

Status Terkini Hand Foot and Mounth Disease

Nadhila Faradhiba Siregar

Rumah Sakit Marina Permata, Batulicin, Kalimantan Selatan

ABSTRAK

Kata Kunci:

Hand-Foot-and-Mouth Disease, Epidemiologi, Respon imun, Terapi

Hand-Foot-and-Mouth Disease (HFMD) adalah penyakit virus yang umumnya menyerang anak-anak di bawah usia 5 tahun, dengan karakteristik manifestasi khas seperti herpes mulut dan ruam pada tangan dan kaki. Gejala-gejala ini biasanya sembuh secara spontan dalam beberapa hari tanpa komplikasi. Berbagai penelitian, termasuk epidemiologi, penelitian pada hewan, dan in vitro, menunjukkan bahwa penyakit ini mungkin berhubungan dengan penyakit neurologis yang berpotensi menjadi komplikasi yang fatal. Artikel ini menjelaskan karakteristik klinis, epidemiologis, patologis, dan etiologi sangat berbeda dari penelitian sebelumnya. HFMD sering dikaitkan dengan komplikasi yang parah pada system kardiopulmoner, serta gejala sisa neurologis parah yang dapat diamati selama masa tindak lanjut. Pada saat ini, tidak ada intervensi farmasi khusus untuk HFMD. Vaksin Enterovirus A71 (EV-A71) yang tidak aktif yang telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan China telah terbukti memberikan perlindungan tingkat tinggi terhadap HFMD terkait EV-A71. Enterovirus sangat menular dan khususnya memiliki predileksi pada sistem saraf pada anak-anak yang berkontribusi terhadap wabah yang sedang berlangsung.

Korespondensi: nadhila.faradhiba95@gmail.com (Nadhila Faradhiba Siregar)

ABSTRACT

Keywords:

Hand-foot-and-mouth disease, Epidemiology, immune response, Treatment

Hand-Foot-and-Mouth Disease (HFMD) is a viral disease that generally attacks children under 5 years of age, with typical manifestations such as oral herpes and rashes on the hands and feet. These symptoms usually resolve spontaneously within a few days without complications. Various studies, including epidemiological, animal, and in vitro studies, suggest that this disease may be associated with neurological diseases that have potentially fatal complications. This article describes clinical, epidemiological, pathological, and etiological characteristics very different from previous studies. HFMD is often associated with severe complications in the cardiopulmonary system, as well as severe neurological sequelae that can be observed during follow-up. At this time, there are no specific pharmaceutical interventions for HFMD. The inactivated Enterovirus A71 (EV-A71) vaccine approved by the China Food and Drug Administration (CFDA) has been shown to provide high levels of protection against EV-A71-associated HFMD. Enteroviruses are highly contagious and particularly have a predilection for the nervous system in children contributing to the outbreak

PENDAHULUAN

Pada awal tahun 1957, gejala khas demam, ruam vesikular pada tangan dan kaki yang disebabkan oleh Coxsackievirus (CV), terutama CVA16, pertama kali dilaporkan di Toronto.¹ Pada tahun 1959, "Hand-Foot-And Mouth-Disease (HFMD)" awalnya digunakan untuk memberi nama suatu penyakit dengan gejala seperti demam, ruam vesikular pada tangan dan kaki.² HFMD pada dasarnya disebabkan oleh infeksi dua virus RNA dari genus Enterovirus dari keluarga Picornaviridae: Coxsackie A16 (CVA16) dan enterovirus 71 (EV71).³ Banyak enterovirus yang berbeda menyebabkan berbagai penyakit, termasuk HFMD dan herpangina, gastroenteritis, poliomyelitis, meningitis, paralisis flaksid akut, miokarditis, dan pankreatitis.⁴ Penyakit ini umumnya ringan dan berlangsung kurang dari seminggu pada sebagian besar kasus, ditandai dengan demam, ruam seperti lepuh pada tangan dan kaki, dan sariawan yang disebabkan oleh pecahnya lepuh di mulut.² Namun, cukup banyak pasien yang mengalami komplikasi neurologis atau kardiopulmoner yang fatal. Selain itu, gejala sisa neurologis yang parah dapat terjadi

pada pasien yang sudah sembuh.⁵ Oleh karena itu, HFMD telah menjadi perhatian besar bagi kesehatan masyarakat di kawasan Asia-Pasifik dan sekitarnya. Penemuan flu tomat, penyakit mirip HFMD yang disebabkan oleh enterovirus, di India telah membawa perhatian baru terhadap wabah HFMD.⁶

ETIOLOGI

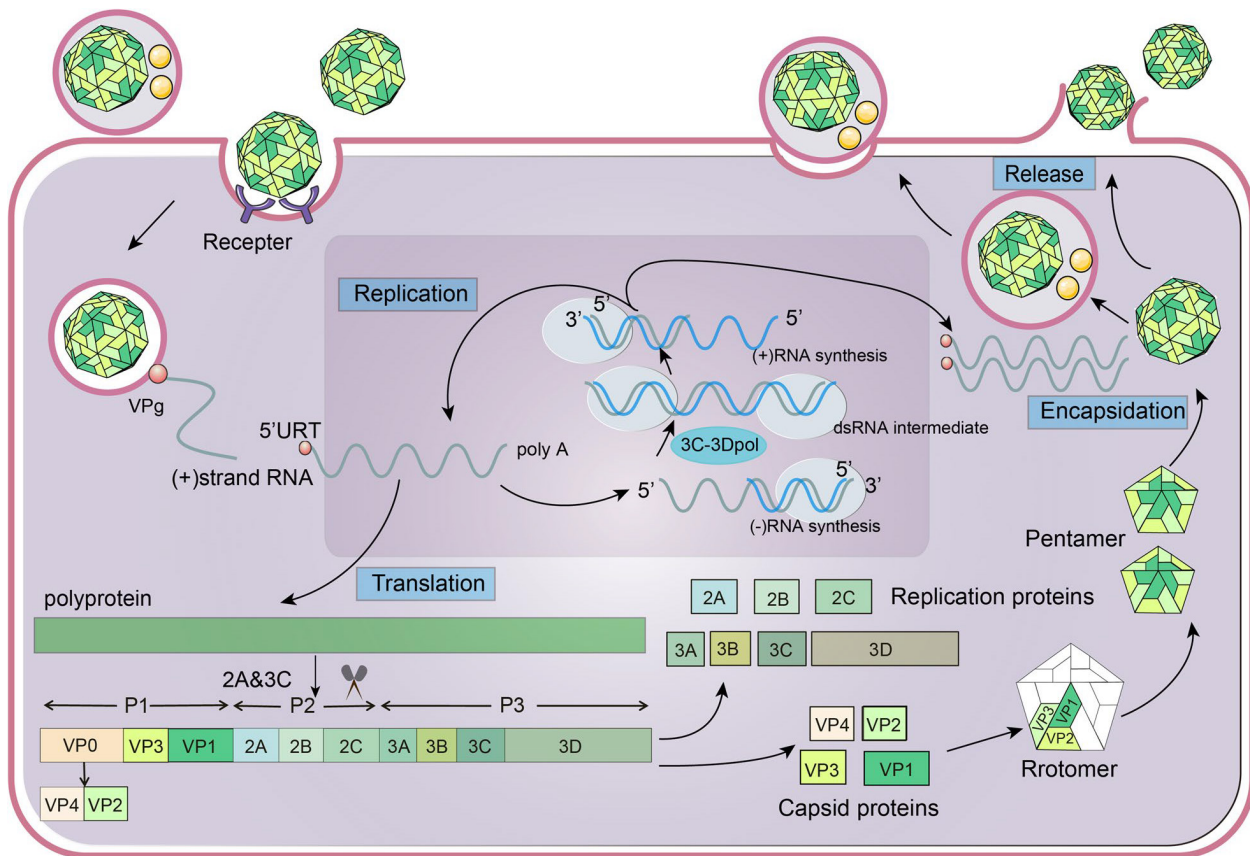
HFMD disebabkan oleh Human enterovirus (EVs) yang merupakan anggota genus Enterovirus dari keluarga Picornaviridae.⁷ EV pada awalnya diklasifikasikan menjadi Poliovirus (PV), Echo, CV-A dan B, dan EV yang sedang berkembang. Sejak tahun 1999, EV telah dibagi menjadi empat kategori Enterovirus A, B, C, dan D, berdasarkan karakteristik molekuler, biologis, dan genetiknya. Saat ini, lebih dari 100 EV telah dilaporkan di seluruh dunia.⁷ Tabel 1 mencantumkan berbagai patogen yang terkait dengan wabah HFMD.⁸ Di masa lalu, EV-A71 dan CVA16 merupakan penyebab HFMD yang paling sering dilaporkan sebelum tahun 2005. Saat ini, EV lain seperti CVA6 dan CVA10 bertanggung jawab atas sebagian besar kasus dan wabah HFMD.⁹

Table 1 EVs associated with HFMD

Species	Associated Enterovirus serotypes
EV-A	CVA2, CVA4, CVA5, CVA6, CVA7, CVA8, CVA10, CVA12, CVA13, CVA16 EV-A69, EV-A71
EV-B	CVA9, CVB1, CVB2, CVB3, CVB4, CV-B5 E-3, E-4, E-5, E-6, E-7, E-9, E-11, E-14, E15, E16, E-18, E-19, E-21, E-30, EV-B84
EV-C	CVA1, CVA19, CVA21, CVA22, CVA24, EV-C99]

Partikel virus EVs adalah ikosahedron simetris yang terdiri dari 60 subunit protein mantel dan genom RNA beruntai tunggal (7,5 kb) dengan polaritas positif.¹⁰ Kerangka pembacaan terbuka

(ORF) dari genom virus mengkodekan 2.194 asam amino, dan 3' wilayah UTR yang tidak diterjemahkan (3'UTR) diikuti oleh ekor poli-A dengan panjang yang bervariasi. Protein yang dikodekan oleh genom virus terutama mencakup tiga wilayah: P1, P2, dan P3, dimana P1 mengkode empat protein struktural, VP1-VP4, dan P2 dan P3 mengkodekan tujuh protein non-struktural, 2A-2C dan 3A-3D, masing-masing. VP1-VP4 selanjutnya terlibat dalam perakitan virion kapsid. Meskipun VP1, VP2 dan VP3 tersusun di sisi luar kapsid, VP1 adalah situs pengikatan antigen utama. Dengan demikian, VP1 adalah kandidat yang



Gambar 1. Siklus hidup Enterovirus. Enterovirus (EVs) memasuki sel inang dengan mengikat reseptor atau melalui endositosis yang dimediasi eksosom dan melepaskan RNA untai positif. RNA mengalami transkripsi dan translasi setelah terikat secara kovalen dengan protein virus VPg (3B). Poliprotein yang diterjemahkan dihidrolisis oleh berbagai protease menjadi 10 protein utama yang terpisah, termasuk VP0, VP1, VP3, 2A-C, 3A-D, di mana VP0 kemudian dihidrolisis menjadi VP2 dan VP4. VP1-4 ditugaskan untuk berpartisipasi dalam perakitan lapisan protein virus, sedangkan 2A-C, 3A-D diarahkan untuk berpartisipasi dalam replikasi materi genetik virus. Terakhir, RNA dan selubung virus dirakit dan diproses menjadi virus matang, yang kemudian dikemas bersama dengan pengurai organel inang dalam vesikel dan dikeluarkan ke luar sel, atau langsung dilepaskan melalui eksositosis.

cocok untuk serotipe utama dan pengembangan vaksin dan telah banyak digunakan sebagai gen target untuk penelitian molekuler EV. Selain itu, karakteristik fisika-kimia EV termasuk ketahanan terhadap pelarut organik seperti eter dan kloroform dan kondisi suhu rendah, dan kepekaan terhadap suhu tinggi, disinfektan terklorinasi, formaldehida dan ultraviolet dll.¹⁰

KARAKTERISTIK EPIDEMIOLOGI

Gambaran Klinis

Kriteria diagnosis HFMD berdasarkan pada anamnesis, gejala klinis, dan pemeriksaan penunjang untuk mengetahui penyebab atau adanya penyakit.¹¹ Masa inkubasi HFMD sebagian besar adalah 2–10 hari, dengan rata-rata 3–5 hari. Perkembangan HFMD dibagi menjadi 5 tahap (ruam, disfungsi neurologis, gagal jantung paru tahap awal, gagal jantung paru, pemulihan), dan sebagian besar kasus umumnya hanya mengalami tahap pertama dan pulih dalam waktu seminggu.¹⁸ Secara klinis, sebagian besar kasus mengalami demam disertai ruam pada tangan, kaki, mulut, dan bokong.¹¹ Pencegahan pada pasien dengan HFMD berat bergantung pada identifikasi tanda bahaya perkembangan penyakit secara tepat waktu dan akurat.¹² Berikut 7 indikator yang dianggap sebagai faktor risiko keparahan HFMD^{11,12}: (1) demam tinggi; (2) keterlibatan sistem saraf; (3) kecepatan dan ritme pernapasan tidak normal; (4) disfungsi peredaran darah; (5) peningkatan jumlah leukosit; (6) peningkatan glukosa darah; (7) peningkatan laktat darah. Pada beberapa kasus HFMD, ruamnya tidak khas seperti ruam di satu tempat atau makulopapular saja. Kebanyakan kasus biasanya perlu dibedakan antara urtikaria papular, cacar air, herpes zoster, rubella, dan herpes simpleks yang disebabkan oleh penyakit lain. Selain itu, edema paru neurogenik (PE) harus dibedakan dari pneumonia. Sampel klinis (swab faring, usap tinja atau dubur, darah, cairan lepuh, cairan serebrospinal, dll) diuji melalui RT-PCR, isolasi virus, pengujian antibodi penetral. Selanjutnya, dokter mendiagnosis pasien yang dicurigai sebagai kasus HFMD yang dikonfirmasi berdasarkan riwayat

epidemiologi, manifestasi klinis, dan uji nukleat laboratorium.¹²

Sumber Infeksi

Manusia adalah satu-satunya reservoir *human* EV, dan baik kasus maupun infeksi tanpa gejala merupakan sumber infeksi HFMD. Virus dapat terdeteksi di faring dan kotoran manusia yang terinfeksi pada hari-hari sebelum timbulnya penyakit, dan biasanya paling lama menular dalam waktu seminggu setelah timbulnya gejala.

Rute Transmisi

Saat ini, penularan dan kontak fekal-oral dianggap sebagai jalur transmisi utama HFMD.¹²

Herd susceptibility

Sebagai penyakit menular yang umum terjadi pada masa kanak-kanak, HFMD terutama terjadi pada anak-anak di bawah usia 5 tahun, meskipun HFMD dapat terjadi pada orang dewasa. Anak-anak sangat rentan terhadap EV karena sistem kekebalan tubuh yang belum matang dan berkumpul pada tahap pra-taman kanak-kanak. Selain mengurangi pengelompokan populasi rentan dan meningkatkan perlindungan individu, imunitas “kelompok” melalui vaksinasi lebih efektif dalam mengurangi kerentanan populasi.¹³

Spectrum of infection

HFMD selalu dianggap sebagai jenis penyakit menular yang sembuh sendiri, dan sebagian besar pasien dengan gejala ringan sembuh dalam waktu 1 - 2 minggu. Studi observasional skala besar menunjukkan bahwa Ada 5 hasil berbeda dari HFMD: tanpa gejala (12,7%), ringan (86,2%), parah dan kritis (1,1%), kematian (0,03%).¹⁴

Faktor Alam

Suhu tinggi dan rendah dikaitkan dengan kejadian HFMD. Misalnya saja wabah CVA6 biasanya terjadi pada musim dingin. Curah hujan dan kelembapan dapat menyediakan lingkungan air dan aerosol yang diperlukan untuk kelangsungan

hidup virus, dan melindungi virus dari faktor-faktor berbahaya seperti suhu, salinitas, dan pH.¹⁵

Faktor Sosial Ekonomi

Faktor sosial ekonomi juga erat kaitannya dengan epidemi HFMD. Angka kejadian HFMD pada penduduk perkotaan, kota pusat transportasi, dan daerah maju secara ekonomi dibandingkan dengan daerah pedesaan, hal ini disebabkan oleh kepadatan penduduk dan mobilitas yang lebih tinggi di daerah tersebut. Peraturan kesehatan dan vaksinasi skala besar di lingkungan pendidikan yang diberlakukan oleh negara bagian atau pemerintah di semua tingkatan secara signifikan mengurangi kejadian HFMD. Kurangnya cakupan asuransi kesehatan dan etnis minoritas merupakan faktor risiko HFMD. Penduduk pedesaan dan kemiskinan merupakan faktor risiko keparahan HFMD, yang mungkin disebabkan oleh sanitasi yang buruk, tingkat pendidikan yang lebih rendah, dan status ekonomi yang lebih rendah.¹⁴

Empat serotipe EV utama yang menyebabkan wabah HFMD

EV-A71. Strain EV-A71 pertama kali diisolasi di California pada tahun 1969. Selama tahun 1970–1990, wabah HFMD disebabkan oleh EV-A71 sering terjadi di Amerika Serikat. Di Eropa, termasuk Swedia, Bulgaria, Hongaria, dan Belanda, wabah HFMD terkait dengan EV-A71 telah dipantau. Jepang, Brazil dan Australia juga melaporkan jumlah yang besar jumlah kasus meningitis aseptik dan batang otak ensefalitis terkait dengan EV-A71. Pada tahun 2012, infeksi EV-A71 membunuh sedikitnya 54 anak dengan ensefalitis parah di Kamboja (26.690.000). Selain itu, Rusia, Selatan Korea, Singapura, Thailand dan Filipina juga mengalami wabah EV-A71 skala besar.¹⁶

CVA16. CVA16 adalah patogen utama wabah HFMD di Inggris pada tahun 1959 dan 1994. Ada juga wabah CVA16 di Amerika Serikat pada tahun 1964 dan 1968. Infeksi CVA16 juga bertanggung jawab atas wabah HFMD tahun 1991 di Sydney, Australia. Selanjutnya kawasan Asia-Pasifik meliputi Cina,

Jepang, India, Taiwan (China), Vietnam, Singapura, dan Spanyol di Eropa melaporkan wabah CVA16. Saat ini, patogen CVA16 sering terdeteksi bersama dengan CVA6 dan CVA10.¹⁷

CVA6. Dalam beberapa tahun terakhir, spektrum patogenik HFMD telah berubah dengan inokulasi vaksin EV-A71, khususnya di Tiongkok. Sejak wabah HFMD yang disebabkan oleh CVA6 di Finlandia pada tahun 2008, CVA6 bertanggung jawab atas serangkaian wabah HFMD di Eropa, Amerika Utara, dan Asia. Pada tahun 2011, Sistem Pengawasan Epidemiologi Nasional Penyakit Menular Jepang melaporkan peningkatan tingkat deteksi CVA6 pada kasus HFMD. Selain itu, Singapura, Selandia Baru dan Malaysia juga melaporkan HFMD CVA6 adalah jenis dominan wabah HFMD. Tidak seperti HFMD yang disebabkan oleh serotipe EV lainnya, HFMD terkait CVA6 menunjukkan ruam yang lebih parah dan luas, dan juga ditandai dengan insiden yang lebih tinggi pada orang dewasa, permulaan musim dingin, dan kecenderungan untuk kehilangan lengan setelah pemulihan.¹⁸

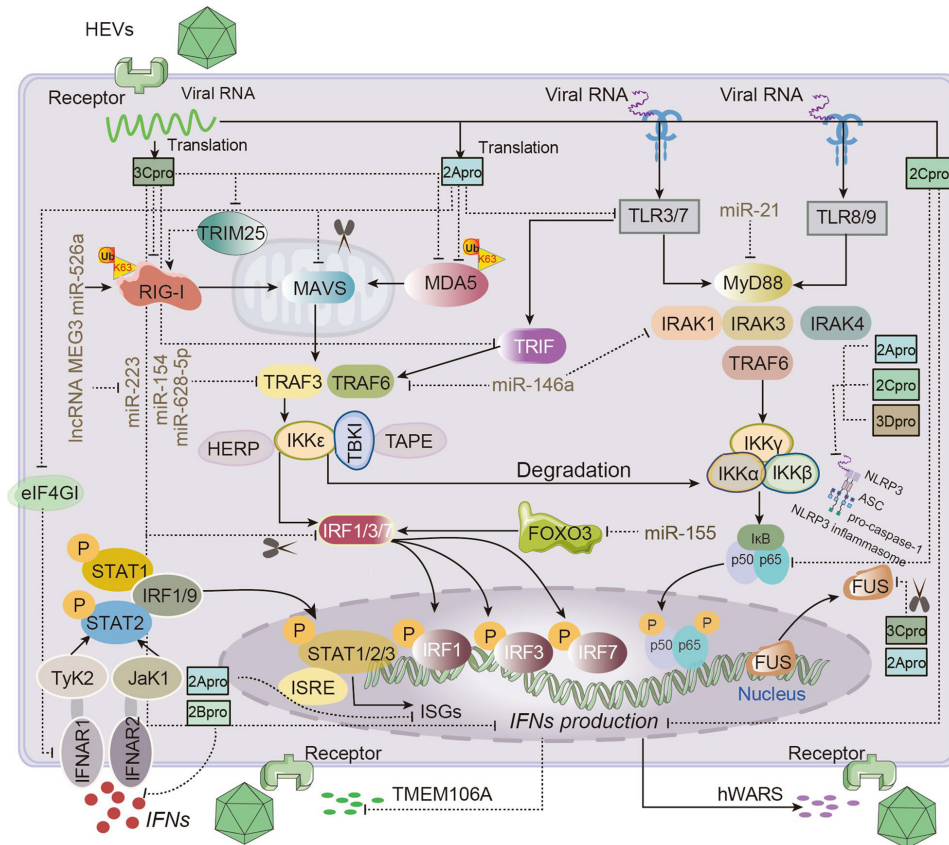
CVA10. Strain prototipe CVA10, Kowalik (GenBank ID: AY421767), diisolasi di Amerika Serikat pada tahun 1950. Pada bulan Mei 1961, strain CVA10 juga diisolasi pada 40 anak dengan HFMD yang dilaporkan di Selandia Baru. Wabah CVA10 pertama yang terinci terjadi di Jepang antara Juli 1981 dan Januari 1982. Tiga puluh tujuh kasus klinis HFMD diperiksa untuk virologi dan serologi, dan CVA10 terdeteksi pada 18 kasus. Selanjutnya, Asia, Eropa, Afrika, dan Oseania berturut-turut melaporkan HFMD terkait dengan CVA10 yang ditularkan bersama dengan CVA6. Di Asia, CVA10 juga merupakan patogen paling umum pada kasus HFMD yang dipantau di Korea pada tahun 2008.¹⁹

PATOGENESIS

Saat ini, sebagian besar reseptor EV termasuk dalam superfamili imunoglobulin (IgSF), yang merupakan glikoprotein transmembran tipe I. Anggota reseptor pemulung manusia kelas B 2

(hSCARB2), P-selectin glikoprotein ligan-1 (PSGL-1), Annexin II (134), Heparan sulfat diidentifikasi menjadi reseptor utama EV-A71, dan KREMEN1 dikonfirmasi sebagai reseptor masuk inang untuk CVA2, CVA3, CVA4, CVA5, CVA6, CVA7, CVA10, CVA14, CVA16. EV berinteraksi dengan reseptor rekanan yang dikodekan inang dan kemudian menjalani pelepasan lapisan,

pembentukan pori, dan melepaskan genomnya ke dalam sitosol. EV-A71 berikatan dengan hSCARB2, dan memicu endositosis yang bergantung pada clathrin dan dinamin untuk memfasilitasi masuknya virus. hSCARB2 dan KREMEN1 berikatan dengan ngarai di wilayah sensor adaptor EV-A71 dan CVA10, yang juga dapat memfasilitasi masuknya



Gambar 2. Penghindaran kekebalan bawaan oleh Enterovirus. ssRNA, dsRNA dan berbagai protein EV selama replikasi dan translasi dapat mengaktifkan dan melepaskan diri dari kekebalan bawaan melalui jalur yang berbeda. (1) RNA virus dikenali oleh TLR3, TLR7, TLR8 dan TLR9, dan kemudian mengaktifkan TRAF, TRIF, MyD88 dan molekul penghubung hilirnya, menyebabkan fosforilasi IRF3, IRF7 dan NF-κB mentranslokasi ke nukleus, dan akhirnya mempromosikan sekresi interferon (IFN). (2) Protease 2A(pro) dan 3Cpro terutama dikenali oleh RIG-I dan MDA5, dan berikatan dengan MAVS di mitokondria untuk mengaktifkan TRAF3 dan TRAF6. Namun, sebelum memberi sinyal ke IRF1, IRF3, dan IRF7, ncRNA inang diatur oleh target virus dan menghambat aktivasi TRAF, yang pada akhirnya mengurangi produksi IFN. (3) Pengikatan IFN ke reseptor IFNAR mengaktifkan JAK1 dan Tyk2 hilir, yang mendorong fosforilasi dan translokasi STAT1 dan STAT2 ke nukleus, memulai transkripsi elemen respons terstimulasi IFN (ISREs). Namun, jalur ini secara langsung atau tidak langsung dihambat oleh 3Cpro, 2Apro, dan 2Bpro, sehingga mengakibatkan penurunan sekresi IFN. (4) Perakitan inflamasiom NLRP3 memerlukan sensor NLRP3, protein adaptor ASC, dan pro-caspase-1. Namun, virus yang menyerang inang dapat mengaktifkan dan menghambat pembentukan kompleks inflamasi NLRP3. Garis solid dengan panah di ujungnya menunjukkan aktivasi; garis putus-putus dengan garis kecil di ujungnya menunjukkan penghambatan; gunting menandakan pemotongan.

virus hSCARB2 juga menginduksi pelepasan lapisan EV-A71 dalam kondisi asam. Selain itu, sintetase triptofan-tRNA manusia (hWARS) yang diinduksi oleh interferon (IFN)- γ juga telah diakui sebagai faktor penting dalam masuknya EV. Keragaman reseptor dan berbagai cara pengikatan mendorong infeksi EV. Sel usus manusia memungkinkan infeksi oleh EV seperti CVB3 dan EV-A71, dan dapat memfasilitasi replikasi dan pelepasannya. EV-A71 menginfeksi epitel usus melalui permukaan apikal, dengan preferensi untuk menginfeksi sel goblet. hSCARB2, diekspresikan sebagai protein membran integral dalam sel goblet dan terlokalisasi dalam vesikel intraseluler, menyediakan kondisi yang diperlukan untuk infeksi virus.²⁰

Meskipun epitel usus menginduksi sekresi tipe IFN untuk membatasi replikasi virus, infeksi virus mengurangi ekspresi musin yang berasal dari sel goblet, dan mengubah fungsi sel goblet. Oleh karena itu, penargetan sel goblet oleh EV-A71 untuk infeksi usus kemungkinan besar didorong oleh pengayaan hSCARB2 dalam vesikel sekretorik di dalam sel ini, yang memaparkan reseptor melalui pelepasan lendir apikal. Ada kemungkinan bahwa EV menempel pada permukaan apikal menggunakan glikoprotein SA dan glikolipid yang mengandung SA dengan glikan terkait SA atau faktor percepatan peluruhan yang bergantung. Selain itu, epitel skuamosa ruang bawah tanah tonsil, yang mendukung replikasi virus aktif, juga merupakan tempat penting untuk invasi dan replikasi EV-A71, dan merupakan sumber penting pelepasan virus dalam darah. EV yang menyerang sel inang dengan cepat menyelesaikan siklus hidup virus (Gbr. 2). Selanjutnya, virus dilepaskan dari sel inang melalui cara sitolitik tradisional, dan dikemas dalam eksosom, yang mendorong penyebaran virus tanpa menyebabkan lisis sel. EVs banyak bereplikasi di dalam sel di tempat awal infeksi, dan kemudian menyebar ke jaringan limfoid di dekatnya, dan selanjutnya menyebar ke sirkulasi dan jaringan target, yang pada akhirnya mengembangkan berbagai tingkat viremia.^{19,20}

Proporsi kasus HFMD yang menderita viremia berkorelasi dengan durasi komplikasi. Pada pasien

dengan HFMD ringan, viremia yang terjadi membaik seiring dengan berkurangnya gejala. Jika replikasi dan penularan virus dapat dikendalikan pada tahap ini, sebagian besar anak yang terinfeksi tidak akan menunjukkan gejala apa pun. Namun, viral load yang lebih tinggi mengarah pada perkembangan HFMD, sama seperti infeksi virus di host terus berkembang. Bersama-sama, virus bereplikasi di usus pada awal infeksi, dan kemudian menyebar ke sumsum tulang belakang, otak, dan otot pada akhir infeksi. Sebagian pasien dengan HFMD berkembang menjadi komplikasi yang lebih serius, termasuk ensefalitis, meningitis aseptik, paralisis flaksid akut, dan kegagalan kardipulmoner. Sistem saraf pusat (SSP) kerusakan sangat umum terjadi pada kasus HFMD berat dengan komplikasi ensefalitis, meningitis aseptik.²⁰

MEKANISME KERUSAKAN SARAF DAN KEGAGALAN SISTEM KARDIO-PULMONER

Komplikasi fatal dari infeksi yang mempengaruhi sistem saraf secara langsung atau tidak langsung terkait dengan kerusakan sel saraf. EV-A71 3Cpro secara langsung memotong enzim perbaikan DNA inang poli (ADP-ribosa) polimerase dan menginduksi apoptosis. *Pulmonary Edem* (PE) adalah salah satu komplikasi HFMD yang paling serius selain ensefalitis, dan merupakan penyebab utama kematian yang cepat pada pasien dengan HFMD berat. Perkembangan PE terkait erat dengan peradangan pada SSP dan 'badai sitokin' yang dipicu oleh penipisan IL-10, IL-13, IFN- γ yang sangat tinggi dan penipisan limfosit dalam plasma. Dalam perkembangan HFMD, kerusakan pada SSP menyebabkan gangguan kekebalan tubuh, yang terutama dimanifestasikan oleh pelepasan katekolamin dan sitokin yang berlebihan. Kerusakan jantung yang disebabkan oleh EVs terutama berkembang menjadi gagal jantung akut (AHF) dan miokarditis. Penyebab utama AHF pada pasien adalah disfungsi ventrikel kiri akut dan kelainan gerakan dinding regional. Penyebab utama kerusakan jantung mungkin adalah hiperkatekolamineremia yang disebabkan oleh ensefalitis batang otak, yang

selanjutnya menyebabkan kardiotositas AHF. Sebagai patogen paling umum yang menyebabkan miokarditis virus, CVB3 tampaknya menyebabkan kerusakan fungsi jantung terutama dengan menginduksi apoptosis dan nekrosis miokard.²¹

TATALAKSANA HFMD

Saat ini belum ada penatalaksanaan klinis serta metode pengobatan yang spesifik untuk HFMD. Pengobatan umum biasanya digunakan, mengisolasi pasien untuk menghindari infeksi silang, dan melakukan perawatan mulut dan kulit yang baik untuk menghindari kontaminasi.²⁰

Terapi Antiviral

IFN- α , dan pengobatan ribavirin telah menunjukkan efek positif dalam manajemen antivirus HFMD sampai batas tertentu.²⁰

Intravenous immunoglobulin (IVIG)

Pada wabah HFMD sebelumnya, IVIG digunakan berdasarkan dugaan untuk pengobatan kasus yang parah. Baru-baru ini, beberapa bukti anekdot menunjukkan bahwa penggunaan IVIG pada tahap awal HFMD dapat secara signifikan meningkatkan perkembangan penyakit dan mengurangi angka kematian.²⁰

Bantuan pernapasan

Ventilasi mekanis adalah pengobatan yang paling efektif untuk meningkatkan suplai oksigen ke tubuh. Jika terjadi kejang (sering terjadi sentakan mioklonik), antikonvulsan rutin dapat dipertimbangkan, seperti sedasi (misalnya midazolam) dan/atau antikonvulsan (misalnya fenitoin).²⁰

Pengobatan badai katekolamin

Pemberian esmolol secara dini dapat secara efektif menstabilkan tanda-tanda vital HFMD parah dengan mengurangi konsentrasi katekolamin serum, mengurangi kerusakan miokard, meningkatkan fungsi jantung, dan mengurangi respons inflamasi. Phentolamine dapat mengurangi angka kematian

dan meringankan gejala PE yang diinduksi EV-A71, yang merupakan agen terapi potensial untuk PE neurogenik.²⁰

Dukungan kardiovaskular

Beberapa inotrop untuk mendukung fungsi jantung (milrinone, dobutamin, dopamin, epinefrin) telah diterapkan dalam pengobatan klinis. Diantaranya, Milrinone menunjukkan efek imunoregulatori dan anti-inflamasi dalam pengelolaan respon inflamasi sistemik pada kasus yang parah.^{15, 20}

Kontrol tekanan intrakranial

Manitol umumnya digunakan untuk mengurangi peningkatan tekanan intrakranial, kombinasi dengan garam hipertonik atau diuretik dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan hipertensi intrakranial berat.

Pengobatan tradisional Tiongkok

Kombinasi pengobatan Tiongkok dan terapi pengobatan kimia mencapai kemanjuran terapeutik yang lebih baik dalam pengobatan HFMD parah dibandingkan dengan terapi pengobatan kimia saja. Penambahan Andrographolide Sulfonate dan *S. baicalensis* pada terapi konvensional juga mengurangi terjadinya komplikasi besar, meredakan demam, dan mengurangi lesi dan ruam pada mulut.^{16,17}

GEJALA SISA JANGKA PANJANG DARI HFMD

HFMD parah terjadi terutama pada anak-anak prasekolah di bawah usia 5 tahun, yang merupakan tahap penting dalam pertumbuhan dan perkembangan mereka. Meskipun kemajuan pengobatan telah menyebabkan penurunan angka kematian akut, masih terdapat kekhawatiran mengenai kemungkinan dampak jangka pendek atau jangka panjang.²⁰

Disfungsi neurologis

Diantara pasien yang mengalami kegagalan kardiopulmoner setelah keterlibatan SSP, proporsi

dengan gejala sisa berikutnya (kelumpuhan saraf wajah, kelemahan dan atrofi anggota gerak, disfagia, hipoventilasi sentral, kejang, dan retardasi psikomotor) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang hanya mengalami keterlibatan SSP. Tingkat keparahan klinis keterlibatan SSP secara signifikan berhubungan dengan perkembangan saraf anak-anak (keterlambatan dalam kategori motorik kasar dan sosial-pribadi, keterlambatan perkembangan saraf). Beberapa EV-A71 yang parah, pasien yang terinfeksi mungkin mengalami gangguan bicara dan keterampilan bahasa karena keterlibatan materi putih subkortikal pada tahap akut. Morbiditas neurologis fungsional jangka panjang dikaitkan dengan keterlibatan medula oblongata, *grey mater* di batang otak atau sumsum tulang belakang, yang mungkin dipantau secara ketat untuk intervensi dini dan penatalaksanaan yang tepat.^{18,20}

Gangguan penglihatan

Keterlibatan mata terkait HFMD menunjukkan tanda-tanda yang bervariasi, termasuk konjungtivitis pseudomembran, retinitis luar dan makulopati, yang

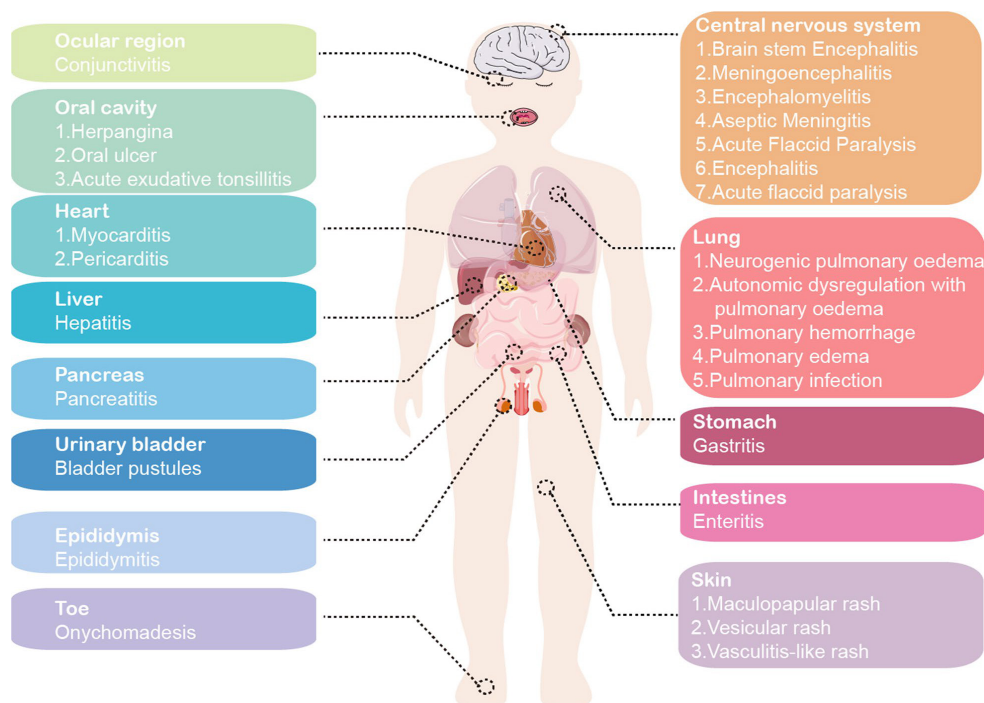
hanya diamati pada pasien dewasa muda baik jenis kelamin maupun unilateral.^{19,20}

Kelainan kuku

Perubahan kulit dan kuku yang tertunda, seperti deskuamasi pada telapak tangan dan telapak kaki, garis Beau, atau onikomadesis, juga telah diamati pada beberapa pasien yang terinfeksi EV-A71 yang parah. Patogen yang berhubungan dengan kelainan kuku pada pasien HFMD bermacam-macam, namun sebagian besar disebabkan oleh CVA6.^{19,20}

Penyakit alergi: studi kohort berbasis populasi mengungkapkan bahwa anak-anak yang menderita HFMD mengalami penurunan risiko asma. Sebaliknya, studi kohort retrospektif lainnya menemukan risiko asma lebih tinggi pada anak-anak dengan herpangina dan HFMD.²⁰

Diabetes: Satu pasien dewasa dengan HFMD atipikal yang parah terkait dengan viremia CVA6 menunjukkan gangguan glukosa toleransi setelah 2 tahun masa tindak lanjut.²⁰



Gambar 3. Komplikasi dan sequelae HFMD

Penyakit jantung: Sebuah studi kohort berbasis populasi menunjukkan meningitis disebabkan oleh herpangina/HFMD adalah penyakit utama yang berhubungan dengan risiko penyakit Kawasaki yang lebih tinggi. Takikardia ventrikel idiopatik, penyakit katup aorta degeneratif, penyakit katup mitral degeneratif, dapat dianggap sebagai gejala sisa dari infeksi CVA6 pada orang dewasa.²⁰

Nefropati: Sebuah studi kohort nasional yang besar menunjukkan bahwa anak-anak yang terinfeksi EV, khususnya virus coxsackie, memiliki peningkatan risiko pengembangan sindrom nefrotik yang signifikan.²⁰

Leukemia: Risiko leukemia secara signifikan lebih rendah pada kelompok yang terinfeksi EV, dan herpangina/HFMD adalah penyakit utama yang mengurangi risiko leukemia. Program tindak lanjut jangka panjang sangatlah penting untuk pengenalan dini kemungkinan gejala sisa dan intervensi dini pada anak-anak yang menderita HFMD, terutama pada usia muda. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk lebih memahami patogenesis HFMD dan dampaknya terhadap gejala sisa.

PENGEMBANGAN VAKSIN

Vaksinasi dianggap sebagai pendekatan yang paling efektif untuk mengendalikan kejadian HFMD. Saat ini, tersedia vaksin monovalen dan polivalen untuk melawan patogen HFMD. Saat ini, vaksin virus utuh yang dilemahkan yang paling banyak tersedia untuk EV71. Kandidat vaksin virus monovalen yang tidak aktif untuk CVA16, CVA10, CVA6, dan CVA5 hanya diteliti pada model hewan dan kurang memiliki bukti perlindungan klinis. Oleh karena itu, pendekatan yang paling efektif untuk mengurangi kejadian HFMD adalah dengan menggunakan vaksin polivalen yang dikembangkan melalui kombinasi vaksin monovalen yang efektif atau dengan membuat vaksin chimeric dengan serotipe virus yang berbeda, yang dapat memberikan reaktivitas silang dan perlindungan yang lebih baik.²¹

KESIMPULAN

HFMD disebabkan oleh Human enterovirus (EVs) yang merupakan anggota genus Enterovirus dari keluarga Picornaviridae. Penyakit ini umumnya ringan dan berlangsung kurang dari seminggu pada sebagian besar kasus, ditandai dengan demam, ruam seperti lepuh pada tangan dan kaki, dan sariawan yang disebabkan oleh pecahnya lepuh di mulut. Persyaratan pertama untuk masuknya virus adalah berikatan dengan reseptor yang sesuai pada permukaan sel inang, sehingga memicu langkah endositosis berikutnya. Ketersediaan reseptor seringkali membatasi infeksi virus dan mempengaruhi spesifisitas jaringan dan spesies. Saat ini, sebagian besar reseptor EV termasuk dalam superfamili imunoglobulin (IgSF), yang merupakan glikoprotein transmembran tipe I. Saat ini belum ada penatalaksanaan klinis serta metode pengobatan yang spesifik untuk HFMD. Pengobatan umum biasanya digunakan, mengisolasi pasien untuk menghindari infeksi silang, dan melakukan perawatan mulut dan kulit yang baik untuk menghindari kontaminasi. Menurut perkembangan HFMD, pengobatan yang sesuai dengan intervensi pasien kritis biasanya mencakup terapi antivirus, terapi imunoglobulin, dukungan sistem pernafasan dan peredaran darah. Vaksinasi dianggap sebagai pendekatan yang paling efektif untuk mengendalikan kejadian HFMD. Pendekatan yang paling efektif untuk mengurangi kejadian HFMD adalah dengan menggunakan vaksin polivalen yang dikembangkan melalui kombinasi vaksin monovalen yang efektif atau dengan membuat vaksin chimeric dengan serotipe virus yang berbeda, yang dapat memberikan reaktivitas silang dan perlindungan yang lebih baik.

REFERENSI

1. Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus. *Can Med Assoc J.* 1958;79(8):615–21.

2. Alsop J, Flewett TH, Foster JR. "Hand-foot-and-mouth disease" in Birmingham in 1959. *Br Med J*. 1960;2(5214):1708–11.
3. Wong SS, Yip CC, Lau SK, et al. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect*. 2010;138:1071-1089.
4. Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, et al. Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71. *Nat Med*. 2009;15:798-801.
5. Chang LY, Lin HY, Gau SS, Lu CY, Hsia SH, Huang YC, Huang LM, Lin TY. Enterovirus A71 neurologic complications and long-term sequelae. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):57.
6. Chavda V.P., Patel K. and Apostolopoulos V. Tomato flu outbreak in India. *Lancet Respir Med*. 2022.
7. Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(11):778–90.
8. Huang J, Liao Q, Ooi MH, Cowling BJ, Chang Z, Wu P, Liu F, Li Y, Luo L, Yu S, Yu H, Wei S. Epidemiology of recurrent hand, foot and mouth disease, China, 2008–2015. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24(3).
9. Hoang MTV, Nguyen TA, Tran TT, Vu TTH, Le NTN, Nguyen THN, Le THN, Nguyen TTH, Nguyen TH, Le NTN, Truong HK, Du TQ, Ha MT, Ho LV, Do CV, Nguyen TN, Nguyen TMT, Sabanathan S, Phan TQ, Van Nguyen VC, Thwaites GE, Wills B, Thwaites CL, Le VT, van Doorn HR. Clinical and aetiological study of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam, 2013–2015: inpatients and outpatients. *Int J Infect Dis IJID*. 2019;80:1–9.
10. Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(11):778–90.
11. Li XW, Ni X, Qian SY, Wang Q, Jiang RM, Xu WB, Zhang YC, Yu GJ, Chen Q, Shang YX, Zhao CS, Yu H, Zhang T, Liu G, Deng HL, Gao J, Ran XG, Yang QZ, Xu BL, Huang XY, Wu XD, Bao YX, Chen YP, Chen ZH, Liu QQ, Lu GP, Liu CF, Wang RB, Zhang GL, Gu F, Xu HM, Li Y, Yang T. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hand, foot and mouth disease (2018 edition). *World J Pediatr*. 2018;14(5):437–47.
12. Fang Y, Wang S, Zhang L, Guo Z, Huang Z, Tu C, Zhu BP. Risk factors of severe hand, foot and mouth disease: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(7):515–22.
13. Li P, Rui J, Niu Y, Xie F, Wang Y, Li Z, Liu C, Yu S, Huang J, Luo L, Deng B, Liu W, Yang T, Li Q, Chen T. Analysis of HFMD transmissibility among the whole population and age groups in a large City of China. *Front Public Health*. 2022;10: 850369.
14. Zhang R, Lin Z, Guo Z, Chang Z, Niu R, Wang Y, Wang S, Li Y. Daily mean temperature and HFMD: risk assessment and attributable fraction identification in Ningbo China. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2021;31(4):664–71.
15. Chen S, Yi K, Chen X, Li L, Tan X. A simple scoring system for quick, accurate, and reliable early diagnosis of hand, foot, and mouth disease. *Med Sci Monit*. 2018;24:8627–38.
16. Bendig JW, Fleming DM. Epidemiological, virological, and clinical features of an epidemic of hand, foot, and mouth disease in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 1996;6(6):R81-86.
17. Wang X, Peng W, Ren J, Hu Z, Xu J, Lou Z, Li X, Yin W, Shen X, Porta C, Walter TS, Evans G, Axford D, Owen R, Rowlands DJ, Wang J, Stuart DI, Fry EE, Rao Z. A sensor-adaptor mechanism for enterovirus uncoating from structures of EV71. *Nat Struct Mol Biol*. 2012;19(4):424–9.
18. Yeung ML, Jia L, Yip CCY, Chan JFW, Teng JLL, Chan KH, Cai JP, Zhang C, Zhang AJ, Wong WM, Kok KH, Lau SKP, Woo PCY, Lo JYC, Jin DY, Shih SR, Yuen KY. Human tryptophanyl-tRNA synthetase is an IFN-gamma-inducible entry factor for Enterovirus. *J Clin Invest*. 2018;128(11):5163–77.
19. Drummond CG, Bolock AM, Ma C, Luke CJ,

- Good M, Coyne CB. Enteroviruses infect human enteroids and induce antiviral signaling in a cell lineage-specific manner. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(7):1672–7.
20. Li X, Zhang C, Shi Q, Yang T, Zhu Q, Tian Y, Lu C, Zhang Z, Jiang Z, Zhou H, Wen X, Yang H, Ding X, Liang L, Liu Y, Wang Y, Lu A. Improving the efficacy of conventional therapy by adding andrographolide sulfonate in the treatment of severe hand, foot, and mouth disease: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013: 316250.
21. Lin H, Zhou J, Lin K, Wang H, Liang Z, Ren X, Huang L, Xia C. Efficacy of *Scutellaria baicalensis* for the treatment of hand, foot, and mouth disease associated with encephalitis in patients infected with EV71: a multicenter, retrospective analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5697571.