
Manfaat Oseltamivir Terhadap Perbaikan Klinis Kasus Pandemi Influenza Baru A (H1N1) 2009 Anak

Dewi Murniati, Sardikin Giriputro

Rumah Sakit Penyakit Infeksi Prof DR Sulianti Saroso, Jakarta

Latar belakang. Indonesia termasuk salah satu negara yang ikut mengalami pandemi influenza baru A(H1N1)2009 (selanjutnya disebut p(H1N1)2009). Sampai saat ini belum banyak laporan kasus atau penelitian tentang p(H1N1)2009 anak di Indonesia.

Tujuan. Mengetahui manfaat pemberian oseltamivir pada kasus p(H1N1)2009 anak.

Metode. Studi retrospektif dari kasus konfirmasi p(H1N1)2009 anak yang dirawat di RS Penyakit Infeksi Prof DR Sulianti Saroso, Jakarta berdasarkan data konfirmasi Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI. Data disajikan secara deskriptif.

Hasil. Diperoleh 67 (53,17%) anak kasus konfirmasi p(H1N1)2009 dari 126 kasus dewasa dan anak, 19 kasus rawat di antaranya disertakan dalam penelitian. Kasus terbanyak pada kelompok umur 12 sampai 18 tahun, dengan ratio laki-laki dan perempuan sebanding (1,1:1). Mayoritas kasus (11/19 kasus) memiliki riwayat paparan dengan sumber infeksi, 5 kasus di antaranya bepergian keluar negeri. Gejala klinis dominan adalah batuk (19) dan demam (16). Manfaat oseltamivir segera terlihat dengan demam mereda secara cepat diikuti dengan gejala lain, tetapi gejala batuk paling lambat mereda. Pada pemeriksaan darah tepi terutama dengan limfopenia (15), leukopeni (6) dan monositosis (5) kasus. Mayoritas kasus sembuh (18) tanpa komplikasi, baik pada kelompok dengan jarak awitan sampai dosis pertama oseltamivir kurang atau lebih dari 2 hari. Satu kasus meninggal karena penyakit telah lanjut dengan berbagai komplikasi serta terlambat mendapat oseltamivir.

Kesimpulan. Pandemi virus p(H1N1)2009 pada anak berlangsung ringan dengan angka kematian yang rendah. Oseltamivir bermanfaat pada perbaikan klinis, mencegah komplikasi berat dan kematian serta tetap bermanfaat walaupun diberikan pada kasus dengan jarak awitan dengan dosis pertama oseltamivir ≥ 2 hari.

Sari Pediatri 2013;14(5):309-15.

Kata kunci: influenza baru A(H1N1) 2009, anak, oseltamivir

Alamat korespondensi:

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

Belum lama berselang dunia telah dihebohkan dengan terjadinya pandemi influenza baru A(H1N1) 2009, yang telah dicanangkan pada 11 Juni 2009 oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai pandemi influenza

pertama pada abad ke-21. Penentuan pandemik berdasarkan atas indikasi kecepatan penyebaran virus, bukan karena derajat penyakit, bahkan dengan tingkat mortalitas yang lebih rendah dibandingkan dengan wabah virus influenza seasonal.¹ Pada 24 Juni 2009, Menteri Kesehatan Indonesia mengkonfirmasi kasus pertama virus p(H1N1)2009, yaitu seorang seorang pilot di Jakarta dan seorang wanita asing di Bali.²

Pengobatan influenza dengan antivirus *neuraminidase inhibitor* sangat efektif jika dimulai dalam dua hari setelah awitan gejala, tetapi pada kasus yang dirawat dengan *seasonal influenza* atau p(H1N1)2009 menunjukkan manfaat dengan pemberian oseltamivir walaupun pengobatan dimulai telah melewati 48 jam sejak awitan gejala.³ Data klinik tentang p(H1N1)2009 yang telah dipublikasikan di Indonesia sampai saat ini masih sangat sedikit.⁴ Maka dilakukan penelitian dengan tujuan untuk mengetahui manfaat klinis oseltamivir pada kasus p(H1N1)2009 anak.

Metode

Studi deskriptif retrospektif⁵ dilakukan di RS Penyakit Infeksi Prof DR Sulianti Saroso pada kasus konfirmasi p(H1N1) 2009 anak yang dirawat inap dari 24 Juni 2009 sampai 12 Agustus 2009. Konfirmasi p(H1N1)2009 dilakukan dengan pemeriksaan RT-PCR oleh laboratorium Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI.⁶ Data diperoleh dari penelusuran seluruh rekam medis kasus konfirmasi p(H1N1)2009 anak. Kasus yang telah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi akan diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria inklusi pada studi kami yaitu anak usia <1 tahun sampai 18 tahun, mendapat terapi oseltamivir dan dirawat inap. Sedangkan kriteria eksklusi apabila rekam medik tidak ditemukan atau meninggal sebelum mendapat terapi oseltamivir. Pengambilan subyek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*.⁷

Data dimasukkan dalam tabel induk yang direkam ke dalam komputer, meliputi data epidemiologis, yaitu jenis kelamin, umur, dan riwayat paparan dengan sumber infeksi p(H1N1)2009. Dicatat juga jarak awitan sakit sampai mendapat dosis pertama oseltamivir, lama perawatan, gejala klinis, serta luaran akhir kasus konfirmasi p(H1N1)2009. Terapi oseltamivir diberikan 2 mg/kg BB/hari dibagi dalam dua dosis atau berdasarkan kisaran berat

badan selama 5 hari sesuai Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Influenza A Baru H1N1 yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan RI.⁴ Data klinis dicatat pada saat masuk dan selanjutnya setiap setelah 12 jam pemberian oseltamivir sampai 12 jam setelah dosis oseltamivir ke sepuluh serta hasil pemeriksaan penunjang laboratorium dan radiologis. Hasil laboratorium dinilai berdasarkan batasan nilai normal untuk setiap kelompok umur.⁸ Selanjutnya data dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tekstular, tabular, dan grafikal.

Hasil

Didapatkan 126 kasus konfirmasi p(H1N1)2009 anak dan dewasa yang dirawat di RS Penyakit Infeksi Prof. DR. Sulianti Saroso selama periode bulan Juni 2009 sampai September 2009, di antaranya 67 (53,17%) kasus anak. Duapuluh (29,85%) kasus anak yang dirawat dan mendapat terapi oseltamivir, satu kasus tidak ditemukan status rekam mediknya, sehingga 19 kasus anak yang disertakan dalam penelitian. Kasus yang dirawat pada bulan Juni, Juli, dan Agustus 2009 berturut-turut 2, 12, dan 5 kasus.

Rasio kasus (10) anak laki-laki hampir sebanding dengan anak perempuan (9) yaitu 1,1:1. Kasus konfirmasi tidak ditemukan pada kelompok usia <1 tahun, sedangkan kelompok usia 1-<5 tahun (4) lebih sedikit dari kelompok usia 5-<12 tahun (6), kasus terbanyak ditemukan pada kelompok usia 12-18 tahun (8).

Riwayat paparan

Mayoritas kasus (11) memiliki riwayat paparan dengan sumber infeksi p(H1N1)2009. Adanya riwayat bepergian ke luar negeri (5), yaitu Singapura (3), Malaysia (1), dan Amerika (1). Sedangkan riwayat bepergian ke area terinfeksi di Indonesia (6) semuanya menderita sakit setelah perjalanan wisata ke Bali. Sebagian besar kasus tinggal di kota Jakarta (8), selebihnya tinggal di sekitar Jakarta, yaitu Bekasi (4), Depok (1), Bogor (2), Tangerang (3) serta Bandar Lampung (1). Ditemukan riwayat kontak dengan kasus tersangka p(H1N1) 2009 yaitu teman pesantren (1) dan dengan teman sekolah (1), sedangkan riwayat kontak dengan kasus konfirmasi p(H1N1) 2009 (3) seluruhnya merupakan anggota

kluster keluarga. Mayoritas subyek sembuh (18), satu kasus meninggal setelah perawatan selama 6 jam (angka kematian 0,79%). Tiga subyek mengalami pneumonia dan satu konjungtivitis. Sebagian besar kasus mempunyai gizi baik (18) dan gizi kurang (1) tetapi tidak ditemukan kasus dengan gizi buruk atau obesitas.

Karakteristik klinis

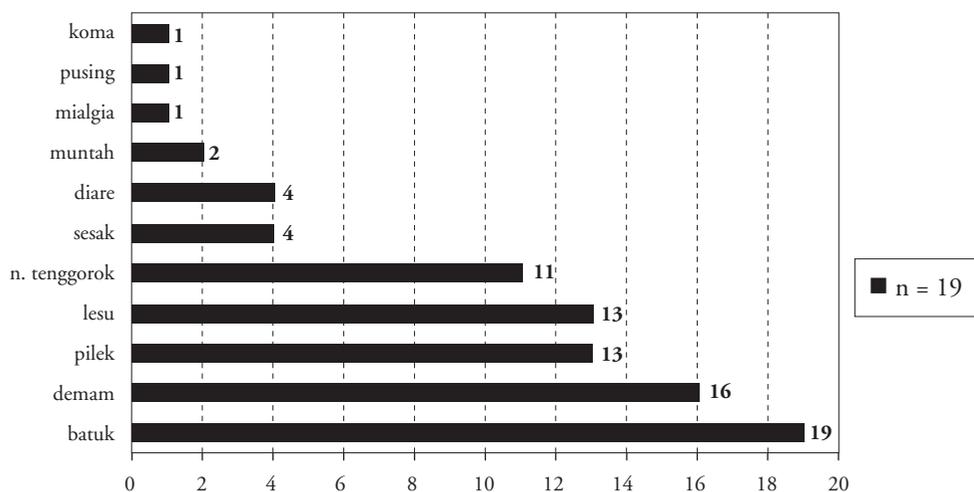
Ditemukan dua gejala klinis utama pada kasus anak influenza baru A(H1N1) 2009, yaitu batuk dan demam, diikuti gejala lesu, pilek, dan nyeri tenggorokan. Saat masuk rawat, batuk terjadi pada semua kasus yang dirawat (19), demam (16) walaupun seluruh kasus mengalami demam sebelum masuk rawat. Median demam saat masuk rawat memiliki nilai 38,2 °C (rentang suhu 37,5 °C - 39,4 °C). Keluhan batuk terjadi sebelum atau bersamaan dengan gejala demam sedangkan tidak semua batuk (19) disertai gejala pilek (13). Keluhan lesu juga terjadi pada sebagian besar kasus (13) demikian pula keluhan nyeri tenggorok (11), keluhan muntah (2), diare (4) dan sesak nafas (4). Tidak semua kasus yang mengalami muntah disertai diare dan kasus yang mengalami diare umumnya berlangsung ringan tanpa disertai dehidrasi (Gambar 1). Pada anak dengan sesak nafas, 2 kasus di antaranya menderita pneumonia berat dan pneumonia ringan, satu kasus menderita

asma (sesak menghilang dalam satu hari), sedangkan 1 kasus lainnya mengeluh sesak nafas tanpa ditemukan takipneu ataupun sianosis.

Kasus yang meninggal seorang anak perempuan berusia 1 tahun 2 bulan, status gizi baik, merupakan rujukan dari rumah sakit lain dengan diagnosis kerja sepsis dan pneumonia berat tersangka *avian influenza*. Saat datang ke rumah sakit anak dalam keadaan koma dan bernafas dengan bantuan ventilator. Pemeriksaan darah memperlihatkan anemia, hiperglikemia, hiperkalemia, asidosis metabolik dan hipoksemia. Foto radiologi dada menunjukkan infiltrat paru bilateral yang luas. Kasus meninggal setelah 6 jam perawatan pada hari ke-4 sejak awitan sakit.

Pemeriksaan laboratoris dan radiologis

Pemeriksaan darah tepi ditemukan anemia (1), trombositopenia (2), leukopenia (6), limfopenia (15), neutropenia (4), dan monositosis (6) kasus. Pemeriksaan kimia darah didapatkan peningkatan kadar aminotransferase (3), peningkatan kadar albumin darah (1), dan hiperglikemi (8) kasus. Pemeriksaan fungsi ginjal semua kasus menunjukkan fungsi ginjal yang normal. Keadaan hiperkalemia hanya dialami 1 kasus. Pada pemeriksaan radiologis menunjukkan gambaran bronkhitis (2), gambaran infiltrat paru unilateral (2), dan infiltrat paru bilateral (3) kasus.



Gambar 1. Gambaran klinis saat masuk rawat (n=19)

Terapi oseltamivir

Tabel 1. Jarak awitan sakit sampai dosis pertama oseltamivir dan lama rawat, (n=19)

Hari	n	Terapi oseltamivir, hari, median (rentang)		Meninggal
		Awitan-oseltamivir I	Lama rawat	
<2	11	2(1-2)	7(3-12)	0
>2	8	6(3-14)	5(1-9)	1
Total	19	2(1-14)	6(1-12)	1

Keterangan: awitan-oseltamivir I = jarak awitan sakit sampai dosis pertama oseltamivir

Jarak awitan sakit sampai dosis pertama oseltamivir dan lama rawat

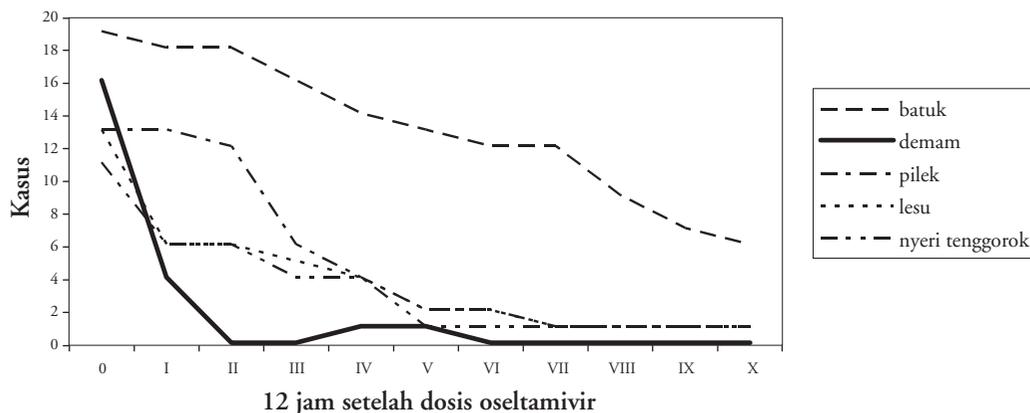
Delapanbelas kasus dirawat di ruang rawat isolasi dan 1 kasus di ruang ICU. Secara keseluruhan, median jarak awitan-oseltamivir I adalah 2 hari dengan median lama rawat 6 hari. Kelompok awitan-oseltamivir I yang \leq

2 hari terlihat lebih banyak (11) dengan median lama rawat yang lebih lama (7 hari) dibanding kelompok awitan-oseltamivir I yang ≥ 2 hari (8) serta median lama rawat yang lebih singkat (5 hari). Pada kasus yang meninggal mendapatkan dosis pertama oseltamivir pada ≥ 2 hari (Tabel 1).

Terdapat 5 gejala klinis utama, yaitu batuk, demam, pilek, lesu, dan nyeri tenggorok dengan kecepatan perbaikan klinis berbeda. Setelah pemberian oseltamivir terlihat demam paling cepat mereda, sedangkan batuk paling lambat mereda (Gambar 2). Setelah 12 jam pemberian oseltamivir I jumlah kasus berubah gejala demam cepat berkurang menjadi seperempat dari total kasus, gejala lesu, nyeri tenggorok, dan sesak nafas berkurang separuh kasus sedangkan batuk, pilek, muntah, dan diare tidak berubah. Setelah pemberian oseltamivir dosis VI gejala demam dan muntah paling cepat menghilang, diikuti oleh gejala sesak menghilang setelah pemberian oseltamivir dosis VII. Setelah pemberian oseltamivir dosis X masih ditemukan gejala batuk pada 6 kasus, gejala lesu, pilek, nyeri tenggorok,

Tabel 2. Perubahan klinis setelah pemberian oseltamivir

Gejala klinis	Saat masuk (n)	Jumlah kasus setelah 12 jam pemberian dosis oseltamivir										
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
Demam	16	4	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
Lesu	13	6	6	5	4	2	2	1	1	1	1	
Batuk	19	18	18	16	14	13	12	12	9	7	6	
Pilek	13	13	12	6	4	2	2	1	1	1	1	
Nyeri tenggorok	11	6	6	4	4	1	1	1	1	1	1	
Sesak nafas	4	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	
Muntah	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	
Diare	1	1	1	3	3	1	1	0	0	1	1	



Gambar 2. Perbaikan lima gejala klinis utama setelah terapi oseltamivir

serta diare masing-masing 1 kasus (Tabel 2).

Di antara gejala respiratorik batuk (19) tampak lebih dominan dibandingkan pilek (13), nyeri tenggorok (11), dan sesak nafas (4) kasus. Sesak nafas merupakan gejala yang paling cepat mereda, sebaliknya gejala batuk paling lambat mereda.

Gejala diare ditemukan pada 1 kasus pada saat masuk rawat inap, tetapi setelah pemberian oseltamivir dosis III bertambah menjadi 3 kasus yang kemudian sembuh setelah pemberian oseltamivir dosis VII dan VIII. Setelah 12 jam pemberian oseltamivir dosis IX sampai X terdapat 1 kasus lain dengan diare. Pada seluruh kasus dengan diare pada umumnya berlangsung ringan dengan frekuensi 2 sampai 4 kali sehari tanpa disertai dehidrasi dan lama sakit 1 sampai 3 hari.

Pembahasan

Virus p(H1N1) 2009 merupakan *strain* baru virus influenza H1N1 dari hasil *triple reassortment* virus influenza pada unggas, babi, dan manusia. Virus p(H1N1) 2009 mudah menular dari manusia ke manusia, sehingga menyebabkan pandemi influenza kedua dari virus influenza H1N1 (pandemi influenza H1N1 pertama terjadi pada tahun 1918).⁹ Menurut pengamatan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sejak April 2009 sampai Maret 2010 diperkirakan sekitar 43 – 88 juta orang di dunia terinfeksi virus p(H1N1)2009 dengan kematian sekitar 8720 – 18.050 orang.¹⁰ Laporan *WHO Regional Office for South-East Asia* kasus konfirmasi di Indonesia sampai 23 Juli 2010, 1.131 kasus dengan kematian 10 kasus (0,88%).¹¹

Temuan kami, angka kematian kasus konfirmasi p(H1N1) 2009 anak (0,79%) sebanding dengan angka kematian nasional kasus konfirmasi p(H1N1) 2009 (0,88%) maupun angka kematian global menurut WHO pada 30 Agustus 2009 (1%).¹² Risiko kematian relatif kecil namun kematian dapat terjadi sangat cepat pada p(H1N1) 2009,⁴ seperti dialami oleh kasus yang meninggal dalam pengamatan kami meninggal empat hari setelah awitan sakit.

Kasus konfirmasi p(H1N1) 2009 yang terjadi di Indonesia tersebar di duapuluh lima provinsi (total 33 provinsi), terbanyak warga negara Indonesia (94,1%) selebihnya warga negara Australia (1,7%) dan warga

negara lain. Rasio laki-laki dan perempuan sebanding, mayoritas kasus tidak terdapat riwayat bepergian keluar negeri.¹³ Hal serupa juga ditemukan pada penelitian kami. Hal tersebut memperkuat pernyataan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2009 bahwa penularan sudah terjadi di antara masyarakat.⁴ Lückner dkk,¹⁴ melaporkan median umur kasus konfirmasi p(H1N1) 2009 adalah 39 tahun (rentang umur 1 bulan – 94 tahun). Di Indonesia kasus termuda berumur 3 bulan dan tertua berumur 74 tahun, terbanyak berumur 11 sampai 25 tahun.¹³ Pada penelitian kami usia termuda berumur 1 tahun dan terbanyak pada kelompok umur 6 sampai 18 tahun.

Gejala klinis pada sebagian besar kasus p(H1N1) 2009 berlangsung ringan dan serupa dengan infeksi *seasonal influenza*.¹⁵ Gejala yang ditemui umumnya batuk dan demam sebagai gejala yang dominan,¹⁶ sesak nafas, pilek, dan nyeri tenggorok^{14,16} yang mereda dalam 4 sampai 6 hari.⁹ Keadaan serupa juga ditemukan pada penelitian kami, batuk dan demam menjadi keluhan dominan diikuti dengan lesu, pilek, dan nyeri tenggorok. Hanya sedikit kasus mengalami diare dan muntah. Berbeda dengan laporan Ko dkk¹⁶ keluhan muntah lebih banyak dialami (24,2%) daripada keluhan diare (4,3%). Selain itu infeksi virus p(H1N1) 2009 dapat menyebabkan sakit berat dengan gejala pneumonia dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS),¹⁷ serta komplikasi *viral pneumonia* lebih sering terjadi daripada pneumonia bakterial.¹⁸ Pasien yang memerlukan perawatan dan perburukan klinis progresif dapat dialami oleh pasien yang sebelumnya sehat maupun dengan riwayat penyakit dasar atau kronis.¹⁹ Hasegawa dkk²⁰ melaporkan komplikasi pneumonia infeksi virus p(H1N1) 2009 anak 41% terjadi pada anak yang sebelumnya sehat. Komplikasi lainnya berupa infeksi bakteri sekunder, gagal ginjal, miokarditis, dan perburukan penyakit dasar (asma dan penyakit kardiovaskular),¹⁹ asma merupakan faktor prediktor untuk perawatan di ICU pada kasus infeksi virus p(H1N1) 2009 anak.²¹

Kasus infeksi virus p(H1N1) 2009 dengan klinis berat, terutama pada anak <5 tahun, wanita hamil, dan yang mempunyai penyakit dasar sebelumnya.¹⁵ Kami menemukan tiga kasus dengan pneumonia, dua di antaranya berumur <5 tahun dan salah satunya mengalami ARDS. Satu kasus memiliki riwayat penyakit asma sebelumnya tetapi tidak mengalami perburukan klinis dan segera membaik, kasus lain

tidak menderita komplikasi yang serius. Menurut pengamatan Randall²² walaupun infeksi virus p(H1N1) 2009 dapat menyebabkan komplikasi serius tetapi pada anak infeksi virus p(H1N1) 2009 tidak lebih berat dari infeksi karena virus *seasonal influenza* dalam kebutuhan rawat inap maupun komplikasi pneumonia.

Pengamatan Ko dkk¹⁶ pada kasus infeksi p(H1N1) 2009 anak menunjukkan leukopenia (16,8%), leukositosis (11%), limfopenia (56,2%), trombositopenia (6,7%) dan trombositosis (4,1%). Kami tidak menemukan kasus dengan leukositosis atau trombositosis. Pada penelitian kami mayoritas kasus mengalami perjalanan sakit yang tidak berat, ditemukan gangguan metabolik (hiperglikemia) ringan, penurunan ringan fungsi hati serta hiperkalemia. Kasus yang meninggal pada awalnya diduga sebagai kasus *avian influenza (H5N1)*, dugaan demikian dapat dipahami karena sampai saat ini di Indonesia kasus baru *avian influenza (H5N1)* masih terus bertambah walaupun meningkat secara lambat.²³ Disamping itu perjalanan penyakit berlangsung progresif dan cepat memburuk dengan disfungsi multi organ yang sangat menyerupai kasus *avian influenza (H5N1)* anak.²⁴

Selama pandemi virus p(H1N1) 2009 pengobatan kausal yang dianjurkan adalah antivirus golongan *neuraminidase inhibitor* (oseltamivir dan zanamivir) yang berperan memblokir kerja protein virus influenza *neuraminidase*. Beberapa laporan langsung dan pengamatan para klinisi dari berbagai negara menunjukkan pengobatan dengan antivirus tersebut dapat mencegah infeksi p(H1N1) 2009 menjadi lebih berat atau kematian.^{15,25} Pada penelitian kami, kasus dengan awitan-oseltamivir I terlama (14 hari) menunjukkan perbaikan klinis, kondisi tersebut berbeda dengan pemberian oseltamivir pada kasus infeksi virus *influenza A (H5N1)* yang hanya bermanfaat serta memberikan peluang hidup yang lebih baik apabila diberikan sedini mungkin.²⁵ Sebagian besar kasus p(H1N1) 2009 sembuh tanpa mengalami komplikasi, serta manfaat oseltamivir terhadap perbaikan klinis paling cepat terlihat pada gejala demam dengan median lama demam 1,5 hari (rentang 1-4 hari),²⁶ hal serupa dapat ditemukan pada penelitian kami. Efek samping oseltamivir berupa *neuropsychiatric adverse events* (delirium, kejang, dan ensefalitis) dan ruam kulit²⁷ tidak ditemukan pada penelitian kami.

Kesimpulan

Pandemi virus influenza A baru (H1N1) 2009 di Indonesia juga dialami oleh anak dan berlangsung ringan. Gejala dominan demam dan batuk namun respon terhadap oseltamivir berbeda, gejala demam cepat mereda sebaliknya gejala batuk lebih lambat. Oseltamivir memberi manfaat dalam mencegah komplikasi berat dan kematian serta tetap bermanfaat pada kasus dengan jarak awitan sampai dosis pertama oseltamivir lebih dari dua hari.

Ucapan terima kasih

Terima kasih disampaikan kepada Prof. DR.dr. Sri Rezeki S.Hadinegoro Sp.A(K) yang telah menyempurnakan penulisan ini, kepada Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan RI, kepada pimpinan, teman sejawat dan seluruh staf di RS Penyakit Infeksi Prof.DR.Sulianti Saroso yang telah berpartisipasi dalam pelaksanaan penelitian kami.

Daftar pustaka

1. World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Diakses 14 April 2011. Didapat dari: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html.
2. SwaBerita.com. Kasus pertama virus H1N1 di Indonesia. Diakses 14 April 2011. Didapat dari: [www.swaberita.com / kasus-pertama-virus-h1n1-di-indonesia.html](http://www.swaberita.com/kasus-pertama-virus-h1n1-di-indonesia.html).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of antiviral medications for the management of influenza in children and adolescent for the 2009-2010 Season -- Pediatric Supplement for Health Care Providers. Diakses 14 April 2011. Didapat dari: http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations_pediatric_supplement.htm.
4. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Influenza A Baru (H1N1). Diakses 14 April 2011. Didapat dari: http://www.depkes.go.id/h1n1/download/diagnosis_dan_penatalaksana-naan_h1n1.pdf Departemen Kesehatan, Jakarta 2009. h.1-3
5. Alatas H, Karyomenggolo W, Musa D, Boediarso A, Oesman I. Desain Penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, Ismail S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto; 2002. h.79-95.

6. Departemen Kesehatan RI. Seputar penanggulangan pandemi flu baru H1N1. Diakses 14 April 2011. Didapat dari: www.depkes.go.id/h1n1/.
7. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Dalam: Sastroasmoro S, Ismail S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto;2002. h.67-77.
8. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson H. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke 16. Philadelphia: WB Saunders; 2000.h.2186-7.
9. Wikipedia. 2009 flu pandemic. Diakses 20 Juni 2011. Didapat dari: http://en.wikipedia.org/wiki/2009_flu_pandemic.
10. Centers for Disease Control and Prevention . Updated timeline of H1N1 2009 swine flu news. Diakses 20 Juni 2011. Didapat dari: http://www.medicinenet.com/swine_flu/page7.htm.
11. WHO. Regional Office for South-East Asia. Pandemic H1N1 2009-Indonesia. Diakses 20 Juni 2011. Didapat dari : http://www.searo.who.int/en/Section10/Section2562_15044.htm
12. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR)—Pandemic (H1N1) 2009. Diakses 20 Juni 2011. Didapat dari: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>.
13. Aditama TY. Situasi terkini influenza baru A H1N1 di Indonesia. Diakses 14 April 2011. Didapat dari: <http://www.penyakitmenular.info/userfiles/Situasi%20terkini%20H1N1%20di%20Indonesia.pdf>.
14. Lückler LM, Kherad O, Iten A. Clinical features and outcomes of hospitalised adults and children with the 2009 influenza A H1N1 infection at Geneva's University Hospital. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13177.
15. Reddy D. Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 Suppl 2: ii35–40.
16. Ko JH, Kim JH, Kang JH. Characteristics of Hospitalized Children with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1): A Multicenter Study in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27:408-15.
17. Louie JK, Acosta M, Winter K. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
18. WHO. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009—update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:305–8.
19. New human influenza A (H1N1) virus infections in Mexico and other affected countries: clinical observations. *Weekly Epidemiological Record* 2009;84:185–9.
20. Hasegawa M, Okada T, Sakata H. Pandemic (H1N1) 2009–associated Pneumonia in Children, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:278-82.
21. Morris SK, Parkin P, Science M. A retrospective cross-sectional study of risk factors and clinical spectrum of children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza as compared to influenza A. *BMJ Open* 2012;2:e000310.
22. *Randall T*. Swine flu found no more severe than seasonal virus. Diakses 30 Oktober 2011. Didapat dari: <http://www.bloomberg.com/news/2010-09-07/swine-flu-in-children-is-no-more-severe-than-seasonal-virus-study-finds.html>.
23. World Health Organization. Global Alert and Response. Avian influenza – situation in Indonesia – update. Diakses 20 Juni 2011. Didapat dari: http://www.who.int/csr/don/2012_05_02/en/index.html.
24. Murniati D, Giriputro S, Hadinegoro SR. Karakteristik klinis dan epidemiologis avian influenza A(H5N1) anak di Indonesia, tahun 2005-2007. *Sari Pediatri* 2011;12:347-58.
25. World Health Organization. Global Alert and Response. Antiviral drugs for pandemic (H1N1) 2009: definitions and use. Diakses 20 Juni 2011. Didapat dari: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/antivirals/definitions_use/en/index.html.
26. WHO. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:237–44.
27. L'Huillier AG, Lorenzini KI, Crisinel PA. ABCB1 polymorphisms and neuropsychiatric adverse events in oseltamivir-treated children during influenza H1N1/09 pandemia. *Pharmacogenomics* 2011;12:1493–501.