

## Understanding Human Infection with Avian Influenza A/H5n1 Virus in Indonesia

### Spesifikasi:

Ukuran : B5 (18 cm x 25 cm)  
Jml halaman : 197  
Warna : full color

### Tables of Contents:

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>CHAPTER 1</b>  | General Introduction   |
| <b>CHAPTER 2</b>  | Viral Factors Associated with the High Mortality Related to Human Infections with Clade 2.1 Influenza A/H5N1 Virus in Indonesia  |
| <b>CHAPTER 3</b>  | Genetic Diversity and Host Adaptation of Avian H5N1 Influenza Viruses During Human Infection                                     |
| <b>CHAPTER 4</b>  | Genetic and Antigenic Characterization of Influenza A/H5N1 Viruses Isolated from Patients in Indonesia, 2008-2015                |
| <b>CHAPTER 5</b>  | Detection of Neuraminidase Inhibitor-Resistant Influenza A(H1N1) Pdm09 Viruses Obtained from Influenza Surveillance in Indonesia |
| <b>CHAPTER 6</b>  | General Discussion   |
| <b>CHAPTER 7</b>  | Summary  |
| <b>CHAPTER 8</b>  | Nederlandse Samenvatting   |
| <b>CHAPTER 9</b>  | Ringkasan Bahasa Indonesia   |
| <b>CHAPTER 10</b> | Acknowledgments  |

### Sinopsis:

Wabah pada unggas yang disebabkan oleh virus flu burung (HPAI) A/H5N1 yang sangat patogen muncul kembali pada tahun 2003, kemudian meluas ke wilayah Asia, Eropa dan Afrika. Virus H5N1 pada unggas yang kemudian menginfeksi manusia dikaitkan dengan tingkat keparahan dan mortalitas yang tinggi. Indonesia adalah salah satu negara di mana virus HPAI A/H5N1 endemik pada unggas dan menyebabkan infeksi sporadis pada manusia, hal tersebut berpotensi menjadi ancaman pandemi yang berkelanjutan. Indonesia merupakan negara yang melaporkan kasus kematian tertinggi untuk infeksi HPAI A/H5N1 pada manusia. Penelitian yang dilakukan pada tesis ini merupakan upaya untuk menjelaskan tingginya angka kematian HPAI A/H5N1 di Indonesia, mengidentifikasi evolusi genetik selama terjadinya infeksi virus HPAI A/ H5N1 pada manusia yang berkaitan dengan proses adaptasi dan virulensi, serta manfaat efikasi antivirus dan vaksin.

Dalam **bab 2**, kami mengidentifikasi peran faktor virologi untuk menjelaskan tingginya angka kematian disebabkan oleh infeksi HPAI A/H5N1 manusia di Indonesia dengan analisa terperinci pada 180 pasien antara tahun 2005 dan 2017. Pengujian faktor virologi untuk mengukur viral load dan mutasi resistensi terhadap oseltamivir dan amantadine dilakukan pada spesimen saluran pernapasan atas, saluran pernafasan bawah, tinja, dan darah. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa tingkat *viral load* yang tinggi secara signifikan berkaitan dengan tingkat keparahan. Kandungan *viral load* RNA secara signifikan ditemukan lebih tinggi pada usap tenggorokan dibandingkan pada usap hidung. Keberadaan RNA virus dalam darah pada pasien H5N1 ditemukan lebih tinggi pada pasien di Indonesia dibandingkan dengan negara lain. Tingkat kematian pada pasien H5N1 di Indonesia secara signifikan berkorelasi dengan prevalensi mutasi resistensi amantadin. Dari segi pengobatan, pemberian antiviral oseltamivir yang diberikan lebih awal saat mulai terinfeksi secara signifikan meningkatkan angka kelangsungan hidup.

Dalam **bab 3**, dilakukan karakterisasi genetik dan antigenik virus H5N1 yang diisolasi dari 35 pasien di Indonesia antara tahun 2008 dan 2015. Dari seluruh genom virus H5N1, kami mengidentifikasi keberadaan penanda genetik yang berkaitan dengan virulensi dan adaptasi pada manusia, seperti perubahan pada situs pengikatan reseptor dan kompleks polimerase, serta resistensi antivirus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil isolat virus yang mempunyai substitusi PB2-E627K berkaitan dengan tingkat adaptasi dan virulensi pada manusia. Menariknya, substitusi ini umum terjadi pada kasus infeksi manusia dari *clade* Virus H5N1 lainnya.

Tidak ditemukan adanya penanda virulensi atau penanda adaptif virus flu burung atau mutasi resistensi antivirus pada gen Neuraminidase. Selanjutnya, analisis serologi dan kartografi dilakukan untuk melihat sifat antigenik yang berhubungan dengan vaksinasi unggas dan kemungkinan perlindungan oleh vaksin virus prapandemi terhadap virus yang beredar saat ini. Profil kartografi menunjukkan adanya dua kelompok antigenik yang berbeda, seperti yang sudah diamati sebelumnya pada isolat yang berasal dari unggas. Kedua kelompok antigenik ini tidak terkait dengan rentang waktu bersirkulasinya virus, hal ini menunjukkan koeksistensi dua varian antigenik yang mungkin memerlukan vaksin bivalen untuk perlindungan optimal.

Kami tidak menemukan adanya penanda genetik yang berkaitan dengan tingginya tingkat virulensi dan kematian kasus di Indonesia pada hasil penelitian **bab 3**, kemungkinan karena spesimen yang digunakan pada penelitian tersebut merupakan isolat virus hasil kultur. Karakteristik virus yang ditumbuhkan pada kultur sel jaringan atau telur tidak sepenuhnya menggambarkan proses terjadinya infeksi pada manusia. Oleh karena itu, kami memperdalam penelitian di **bab 4** dengan mengkarakterisasi keragaman genetik virus A/H5N1 selama proses infeksi secara rinci langsung pada spesimen klinis menggunakan metoda *Next Generation Sequencing*. Dalam penelitian ini, kami menemukan adanya peningkatan keragaman genetik selama proses infeksi serta diidentifikasi adanya varian asam amino yang sebelumnya tidak pernah dilaporkan. Beberapa varian meningkat secara proporsional dari waktu ke waktu dalam sampel serial pada pasien yang sama. Untuk menyelidiki lebih lanjut kemungkinan peran virulensi dan adaptasi, kami melakukan uji fungsional untuk mengukur aktivitas polimerase sebagai tolak ukur kemungkinan adanya peningkatan fungsi replikasi. Menariknya, kami berhasil mengidentifikasi adanya beberapa varian asam amino tunggal di ketiga sub unit polimerase (PB2, PB1, dan PA) yang secara substansial dapat meningkatkan aktivitas polimerase berkaitan dengan proses adaptasi dan penanda virulensi PB2-E627K yang sudah diakui secara luas.

Selain ancaman virus pandemi baru seperti virus flu burung, beban penyakit influenza di Indonesia dapat dipengaruhi oleh evolusi virus influenza musiman. Dalam **Bab 5**, kami mengidentifikasi apakah resistensi antivirus ditemukan pada pasien dengan gejala influenza atau infeksi saluran pernapasan akut yang parah. Untuk mempelajari ini, kami melakukan penapisan mutasi yang berkaitan dengan antivirus terhadap antiviral oseltamivir.