

REVIEW

Pneumonia pada Anak

AGNES SUPRATIWI RAHAYU

Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Cenderawasih, Jayapura

Diterima: tanggal 07 Januari 2011 - Disetujui: tanggal 10 Maret 2011

© 2011 Jurusan Biologi FMIPA Universitas Cenderawasih

ABSTRACT

Pneumonia is the leading cause of death among children worldwide. It causes more death than any other diseases, even AIDS and malaria. One of five children under the age of five died of pneumonia and over two million children around the world died of it each year. Pneumonia generally caused by infection, lungs become inflamed and congested, reducing oxygen exchange and leading to cough and breathlessness. In developed countries, deaths from pneumonia have been reduced by improvements in living conditions, air quality and nutrition. In the developing world today, many deaths from pneumonia are also preventable by immunization.

Key words: children, pneumonia, immunization.

PENDAHULUAN

Setiap tahun, 2 juta anak usia di bawah 5 tahun meninggal akibat pneumonia. Angka ini lebih besar dibandingkan angka kematian akibat malaria dan HIV/AIDS. Pneumonia merupakan penyakit akut yang ditandai adanya peradangan dan penumpukkan cairan serta leukosit di alveoli, dan gambaran konsolidasi paru pada foto ronsen dada. Hal ini dapat disebabkan oleh infeksi bakteri, virus ataupun parasit. Sebagian besar kasus pneumonia berat disebabkan oleh bakteri, terutama *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) dan *Haemophilus influenzae* (Williams *et al.*, 2002; WHO, 2006).

Pneumonia merupakan penyakit yang dapat terjadi pada semua umur. Menurut sejarah, pneumonia merupakan penyebab utama kematian di

Amerika dan negara-negara berkembang. Pada awal tahun 1900, diperkirakan 47 dari 1000 orang anak di bawah usia 5 tahun meninggal akibat pneumonia. Peningkatan standar kehidupan dan perbaikan nutrisi di Amerika pada beberapa dekade awal abad 20 telah menyebabkan adanya penurunan angka kematian akibat pneumonia, meskipun saat itu belum ditemukan antibiotik sebagai terapi. Pneumonia masih menjadi penyebab utama kematian anak di negara-negara miskin seperti di Asia dan Afrika. Di negara berkembang, 25% anak mengalami pneumonia klinis yang episodik setiap tahun selama 5 tahun pertama masa kehidupannya (Scott, *et al.*, 2008). Rata-rata setiap tahun 2-3% anak mengalami pneumonia berat dan membutuhkan perawatan di rumah sakit. Secara singkat dapat dikatakan bahwa di negara berkembang dari setiap 1.000 kelahiran hidup 12-20 orang anak diantaranya akan meninggal akibat pneumonia sebelum ulang tahunnya yang ke-5. Kematian akibat pneumonia juga dipengaruhi akibat malnutrisi dan kurangnya sarana pengobatan (Unicef, 2007).

*Alamat Korespondensi:

Fakultas Kedokteran Universitas Cenderawasih,
Jln. Raya Sentani, Abepura, Jayapura. Tlp: +62 967
587390, email: visusdoc@yahoo.com

DIAGNOSIS DAN ETIOLOGI PNEUMONIA

Secara konvensional, diagnosis pneumonia terdiri dari 2 (dua) bagian: *pertama*, menentukan gejala berdasarkan anamnesa, riwayat penyakit, pemeriksaan klinis dan ronsen dada; dan *kedua*, menentukan etiologi berdasarkan pemeriksaan mikrobiologi, serologi dan molekuler. Menurut WHO, diagnosis pneumonia klinis ditegakkan berdasarkan sensitivitas terhadap pemberian antibiotik dan pneumonia berat. Kondisi ini membutuhkan perawatan di rumah sakit, yang didiagnosis melalui retraksi dinding dada bagian bawah.

Penelitian tentang etiologi pneumonia di negara-negara berkembang bertujuan untuk membedakan prosedur penatalaksanaan secara empiris. Hasil pemeriksaan laboratorium tidak dapat menentukan etiologi pneumonia dalam waktu singkat dan hanya sedikit rumah sakit yang mempunyai sumber daya untuk melakukan pemeriksaan berdasarkan keluhan individual. Ada tiga permasalahan yang menjadi penyebabnya. *Pertama*, kesulitan untuk memperoleh spesimen dari saluran nafas bagian bawah. Umumnya, anak-anak tidak dapat mengeluarkan dahak (*sputum*) sehingga perlu dilakukan aspirasi paru (*lung aspirate*) untuk memastikan penyebab pneumonia. Namun, tindakan ini hanya dilakukan di beberapa tempat di negara berkembang karena aspirasi paru bersifat invasif. *Kedua*, banyak kuman patogen penyebab pneumonia membutuhkan media dan nutrisi khusus untuk pertumbuhan di laboratorium. *Ketiga*, belum ada standar baku prosedur pemeriksaan kuman patogen penyebab pneumonia (Scott & Hall, 1999).

Hasil isolasi bakteri dari darah penderita dengan tanda klinis infeksi paru sangat spesifik untuk pneumonia akibat bakteri, namun sensitivitasnya kurang dari 15%. Diagnosis konvensional pneumonia akibat virus berdasarkan kultur sel atau teknik imunofluoresen pun kurang sensitif. *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dapat membantu meningkatkan sensitivitas deteksi kuman patogen.

Tes diagnostik, yang efektif untuk digunakan oleh negara-negara berkembang, sebaiknya bersifat sederhana, bekerja cepat dan tidak mahal. Sebagai contoh, untuk orang dewasa, tes imunokromatografi sederhana mampu mendeteksi kandungan polisakarida bakteri dalam urin dan mempercepat penegakkan diagnosis (Dowell *et al.*, 2001; Murdoch, 2001).

Berbagai metode telah dilakukan untuk mengidentifikasi biomarker yang mampu membedakan pneumonia yang disebabkan oleh virus atau bakteri secara cepat, sehingga terapi yang tepat dapat segera diberikan. Kadar protein prokalsitonin dan *C-reactive protein* (CRP) dalam darah akan mengalami peningkatan dalam waktu singkat pada penderita pneumonia, tetapi dari beberapa penelitian tampak bahwa tingkat spesifisitas, sensitivitas dan nilai prediksinya masih bervariasi.

Di negara-negara industri, strain influenza selain H5N1 merupakan penyebab pneumonia dan infeksi saluran nafas bagian bawah yang menyerang anak-anak, dan sering kali membutuhkan perawatan di rumah sakit (Neuzil *et al.*, 2000). Namun, besarnya angka kesakitan dan kematian di negara-negara berkembang belum dapat dipastikan. Penelitian yang dilakukan di pemukiman padat penduduk di Thailand menunjukkan bahwa virus influenza terdeteksi pada 10% dari seluruh penderita yang mendapat perawatan di rumah sakit akibat pneumonia, dengan resiko tinggi pada kelompok bayi dan usia lebih dari 75 tahun (Katz *et al.*, 2007). Infeksi saluran nafas pada 26% penderita usia dewasa, yang juga menderita pneumonia, disebabkan oleh virus influenza. Meskipun bakteri dan virus dapat menjadi penyebab pneumonia secara independen, interaksi antara virus influenza dan *S. pneumoniae* dapat menyebabkan terjadinya eksaserbasi pneumonia berat. Secara spesifik, protein neuraminidase pada virus influenza membantu daya invasif *Pneumococcus* dengan cara melepaskan asam sialik dari reseptornya pada epitel saluran nafas. *Pneumococcus* akan berikatan pada reseptor tersebut dan meningkatkan kemampuannya menginvasi. Karena itu, pemberian vaksin

penumococcus sebagai upaya pencegahan komplikasi pneumococcus akibat infeksi virus dapat menurunkan angka kematian akibat pneumonia yang disebabkan oleh infeksi virus pada saluran pernafasan (Madhi & Klugman, 2004).

Penelitian yang dilakukan pada anak-anak di negara berkembang memberikan gambaran bahwa sekitar 50% pneumonia disebabkan oleh *H. influenzae* ataupun *S. Pneumoniae*. Namun, penyebab pneumonia terkadang sulit untuk diketahui. Sekitar 25-33% kasus pneumonia di seluruh dunia tidak dapat dipastikan penyebabnya meskipun telah diperiksa di laboratorium dengan peralatan yang lengkap dan memadai, sehingga para peneliti menduga adanya varian baru penyebab pneumonia. Dua varian yang dicurigai adalah *severe acute respiratory syndrome* (SARS) coronavirus (SARS-CoV) dan avian influenza H5N1. Kedua varian ini dapat menyebabkan pneumonia baik pada anak maupun dewasa (Templeton *et al.*, 2005).

Di negara-negara berkembang, pemberian vaksin atau imunisasi dipandang sebagai upaya yang penting untuk perlawanan terhadap kuman patogen dan pencegahan pneumonia. Pada daerah-daerah yang mempunyai keterbatasan untuk mendapatkan vaksin dan obat-obat anti virus, upaya untuk mengontrol atau membatasi penularan infeksi saluran nafas atau influenza dapat dilakukan dengan membatasi kontak langsung dengan penderita, penggunaan masker dan peningkatan kebersihan tangan dengan sering mencuci tangan. Upaya-upaya tersebut terbukti mampu membatasi penularan influenza dan infeksi saluran nafas akibat virus (Bell, 2006).

PATOFISIOLOGI DAN IMUNITAS PADA PNEUMONIA

Patofisiologi pneumonia dan pengaturan sistem imun sebagai respon peradangan akibat infeksi saluran nafas masih belum dapat dipahami dengan baik. Namun beberapa faktor penyebab infeksi berat ataupun kematian telah dapat diidentifikasi. Penatalaksanaan kondisi hipoksia dan pemberian suplemen *zinc* terbukti mampu

memperbaiki kondisi, namun penelitian mengenai pembatasan peradangan diharapkan mampu meningkatkan perbaikan yang ada.

Pneumonia berat pada anak ditandai dengan adanya gangguan pada saluran nafas, termasuk retraksi dinding dada bagian bawah dan hipoksia. Pada anak usia di bawah 5 tahun, retraksi dinding dada bagian bawah terjadi karena mereka mempunyai tulang sternum yang lunak, tulang iga masih horisontal dan perkembangan otot sela iga yang belum sempurna. Di saat mereka berusaha meningkatkan tekanan negatif untuk mengembangkan paru maka dinding dada bagian bawah akan tampak kolaps akibat adanya konsolidasi dan obstruksi saluran nafas bagian bawah. Perubahan diameter jalan nafas akibat adanya inflamasi akan menurunkan aliran udara yang masuk. Diduga, hipoksia merupakan akibat dari gangguan primer proses pernafasan atau perfusi. Apabila tidak segera ditangani, hipoksia dan asidosis akan menyebabkan gagal nafas dan kematian (Lloyd-Smith *et al.*, 2005).

WHO merekomendasikan pemberian oksigen (O₂) pada semua anak yang memberikan gambaran klinis seperti: hipoksia sedang, sianosis, tidak mampu menelan makan atau irama pernafasan lebih dari 60 kali per menit. Namun, pelaksanaannya di negara-negara berkembang tidak seperti yang diharapkan, kemungkinan akibat kurang tersedia sarana O₂, kurangnya data mengenai besarnya dana dengan manfaat yang diperoleh dan mengabaikan hipoksemia yang tampak (L'Her *et al.*, 2006).

SUPLEMEN VITAMIN A DAN ZINC

Suatu penelitian observasional menunjukkan bahwa anak yang menderita defisiensi vitamin A mempunyai resiko 2 kali lebih besar untuk mengalami infeksi saluran nafas dan kematian akibat pneumonia. Meskipun pemberian suplemen vitamin A mampu menurunkan mortalitas pada anak usia kurang dari 2 tahun yang menderita infeksi virus campak, pemberiannya tidak memberikan banyak manfaat dalam upaya pencegahan dan pengobatan pneumonia (Brown

& Roberts, 2004). Penelitian mengenai pneumonia dan defisiensi vitamin A, kemungkinan dipengaruhi oleh adanya *confounding factor* yaitu defisiensi zinc yang terjadi pada populasi yang sama sehingga meningkatkan resiko terjadinya infeksi pernafasan. Memang, pemberian suplemen zinc mampu menurunkan insidensi pneumonia sampai dengan 40% dan menurunkan lama perawatan di rumah sakit sebanyak 25%. Terlebih lagi, mampu menurunkan angka mortalitas anak usia kurang dari 2 tahun, yang terutama disebabkan oleh pneumonia, dan penurunan mortalitas juga terjadi pada anak kelompok umur lebih dari 5 tahun (Brooks *et al.*, 2004; Brooks *et al.*, 2005).

Bagaimana mekanisme pemberian zinc mampu menurunkan insidensi dan derajat penyakit pneumonia masih belum dipahami, namun bukti yang ada menyatakan bahwa hal ini terjadi melalui fase akut respon imun terhadap infeksi. Fase akut respon imun pada infeksi pernafasan melibatkan peran makrofag, limfosit, sel NK, *antibody-dependent toxicity*. Penurunan kadar zinc pada waktu infeksi berhubungan langsung dengan peradangan paru, dan defisiensi zinc merangsang terjadinya peradangan jalan nafas dan kerusakan seluler (Truong-Tan *et al.*, 2002).

Pada penelitian mengenai pneumonia, imunitas yang didapat (*acquired immunity*) banyak dibahas peranannya dalam pencegahan pneumonia berat, sedangkan imunitas alami kurang mendapat perhatian. Penelitian pada hewan coba mengindikasikan bahwa *Toll-like receptor* (TLR) berperan penting pada imunitas yang didapat untuk melawan bakteri dan virus, merangsang *cytokine-mediated inflammation*. Sitokin dan kemo-kin, termasuk TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-8, *makrophage inflammatory protein-1a*, dan eotaksin, merangsang terjadinya inflamasi. Sitokin anti inflamasi, misalnya IL-10, akan menurunkan inflamasi. Adanya ketidak-seimbangan antara proses inflamasi dan ketersediaan anti inflamasi akan menyebabkan terjadinya obstruksi saluran nafas bagian bawah dan kerusakan seluler, seringkali juga memfasilitasi pertumbuhan bakteri (Renckens *et al.*, 2006).

PENCEGAHAN PNEUMONIA MELALUI VAKSINASI

Lapisan polisakarida pada kapsul Hib dan pneumococcus merupakan target dari imunitas humoral yang matang dan merangsang respon *T cell-independent*. Anak-anak mampu memberikan respon yang optimal pada pemberian antigen ini setelah tahun pertama kehidupannya, yaitu pada waktu sistem imun mereka telah matur. Vaksin konjugat polisakarida-protein untuk mencegah penyakit yang disebabkan oleh Hib dan tujuh serotipe pneumococcus telah mempunyai lisensi di negara-negara maju sejak tahun 1990-an dan terbukti mampu mengeliminasi penyakit-penyakit yang disebabkan oleh serotipe pneumococcus pada populasi yang mendapatkan imunisasi. Penelitian awal tentang penggunaan vaksin Hib di negara-negara berkembang juga memberikan gambaran efektivitas vaksin tersebut. Penggunaan vaksin konjugat ini juga mampu memberikan informasi yang lebih terinci tentang epidemiologi pneumonia. Misalnya, di Gambia, dari hasil kultur darah dan sputum penderita pneumonia tampak bahwa Hib merupakan penyebab 7% kasus pneumonia. Penelitian lain, dengan metode *randomized controlled trial*, yang meneliti tentang efikasi vaksin konjugat Hib dengan kasus pneumonia yang positif secara radiologis menemukan bahwa 20% kasus pneumonia ini disebabkan oleh Hib. Masih di Gambia, penelitian selanjutnya dengan menggunakan *9-valent pneumococcal conjugate vaccine* (PCV), disebut demikian karena vaksin tersebut mengandung kapsul antigen dari sembilan serotipe pneumococcus, menemukan bahwa 37% kasus pneumonia yang positif secara radiologis disebabkan oleh sembilan serotipe pneumococcus ini dan lebih dari 50% kasus pneumonia yang positif secara radiologis disebabkan oleh Hib dan sembilan serotipe pneumococcus (Adegbola *et al.*, 2005).

PVC melindungi anak-anak yang telah mendapat imunisasi dengan cara meningkatkan aktivitas IgG dalam darah, serta menurunkan angka kejadian infeksi nasofaring yang disebabkan oleh golongan serotipe pneumococcus yang terkandung dalam vaksin tersebut. Diduga, IgG

melindungi permukaan mukosa pada nasofaring. Sebagian besar serotipe pneumococcus lain, yang tidak termasuk dalam kelompok serotipe pneumococcus dalam PVC, bersifat kurang invasif namun tetap dapat menjadi penyebab pneumonia (Jodar *et al.*, 2003).

Suatu upaya alternatif untuk mencegah infeksi pneumococcal pneumonia pada bayi adalah dengan memberikan imunisasi pada ibu dan meningkatkan kadar antibodi spesifik pneumococcal yang ditransmisikan ke tubuh bayi melalui plasenta maupun air susu ibu (ASI). Dari penelitian yang dilakukan di Papua New Guinea terhadap bayi-bayi yang dilahirkan oleh ibu yang telah diberikan vaksin *14-valent* pneumococcal polisakarida menemukan bahwa kasus pneumonia pada anak-anak dari kelompok ibu yang mendapat vaksinasi saat anaknya berusia antara 1-17 bulan, serta memberikan ASI kepada anaknya, lebih rendah dibandingkan kasus pneumonia pada anak-anak dari ibu di kelompok kontrol. Telah banyak penelitian yang mengkonfirmasi keamanan pemberian vaksin pneumococcal polisakarida selama masa kehamilan dan membuktikan adanya peningkatan kadar antibodi dalam darah bayi dan ASI.

RSV (*respiratory syncytial virus*) merupakan pneumonia yang paling sulit pengembangannya. RSV menyebabkan bronkiolitis yang melanjut sebagai pneumonia derajat berat pada bayi, terutama pada bayi usia kurang dari 3 bulan. Di Gambia, RSV ditemukan pada 25% yang dirawat di rumah sakit karena infeksi saluran nafas bagian bawah. Di beberapa negara berkembang, insiden pneumonia berat yang disebabkan oleh RSV adalah 5-10 kasus per 1000 anak yang berusia kurang dari 5 tahun. Sehingga vaksin RSV yang efektif sangat dibutuhkan untuk mengurangi pneumonia pada masa anak-anak (Nokes *et al.*, 2007; Weber *et al.*, 2002).

Sayangnya, penelitian awal tentang pengembangan vaksin RSV memberikan hasil tidak seperti yang diharapkan. Suatu vaksin yang mengandung RSV inaktif-formalin yang diberikan pada anak-anak di tahun 1960-an tidak hanya gagal dalam perlindungan terhadap infeksi pneumonia, tetapi juga meningkatkan frekuensi

dan derajat pneumonia setelah infeksi ringan. Suatu penelitian menemukan bahwa hampir 80% anak yang mendapat imunisasi RSV harus mendapat perawatan di rumah sakit akibat infeksi saluran nafas bagian bawah dibandingkan dengan, hanya 5% pada kelompok kontrol. Lagipula, imunitas yang dihasilkan setelah infeksi RSV berakhir tidak mampu mencegah reinfeksi, meskipun memang mampu menurunkan derajat penyakit dan perpindahan lokasi infeksi, yang semula pada saluran nafas bagian bawah ke saluran nafas bagian atas. Imunitas, baik humoral maupun *cell mediated* pada berbagai tahapan infeksi, akan menetralkan antibodi spesifik untuk melindungi glikoprotein F dan G dalam upaya melawan infeksi. Masuknya RSV ke dalam tubuh akan merangsang respon sel Th CD₄ bersama dengan sel Th1 *proinflammatory* (yang menghasilkan IFN- γ) dan sel Th2 *antiinflammatory* (yang menghasilkan IL-10). Suatu hipotesis yang menjelaskan tentang terjadinya peningkatan kasus pneumonia, setelah pemberian vaksinasi yang mengandung RSV yang dilemahkan dan formalin, menjelaskan bahwa vaksin tersebut mempengaruhi sistem imun untuk menghasilkan respon Th2 secara berlebihan setelah terpapar virus. Idealnya, vaksin untuk melawan infeksi RSV dapat menimbulkan respon Th1 dan Th2 secara seimbang (van Drunen *et al.*, 2007).

Penatalaksanaan kasus pneumonia yang efektif adalah dengan pemberian terapi antibiotik yang lebih kuat dan terapi suportif sesuai kebutuhan, terutama pemberian oksigen pada kasus-kasus pneumonia berat. WHO telah mempublikasi tentang penatalaksanaan pneumonia pada tempat-tempat layanan kesehatan paling depan. Penatalaksanaan awal adalah dengan pemberian antibiotik, cotrimoxazole atau amoxicillin. Bila ditemukan penderita dengan retraksi dinding dada bagian bawah atau ada tanda-tanda infeksi berat, seperti kejang atau tidak mampu minum, segera dirujuk ke rumah sakit terdekat.

Sejak tahun 1992, penatalaksanaan pneumonia pada anak telah masuk dalam standar yang dikembangkan oleh WHO mengenai Manajemen Terpadu Balita Sakit (MTBS). Saat ini, MTBS telah menjadi standar penatalaksanaan balita sakit di

banyak negara berkembang. Dengan pelatihan MTBS, tenaga-tenaga kesehatan pada lini terdepan (puskesmas dan posyandu) diberi pengenalan dan peningkatan kewaspadaan terhadap kasus-kasus pneumonia berat, yang harus segera dikirim ke rumah sakit untuk mendapatkan perawatan yang memadai.

Dampak dari adanya resistensi antibiotika dalam penatalaksanaan pneumonia masih belum jelas. Resistensi terhadap Cotrimoxazole pada strain *S. pneumonia* dan *H. influenzae* sangat bervariasi, namun umumnya sangat tinggi terutama di daerah Afrika Selatan, dimana anak-anak dan dewasa yang terinfeksi HIV juga mendapat terapi Cotrimoxazole jangka panjang untuk mencegah pneumonia yang disebabkan oleh *Pneumocystis jirovecii*. Meskipun banyak penelitian tidak dapat membuktikan adanya hubungan antara resistensi Cotrimoxazole dengan kegagalannya dalam penatalaksanaan pneumonia, Amoxicillin merupakan pilihan pertama dalam penatalaksanaan pneumonia, saat ini, karena banyak kasus pneumonia berat yang mengalami perbaikan setelah pemberian Amoxicillin (Buie *et al.*, 2004).

Namun, resistensi Penicillin, yang juga mempengaruhi resistensi Amoxicillin, juga makin meluas pada beberapa strain *S. pneumoniae*. Beberapa penelitian di Asia dan Afrika diketahui bahwa resistensi terjadi pada 50% strain, 147. Proporsi jumlah anak dengan pneumonia yang disebabkan oleh resistensi strain *S. pneumoniae* cenderung menurun setelah pemberian vaksin PVC. Pada penelitian tentang infeksi telinga tengah, ditemukan bahwa Amoxicillin sangat efektif pada sebagian besar kasus yang disebabkan oleh *penicillin-resistant pneumococci*, meskipun angka rata-rata kegagalan biologis (yang ditandai infeksi persisten setelah pemberian antibiotik) lebih tinggi dibandingkan *penicillin-sensitive isolates*. Amoxicillin merupakan pilihan pertama dalam penatalaksanaan pneumonia, meskipun untuk itu dibutuhkan dosis yang tinggi (Messina *et al.*, 2007).

Tingginya mortalitas akibat pneumonia telah dapat diturunkan melalui manajemen kasus pneumonia pada MTBS, yakni dengan meng-

identifikasi kasus pneumonia berat untuk segera dikirim ke rumah sakit. Namun, kualitas pelayanan untuk penderita rawat inap di rumah sakit masih bervariasi, terutama dalam penyediaan oksigen dan antibiotik serta adanya infeksi nosokomial yang tinggi, sehingga memperburuk kondisi penderita, terutama pada rumah sakit yang ada di negara-negara miskin (Nolan *et al.*, 2001).

KESIMPULAN

Pneumonia merupakan penyakit menular yang masih dapat disembuhkan, tetapi angka kegagalannya masih tinggi di negara-negara berkembang. Hal ini disebabkan karena keterlambatan penanganan dan kurangnya ketersediaan sumber daya yang dibutuhkan dalam penanganan pneumonia. Pemberian imunisasi PVC dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat pneumonia.

DAFTAR PUSTAKA

- Adegbola, R.A, O. Secka, G. Lahai, N. Lloyd-Evans, A. Njie, S. Usen, C. Oluwalana, S. Obaro, M. Weber, T. Corrah, K. Mulholland, K. McAdam, B. Greenwood, P.J.M. Milligan. 2005. Elimination of *Haemophylus influenzae* type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with Hib conjugate vaccine: A prospective study. *The Lancet*. 366: 144-150.
- Bell DM. 2006. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis* 12: 81-87.
- Brooks W.A., M. Yunus, M. Santosham, M.A Wahed, K. Nahar, S. Yeasmin, R. E. Black. 2004. Zinc for severe pneumonia in very young children. *The Lancet*. 363: 1683-1688.
- Brooks WA, M. Yunus, M. Santosham, M.A Wahed, K. Nahar, S. Yeasmin, R. E. Black. 2005 Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomized controlled trial. *The Lancet*. 366: 999-1004.
- Brown, N. and C. Roberts. 2004. Vitamin A for acute respiratory infection in developing countries: a meta-analysis. *Acta Paediatr*. 93: 1437-1442.
- Buie, K.A., K.P. Klugman, A. von Gottberg, O. Perovic, A. Karstaedt, H.H. Crewe-Brown, S. A. Madhi and C.

- Feldman. 2004. Gender as a risk factor for both antibiotic resistance and infection with pediatric serogroups/serotypes, in HIV-infected and-uninfected adults with pneumococcal bacteremia. *J. Infect Dis.* 189: 1996-2000.
- Dowell, S.F., R. L. Garman, G. Liu, O.S. Levine, and Y.-H. Yang. 2001. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 32:824-825.
- Jodar, L., J. Butler, G. Carlone, R. Dagan, D. Goldblatt, H. Käyhty, K. Klugman, B. Plikaytis, G. Siber, R. Kohberger, I. Chang, and T. Cherian. 2003. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine.* 21: 3265-32772.
- Katz, M.A., P. Tharmaphornpilas, S. Chantra, S.F. Dowell, T. Uyeki, S. Lindstrom, A. Balish, T.C. Peret, M. Chittaganpitch, J.M. Simmerman, and S.J. Olsen. 2007. Who gets hospitalized for influenza pneumonia in Thailand? Implications for vaccine policy. *Vaccine.* 25: 3827-3833.
- L'Her, P., P.S. Foster, A.M. Koskinen, and P. Coyle. 2006. The problema of oxigen in developing countries. *Med Trop.* 66:631-638.
- Lloyd-Smith, J.O., S.J. Schreiber, P.E. Kopp. and W.M. Getz. 2005. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature.* 438: 355-359.
- Madhi, S.A. and K.P Klugman. 2004. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med.* 10: 811-813.
- Messina, A.F., K. Katz-Gaynor, T. Barton, N. Ahmad, Naveed F. Ghaffar, D. Rasko, G. McCracken. 2007. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis.* 26:461-467.
- Murdoch, D.R. 2001. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol.* 39: 3495-3498.
- Neuzil, K.M., B.G. Mellen, P.F. Wright, E. F. Mitchel, and M. R. Griffin. 2000. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N. Engl J. Med.* 342: 225-231.
- Nokes, D.J., E. A. Okiro, M. Ngama, R. Ochola, L.J. White, P.D. Scott, M. English, P. A. Cane and G.F. Medley. 2007. Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection and disease in infants and young children studied from birth in Kilifi District, Kenya. *Clin Infect Dis.* 46: 50-57.
- Nolan, T., P. Angos, A.J.L.A. Cunha, L. Muhe, S. Qazi, E.A.F. Simoes, G. Tamburlini, M. Weber, and N.F. Pierce. 2006. Quality of hospital care for seriously ill children in less-developed countries. *The Lancet.* 357: 106-110.
- Renckens, R., J.J.T.H. Roelofs, S. Knapp, A.F. de Vos, S. Florquin and T. van der Poll. 2006. The acute-phase response and serum amyloid A inhibit the inflammatory response to *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J Infect Dis.* 193: 187-195.
- Scott, J.A., and A.J. Hall. 1999. The value and complications of percutaneous transthoracic lung aspiration for for the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Chest.* 116: 1716-1732.
- Scott, J.A.G., W. A. Brooks, J.S. M. Peiris, D. Holtzman, and E. K. Mulhollan. 2008. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest.* 118: 1291-1300.
- Templeton, K.E, S. A. Scheltinga, W.C.J.F.M. van den Eeden, W. A. Graffelman, P.J. van den Broek, and E.C.J. Claas. 2005. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis.* 41: 345-351.
- Truong-Tran, A.Q., R.E. Ruffin, P.S. Foster, A.M. Koskinen, P. Coyle, J.C. Philcox, A.M. Rofe, and P.D. Zalewski. 2002. Altered zinc homeostasis and caspase-3 activity in murine allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 27: 286-296.
- UNICEF. 2007. *State of the World's Children.* United Nations Children's Fund. New York.
- van Drunen Littel-van den Hurk S, Mapletoft JW, Arsic N, Kovacs-Nolan J. 2007. Immunopathology of RSV infection: prospects for developing vaccines without this complication. *Rev Med Virol.* 17(1): 5-34.
- Weber, M. W., P. Milligan, M. Sanneh, A. Awemoyi, R. Dakour, G. Schneider, A. Palmer, M. Jallow, A. Oparaogou, H. Whittle, E. K. Mulholland, and B. M. Greenwood. 2002. An epidemiological study of RSV infection in the Gambia. *Bull. W.H.O.* 80: 562-568.
- WHO. 2006. *Pneumonia: The forgotten killer of children.* New York.
- Williams, B. G., E. Gouws., C. Boschi-Pinto, J. Bryce, and C. Dye. 2002. Estimates world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis.* 2: 25-32.