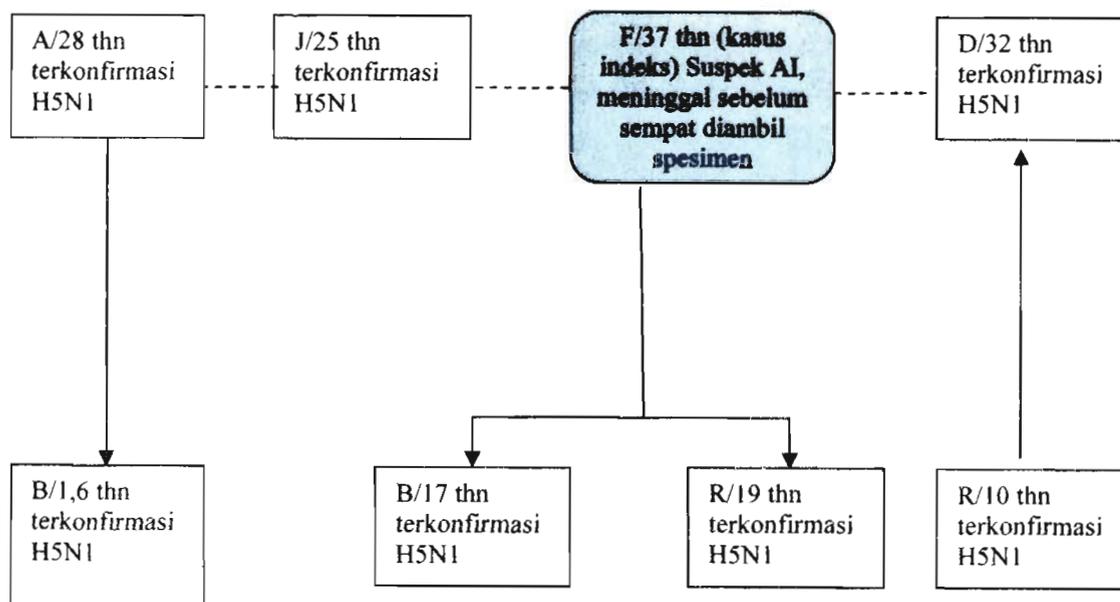
Cluster di Lampung terdiri dari 3 anggota keluarga yaitu 2 orang kakak-beradik dengan satu orang keponakan, ketiga kasus ini merupakan kasus terkonfirmasi yang sembuh dan hidup. *Cluster* di Bintaro-Tangerang terdiri dari 2 orang yaitu seorang wanita dan keponakan laki-lakinya. Keduanya merupakan kasus terkonfirmasi di mana sang bibi meninggal, sedangkan keponakannya hidup. Pada bulan Oktober 2005 di Ciledug, Tangerang,

dilaporkan satu *cluster* dengan 2 penderita terkonfirmasi flu burung, yakni seorang wanita dan seorang adik laki-lakinya, di mana sang kakak meninggal, sedangkan adiknya hidup.

Pada bulan Januari 2006 diidentifikasi 1 *cluster* di Indramayu, Jawa Barat, terdiri dari 2 orang kakak – beradik kandung, merupakan kasus terkonfirmasi, dan keduanya meninggal. Di bulan Mei 2006, dilaporkan *cluster* terbesar di Indonesia, dengan angka kematian yang tinggi (87,5%) – bahkan tertinggi di dunia sampai saat ini - yaitu di Medan, Provinsi Sumatera Utara. *Cluster* ini terdiri dari 7 anggota keluarga besar yang kesemuanya berasal dari Kota Karo, yaitu 3 orang bersaudara kandung dan 4 orang anak dari 3 bersaudara di antaranya. Tujuh orang ini merupakan kasus terkonfirmasi. Di samping itu

ada seorang lagi yang mungkin merupakan kasus probabel karena tidak ada spesimen yang dapat diambil (lihat diagram). Di bulan yang sama terdapat *cluster* lain di Jawa Barat terdiri dari kakak beradik, keduanya meninggal.

Pada bulan Juni 2006 terjadi *cluster* pertama di Sumatera Barat, terdiri dari kakak beradik, keduanya hidup. *Cluster* pertama di Jawa Timur terjadi pada bulan September 2006, terdiri dari kakak beradik, di mana sang adik meninggal. Di bulan yang sama terdapat *cluster* lain di Jawa Barat terdiri dari kakak beradik, seorang kasus konfirm dan seorang kasus probabel, di mana keduanya meninggal. Total kasus yang termasuk dalam *cluster* adalah 25 orang (35%).



Gambar 3. Diagram kasus *cluster* flu burung di Medan, Mei 2006.

Keterangan diagram:
 ----- : Saudara Kandung
 —————> : Anak Kandung

Karakteristik Epidemiologi Penderita Flu Burung di Indonesia

1. Jenis Kelamin

Jumlah pasien laki-laki 1,3 kali jumlah pasien perempuan (40 banding 32). Sebaran kasus menurut jenis kelamin dan keadaan pasca infeksi flu burung (hidup atau meninggal) pada Gambar 4 menunjukkan dari 30 kasus perempuan terdapat 26 yang meninggal (87%). Penderita laki-laki yang bertahan hidup jauh lebih tinggi (31,%) dibanding perempuan (13%).

2. Umur

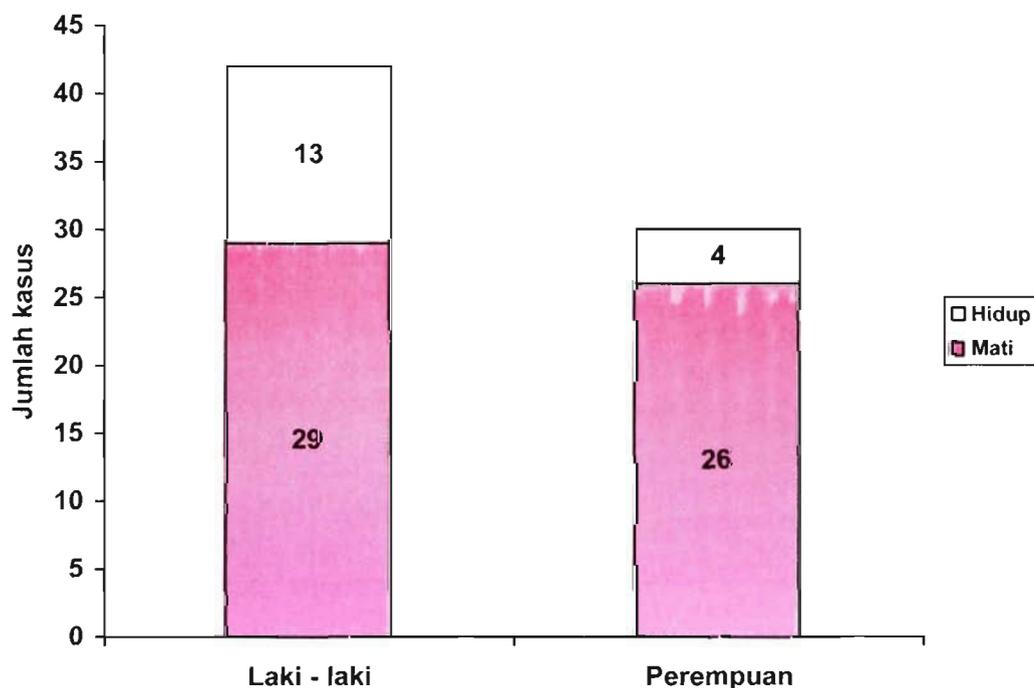
Rentang umur dari seluruh penderita berkisar antara 1 sampai 67 tahun. Rata-rata umur seluruh kasus adalah 19 tahun (SD ± 12,7 tahun), dengan median 20 tahun dan modus 23 tahun. Jumlah

penderita dewasa satu setengah kali lebih banyak daripada anak-anak. Batasan umur untuk anak-anak yang dipakai adalah 0 sampai dengan 14 tahun.

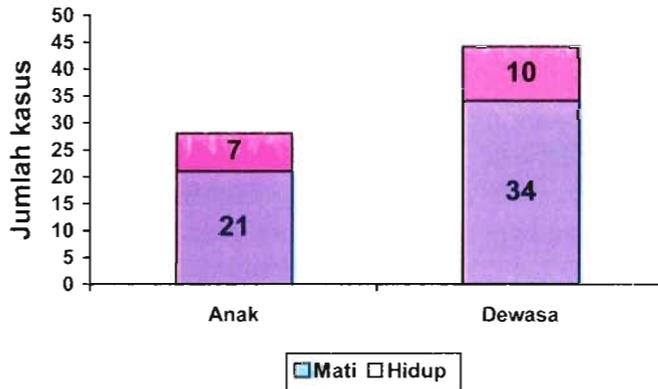
3. Riwayat Kontak Dengan Unggas

Pada sebagian besar kasus diakui adanya riwayat kontak langsung/tidak langsung dengan unggas/ayam, baik yang sakit/mati mendadak, maupun yang hidup. Dari 72 kasus, 58 di antaranya (81%) mempunyai riwayat kontak seperti di atas, sedangkan sisanya tidak ada atau tidak diketahui riwayat kontak dengan unggas.

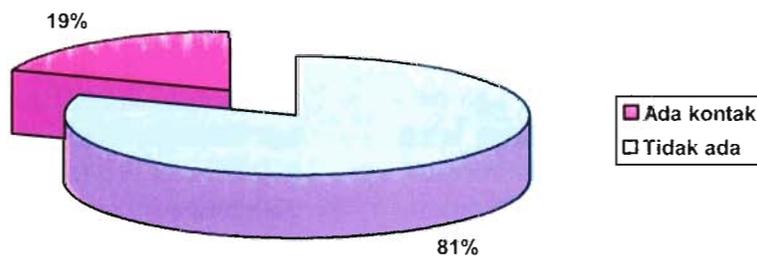
Sebaran kasus-kasus flu burung dengan ada tidaknya riwayat kontak dengan unggas dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 4. Sebaran Penderita Flu Burung Terkonfirmasi Menurut Jenis Kelamin dan Status Hidup-Mati



Gambar 5. Sebaran Penderita Flu Burung Terkonfirmasi Menurut Kelompok Umur dan Status Hidup-Mati



Gambar 6. Sebaran Riwayat Kontak Langsung/Tidak Langsung dengan Unggas

4. Lama perawatan di Rumah Sakit dan lama sakit sebelum dirawat

Dari data seluruh pasien yang berhasil dikumpulkan, diperoleh angka lamanya pasien sakit – yaitu mulai timbul gejala sampai meninggal – berkisar antara 3 sampai 19 hari, dengan rata-rata 9 hari (n = 52). Lama pasien sakit di rumah sebelum masuk RS berkisar antara 1 sampai 14 hari, dengan rata-rata 5 hari. Perempuan lebih

cepat dibawa ke RS daripada laki-laki (rata-rata 5,3 hari dibanding rata-rata 6 hari) (nilai t = 0,99, df = 1, nilai p = 0,88).

PEMBAHASAN

Sejak Juli 2005 sampai akhir Oktober 2006 kasus-kasus Flu Burung pada manusia di Indonesia terus bermunculan, dengan

rata-rata 5 kasus per bulan. Pada bulan Mei 2006 tampak adanya peningkatan yang mencolok, hal ini sebagian disebabkan karena adanya *cluster* Karo. Sebagian besar dari kasus-kasus tersebut berumur 15 tahun ke atas, namun 94,5% berumur 40 tahun atau lebih muda. Hal ini agak berbeda dengan sebaran kasus influenza biasa, yang umumnya mengenai orang-orang yang berusia tua dan anak-anak⁽¹⁴⁾.

Perbedaan jumlah kasus laki-laki dan perempuan tidak besar (4 berbanding 3), namun angka kematian perempuan jauh lebih tinggi. Perbedaan ini secara statistik tidak bermakna, namun sudah memperlihatkan adanya kecenderungan ($\chi^2 = 3,01$, $df = 1$, nilai $p = 0,09$). Penyebab perbedaan ini belum diketahui secara pasti. Dugaan bahwa kasus perempuan lebih berat daripada kasus laki-laki ketika di bawa ke Rumah Sakit berlawanan dengan kenyataan bahwa kasus perempuan lebih cepat dibawa ke Rumah Sakit daripada laki-laki (5,3 hari dibanding 6 hari) – perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Masih perlu dilakukan observasi klinis yang lebih ketat serta penelitian lain untuk memastikan penyebab perbedaan proporsi kematian ini.

Tigapuluh lima persen kasus di Indonesia muncul dalam bentuk *cluster*. Pengelompokan kasus dalam *cluster* ini sangat perlu diwaspadai dan diinvestigasi dengan cermat, baik dari segi epidemiologis, klinis, maupun virologis. Tujuannya adalah untuk mengetahui apakah sudah terjadi fenomena penularan infeksi H5N1 antar manusia, dan apakah penularan antar manusia tersebut masih terbatas ataukah sudah stabil dan mampu bertahan.

Dari kasus-kasus yang dilaporkan selama ini, tampak bahwa sumber penularan H5N1 utama adalah unggas yang sakit/mati, dan infeksi ini ditularkan kepada manusia secara langsung, maupun tidak

langsung. Cara langsung yang dimaksud meliputi kontak langsung penderita dengan bulu, kotoran dan ayam/unggas itu sendiri, sedangkan cara tidak langsung adalah melalui kotoran binatang tersebut (pupuk). Sebagian kasus menyatakan adanya kontak langsung ataupun tidak langsung dengan unggas yang hidup. Sedangkan sebagian kecil (19%) tidak dapat diterangkan sumber infeksi. Di antara mereka, kemungkinan adanya penularan dari manusia ke manusia masih perlu diwaspadai. Data memperlihatkan bahwa walaupun ada penularan seperti ini, yang terjadi masih terbatas pada keluarga yang sedarah, yang mempunyai kontak lama dan erat dengan penderita.

Sampai saat ini angka kematian penderita flu burung di Indonesia masih yang paling tinggi (76,4%) dibanding negara-negara lain. Penyebab keadaan ini meliputi berbagai hal, antara lain deteksi dini yang sulit dilakukan, baik disebabkan kesadaran masyarakat yang masih rendah, maupun rendahnya kewaspadaan petugas medis. Hal ini dipersulit dengan kenyataan bahwa gejala awal Flu Burung sangat menyerupai gejala awal penyakit-penyakit yang lain seperti demam berdarah, influenza manusia, dan sebagainya. Kebanyakan penderita dibawa ke RS dalam keadaan yang telah parah, sehingga penatalaksanaan medis apapun tidak memberi banyak manfaat.

Hingga saat ini, terapi Flu Burung yang dianjurkan WHO adalah derivat amantadin (amantadin, rimantadin) atau inhibitor neuraminidase (oseltamivir, zanamivir). Di Indonesia, yang ada hanya oseltamivir dengan nama Tamiflu. Namun Tamiflu dianggap hanya bermanfaat bila diberikan pada 48 jam pertama sejak onset penyakit⁽¹⁵⁾.

Hasil *sequencing* DNA virus yang berhasil diisolasi dari kasus-kasus manusia di Indonesia menunjukkan jenis virus yang

serupa dengan virus yang diisolasi dari unggas di Indonesia. Sejauh ini disimpulkan virus H5N1 yang menyerang manusia di Indonesia mempunyai pola khusus asli Indonesia, yang berbeda dengan virus dari negara-negara lain, seperti Vietnam, Kamboja, maupun Hong Kong. Virus H5N1 yang ditemukan di Indonesia ini digolongkan ke dalam *clade 2 sub clade a*.

Masih banyak hal-hal yang belum diketahui tentang Flu Burung, baik di dunia umumnya, maupun di Indonesia khususnya. Pandemi akibat virus H5N1 dapat terjadi sewaktu-waktu, terutama jika penularan antar manusia sudah terjadi dan meluas. Hal ini menjadi alasan utama perlunya pemantauan intensif dan investigasi lebih rinci pada orang-orang di sekitar penderita, antara lain tetangga, perawat dan dokter yang merawat, teman kerja/sekolah dan orang-orang yang berdekatan secara fisik dengan kasus terkonfirmasi virus H5N1. Adanya tanda-tanda yang mengarah pada terjadinya penularan antar manusia secara luas, merupakan tanda bahaya bagi terjadinya pandemi flu burung pada manusia di dunia. Selain itu, perlu dilakukan berbagai penelitian yang mencakup penelitian epidemiologis, klinis, virologis dan biomolekular, agar perjalanan penyakit alamiah H5N1 dapat diketahui, sehingga tindakan pencegahan dan pengendalian yang tepat dapat dilakukan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami tujukan kepada pihak-pihak yang terlibat langsung dalam upaya investigasi penyakit Flu Burung di Indonesia yang mendasari penulisan artikel ini, yaitu :

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan RI.

- Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Departemen Kesehatan RI.
- *US Naval Medical Research Unit – 2* (Namru-2), Jakarta.
- *World Health Organization (WHO)*, Jakarta.
- *Center for Disease Control*, Atlanta.
- *University of Hong Kong*, Hong Kong.
- RS Penyakit Infeksi Sulianti Saroso, Jakarta.
- Dinas Kesehatan yang terkait .
- Rumah Sakit lain yang terkait.

DAFTAR RUJUKAN

1. Shaw M, Cooper L, Xu X, Thompson W, Krauss S, Guan Y, et al.. Molecular changes associated with the transmission of Avian Influenza A (H5N1) and H9N2 viruses to human. *Journal of Medical Virology* 2002;66:107-14.
2. Chen H, Deng G, et al. The evolution on H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101(28):10452-7.
3. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowel SP, et al. Probable person-to-person transmission of Avian Influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352(4): 333-40.
4. Amonsin, A.,S. Payungporn, et al. Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology*; 2005.
5. Personal_communication. Indonesia Ministry of Agriculture;2005.
6. Chan PK. Outbreak of Avian Influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 34 Suppl 2:2002;S58-64.

7. Cumulative number of confirmed human cases of Avian Influenza A/(H5N1). World Health Organization. .. October 2006. (Accessed November 10, 2006, pada http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_10_31/en/index.html)
8. WHO guidelines for global surveillance of influenza A/H5.
9. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/globalsurveillance.pdf
10. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. Pedoman Pengambilan dan Pengiriman Spesimen yang Berhubungan dengan Flu Burung. Jakarta, 2006.
11. Stephenson I, Wood JM, Nicholson KG, Charlett A, Zambon MC. Detection of anti-H5 responses in human sera by HI using horse erythrocytes following MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 vaccine. *Virus Res* 2004;103(1-2):91-5.
12. CDC. Isolation of Avian Influenza A (H5N1) viruses from human – Hong Kong, May-December 1997.” *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(50): 1204-7
13. Peiris JS, Yu WC, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004;363 (9409): 617-9.
14. Olsen, S. J., K. Ungchusak, et al. Family Clustering of Avian Influenza A subtype H5N1 disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11: 1799-1801.
15. Wilschut JC, McElhaney JE, Palache AM. (2nd ed 2006). *Influenza*. Mosby Elsevier, Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto.
16. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Eng J Med* 2005; 353:1374-85.