

Continuing Education

PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN
ILMU KESEHATAN ANAK XLIII

Surabaya, 21 - 22 Juni 2014

FEVER IN PEDIATRICS



Diselenggarakan atas kerjasama:



DEPARTEMEN/SMF ILMU KESEHATAN ANAK
FK UNAIR/RSUD DR. SOETOMO SURABAYA
Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) Cabang Jawa Timur

Editor : Ahmad Suryawan
Dwiyanti Puspitasari ✓
Mia Ratwita A
Risky Vitria Prasetyo
IDG Ugrasena
Sjamsul Arief

Cetakan Pertama 2014

Diterbitkan oleh
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

"Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun
tanpa seijin penulis"

Kata Pengantar

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Atas nama segenap pimpinan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, saya menyampaikan selamat dan apresiasi setinggi-tingginya untuk Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo beserta segenap jajarannya atas terselenggaranya Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) Ilmu Kesehatan Anak yang telah mencapai ke-43 kalinya. Kegiatan ilmiah ini merupakan salah satu bukti nyata bagaimana jajaran Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo senantiasa menjaga kualitas proses pendidikan, pelayanan dan penelitian secara kontinyu dan berkesinambungan.

Dalam sejarah pelaksanaan acara ilmiah di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, acara ilmiah PKB Ilmu Kesehatan Anak merupakan salah satu pioner yang hingga saat ini dapat diselenggarakan secara rutin dan berkala. Pimpinan FK Unair menaruh perhatian besar pada topik utama PKB IKA kali ini yang mengedepankan bahasan mengenai keilmuan terkini penanganan panas pada anak. Topik ini akan memberikan implikasi positif pada upaya pembentukan generasi bangsa yang berkualitas karena sampai saat ini masih begitu banyak berbagai kondisi penyakit anak yang dapat menimbulkan panas yang mengancam kualitas anak di Indonesia. Kegiatan ilmiah seperti ini semakin menegaskan sumbangsih FK Unair untuk bangsa dan negeri tercinta ini seperti yang diamanatkan oleh para pendiri dan pendahulu FK Unair.

Dengan demikian, saya berharap PKB IKA ke-43 kali ini dapat digunakan sebagai salah satu sarana diseminasi ilmiah dibidang kesehatan anak dan sarana transformasi pembentukan generasi baru tenaga medis yang handal dan trampil. Semoga kegiatan ini dapat terselenggara dengan sukses dan memberi manfaat sebesar-besarnya bagi peserta, kita semua, dan anak-anak Indonesia. Terima Kasih.

Prof. DR. Dr. Agung Pranoto, M.Kes., SpPD-KEMD, FINASIM
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Kata Pengantar

Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Pertama saya ingin memberikan ucapan selamat kepada Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo atas terselenggaranya kegiatan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) yang kali ini telah mencapai ke-43. RSUD Dr. Soetomo sangat berterima kasih dan patut berbangga kepada segenap jajaran Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak karena kegiatan ilmiah ini merupakan cerminan masih kuatnya keinginan untuk menjaga tradisi ilmiah yang telah dirintis oleh para pelopor dan pendiri rumah sakit kita yang tercinta.

Saya mencermati pada setiap pelaksanaan PKB Ilmu Kesehatan Anak selalu berusaha menyajikan kegiatan ilmiah yang berkualitas. Materi yang tersaji dalam kegiatan PKB IKA tidak hanya berguna sebagai salahsatu pegangan bagi sejawat dokter dalam pelayanan kesehatan sehari-hari, akan tetapi juga menjadi salahsatu acuan bagi rumah sakit dan pemerintah dalam menentukan arah dan kebijakan berbagai program dibidang kesehatan anak. Untuk itu, saya sangat mengapresiasi topik utama PKB IKA ke-43 kali ini yang mengangkat permasalahan penanganan panas pada anak. Ditengah tantangan dan upaya bangsa kita untuk menurunkan angka kematian bayi dan anak, maka topik ini sangat strategis bagi segenap tenaga medis disegala lini untuk membangun kapabilitas secara kolektif meningkatkan pengetahuan dan ketrampilannya dalam penanganan panas pada anak.

Fungsi dan keberadaan RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebagai salahsatu pusat rujukan tertinggi pelayanan kesehatan di Indonesia akan semakin kuat dan nyata apabila pemanfaatannya tidak hanya dipergunakan sebagai sarana rujukan pasien semata, tetapi juga dapat dipergunakan sebagai pusat transformasi keilmuan kedokteran dasar, klinis dan komunitas. Segenap jajaran direksi RSUD Dr. Soetomo berharap kegiatan PKB IKA ke-43 ini dapat terselenggara dengan lancar dan sukses. Selamat menjalankan kegiatan PKB ini dan semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmatNya kepada kita semua. Terima kasih.

Dr. Dodo Anondo, MPH

Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Kata Pengantar

Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Sebagai salahsatu institusi pusat pendidikan, pelayanan dan penelitian dokter di Surabaya, maka Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo dituntut senantiasa secara terus menerus dan berkesinambungan untuk mengembangkan keilmuan kedokteran anak yang berujung pada pemanfaatan keilmuan tersebut bagi masyarakat, bangsa dan negara.

Untuk itu, Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo bekerjasama dengan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) Cabang Jawa Timur, kembali menyelenggarakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) Ilmu Kesehatan Anak ke-43 dengan tema utama *Fever in Pediatrics*. Topik utama ini dikedepankan sebagai salahsatu upaya strategis menangani panas yang menjadi salahsatu gejala utama berbagai kondisi dan penyakit pada bayi dan anak di Indonesia.

Pemahaman keilmuan dasar yang diperkuat dengan keaktifan mengikuti perkembangan keilmuan terkini diharapkan mampu meningkatkan keterampilan tenaga medis untuk menangani panas pada anak dengan baik. Selain itu, seperti tradisi dalam pelaksanaan PKB-IKA, maka dalam acara ini juga akan dilakukan sebuah forum kupas tuntas kasus yang terkait manajemen terpadu penanganan panas pada anak yang tertuang dalam sebuah acara SPECTRA DIALOGUE (Surabaya Pediatric Case Transformation Dialogue). Dengan demikian, selama mengikuti acara PKB IKA ke-43 ini diharapkan peserta dapat mengalami transformasi keilmuan tentang penanganan panas pada anak yang aplikatif dan terkini, dengan muara akhir menurunkan angka kematian bayi dan anak.

Semoga acara ini berguna dan bermanfaat untuk kita semua terutama untuk anak-anak Indonesia. Terima kasih.

Dr. Arief, SpA(K), MARS
Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Ketua Panitia

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) IKA No. 43 FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Pelayanan kesehatan anak masa kini menuntut seorang tenaga medis untuk senantiasa mengikuti dinamika teknologi kedokteran. Pemahaman ilmu kedokteran dasar harus teraplikasikan secara komprehensif dalam pelayanan klinis dan komunitas. Demikian pula dalam keilmuan kesehatan anak dibidang penanganan panas. Menyatunya berbagai kemajuan pengetahuan baru tentang panas pada anak diharapkan semakin meningkatkan ketrampilan tenaga medis untuk menangani kasus panas pada anak secara benar.

Dalam pelaksanaan PKB-IKA ke-43 kali ini, Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya bekerjasama dengan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) Cabang Jawa Timur, mengedepankan topik utama: **Fever in Pediatrics**. Salah satu pertimbangan utama pemilihan topik ini adalah adanya keinginan bersama untuk mengakselerasi penurunan angka kematian bayi dan anak yang terkait dengan berbagai kondisi dan penyakit pada anak yang menimbulkan gejala panas. Pada acara ilmiah ini akan tersaji berbagai topik keilmuan dasar terkait patofisiologi panas pada anak, dan aplikasi praktis dalam pelayanan kesehatan sehari-hari. Kegiatan ilmiah dalam PKB-IKA No. 43 ini akan diakhiri dengan momen khusus dimana semua pembicara akan melakukan sebuah *jam session* dalam **SPECTRA DIALOGUE (Surabaya Pediatric Case Transformation Dialogue)**. Pada momen ini diharapkan terjadi proses transformasi aktif melalui dialog antar keilmuan yang secara kolaboratif mencoba mengupas sebuah kasus terkait penanganan panas pada anak.

Selamat mengikuti acara ini dan atas nama panitia penyelenggara kami mohon maaf sebesar-besarnya apabila terdapat berbagai kekurangan dalam pelaksanaan PKB-IKA kali ini. Semoga acara ini dapat berguna untuk kita semua, terutama untuk anak-anak Indonesia. Terima kasih.

DR. Dr. Ahmad Suryawan, SpA(K)

Ketua Panitia PKB IKA No. 43

Ismoedijanto

Divisi Penyakit Infeksi dan Pediatri
Tropik
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Parwati S. Basuki

Divisi Penyakit Infeksi dan Pediatri
Tropik
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Dominicus Husada

Divisi Penyakit Infeksi dan Pediatri
Tropik
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Bambang Permono

Divisi Hematologi - Onkologi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

IDG Ugrasena

Divisi Hematologi - Onkologi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

M. Sjaifullah Noer

Divisi Nefrologi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Ninie A. Soemyarso

Divisi Nefrologi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Risky Vitria Prasetyo

Divisi Nefrologi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Retno Asih

Divisi Respirologi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Deddy Iskandar

Divisi Respirologi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Susunan Acara

Hari 1

Sabtu, 21 Juni 2014	
07.30	REGISTRATION
	OPENING
08.30 - 09.00	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ketua Panitia ■ Ketua Departemen IKA ■ Direktur RSUD Dr. Soetomo ■ Dekan FK Unair
09.00 - 09.30	<i>Fever In A Child: Basic Pathophysiology</i> Prof. DR. Dr. Ismoedijanto, DTM&H, SpA(K)
09.30 - 10.30	INDUSTRIAL SYMPOSIA
10.30 - 11.00	<i>The Use Of Antipyretic Drugs In Children</i> Prof. Dr. M. Sjaifulah Noer, SpA(K)
11.00 - 11.30	<i>Hematologic Changes In Fever Condition</i> DR. Dr. IDG Ugrasena, SpA(K)
11.30 - 12.00	DISCUSSION
12.00 - 13.00	LUNCH SYMPOSIA
13.00 - 14.00	LUNCH BREAK - Exhibition Visit
14.00 - 14.30	<i>Hand, Foot and Mouth Disease</i> Dr. Dominicus Husada, DTM&H, MCTM (TP), SpA(K)
14.30 - 15.00	<i>Reccurent Pneumonia</i> Dr. Retno Asih, SpA(K)
15.00 - 15.30	<i>Urinary Tract Infection: Diagnostic Approach</i> DR. Dr. Niniek A. Soemyarso, M.Paed., SpA(K)
15.30 - 16.00	DISCUSSION
16.00 - seiesai	COFFEE & REFRESHMENT - Exhibition Visit

Hari 2

Minggu, 22 Juni 2014	
08.00 - 08.30	<i>Febrile Neutropenia</i> Prof. Dr. Bambang Permono, SpA(K)
08.30 - 09.00	<i>Urinary Tract Infection: Comprehensive Management</i> Dr. Risky Vitria Prasetyo, SpA(K)
09.00 - 10.00	INDUSTRIAL SYMPOSIA
10.00 - 10.30	<i>Common Cold: Antibiotic Indication</i> Dr. Dedy Iskandar, SpA
10.30 - 11.00	<i>Acute Pharyngitis: Antibiotic Indication</i> Prof. Dr. Parwati S. Basuki, DTM&H, SpA(K)
11.00 - 11.30	DISCUSSION
11.30 - 12.30	LUNCH SYMPOSIA
12.30 - 13.30	LUNCH BREAK - Exhibition Visit
13.30 - 15.30	SPECTRA DIALOGUE <i>[Surabaya Pediatrics Case Transformation Dialogue]</i> Topic Fever in Pediatrics: Do and Don't 13.30 - 13.45 <i>Case overview</i> 13.45 - 15.15 <i>Expert Analysis and Transformation Dialogue</i> 15.15 - 15.30 <i>Take home messages</i>
15.30 - 16.00	CLOSING STATEMENT COFFEE & REFRESHMENT

Susunan Panitia

PEMBINA/ Dekan FK UNAIR Surabaya
PELINDUNG Prof. DR. Dr. Agung Pranoto, M.Kes., Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya
Dr. Dodo Anondo, MPH

PANITIA Ketua/Penanggung Jawab :
PENGARAH Dr. Sjamsul Arief, MARS, SpA(K)

Anggota :
Prof. DR. Dr. Subijanto MS, SpA(K)
Prof. DR. Dr. Teddy Ontoseno, SpA(K), SpJP
Prof. Dr. M. Sjaifullah Noer, SpA(K)
Prof. Dr. Darto Saharso, SpA(K)
DR. Dr. IDG Ugrasena, SpA(K)
DR. Irwanto, SpA(K)

PANITIA Ketua :
DEKORASI Dr. Ahmad Suryawan, SpA(K)

Wakil Ketua :
Dr. Dominicus Husada, DTM&H, MCTM (TP), SpA(K)

Sekretaris :
Dr. Bagus Setvoboedi, SpA(K)
Dr. Mira Irmawati, SpA(K)

Bendahara:
Dr. Ira Dharmawati, SpA (K)
Dr. Nur Aisyah Widjaya, SpA (K)

SIE DANA Prof. Dr. Bambang Permono, SpA(K)
Prof. DR. Dr. Boerhan Hidajat, SpA(K)
Prof. DR. Dr. Ariyanto Harsono, SpA(K)

SIE ILMIAH Prof. DR. Dr. Ismoedijanto, DTM&H, SpA(K)
Prof. Dr. Parwati SB, DTM&H, MSc, SpA(K)
DR. Dr. Niniek A. Soemyarso, M. Paed., SpA(K)
DR. Dr. Anang Endaryanto, SpA(K)
Dr. Mia Ratwita Andarsini, SpA(K)
Dr. Dwiyanti Puspitasari, DTM&H, MCTM (TP), SpA(K)
Dr. Risky Vitria Prasetyo, SpA(K)

SIE Dr. Prastiya Indra Gunawan, SpA
PERSIDANGAN & Dr. Andy Darma, SpA
ACARA Dr. Riza Kurniawan, SpA

SIE PENDAFTARAN Dr. Siti Nurul Hidajati, M. Kes., SpA(K)
Dr. Zahrah Hikmah, dr, SpA
Dr. Leny Kartina, SpA
Dr. Kartika Darma Handayani, SpA
Dr. Dwi Putri Lestari, SpA
Halimatus Zuhroh
Anna

SIE PAMERAN, Dr. I Ketut Alit Utamayasa, SpA(K)
PERLENGKAPAN & Dr. Satrio Budiman, SpA
DOKUMENTASI Dr. Deddy Iskandar, SpA
Dr. Azwin Mengindra Putera L, SpA
Dr. Taufiq Hidayat, SpA
Dr. Mahendra TA Sempurna, SpA

SIE KONSUMSI Dr. Landia Setiawati, SpA(K)
Dr. Maria Shanti, SpA

SIE MULTIMEDIA Wahyu
Rudi

SIE EVALUASI Dr. Muhammed Faizi, SpA(K)
Dr. Nurrochmah, SpA

SIE KESEHATAN Dr. Martono Tri Utomo, SpA(K)

Daftar Isi

Kata Pengantar Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya	iii
Kata Pengantar Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya	iv
Kata Pengantar Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak	v
Kata Pengantar Ketua Panitia	vi
Daftar Pembicara	vii
Susunan Acara	viii
Susunan Panitia	x
Daftar Isi	xii
<input type="checkbox"/> <i>Fever In A Child: Basic Pathophysiology</i> Ismoedijanto	1
<input type="checkbox"/> <i>The Use Of Antipyretic Drugs In Children</i> M. Sjaifullah Noer	27
<input type="checkbox"/> <i>Hematologic Changes in Fever Condition</i> IDG Ugrasena	53
<input type="checkbox"/> <i>Hand, Foot and Mouth Disease</i> Dominicus Husada	63
<input type="checkbox"/> <i>Reccurrent Pneumonia</i> Retno Asih	89
<input type="checkbox"/> <i>Urinary Tract Infection: Diagnostic Approach</i> Ninie A. Soemyarso	107
<input type="checkbox"/> <i>Febrile Neutropenia</i> Bambang Permono	127
<input type="checkbox"/> <i>Urinary Tract Infection: Comprehensive Management</i> Risky Vitria Prasetyo	143
<input type="checkbox"/> <i>Common Cold: Antibiotic Indication</i> Deddy Ishandor	177

<input type="checkbox"/> <i>Acute Pharyngitis: Antibiotic Indication</i> Parwati S. Basud	201
Daftar Buku Continuing Education	231
Syarat-syarat Penulisan Kertas Kerja untuk Continuing Education (Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan)	255
Jadwal Pelayanan Poli Khusus Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya	257

Hand, Foot, And Mouth Disease

Dominicus Husada

Divisi Penyakit Infeksi dan Pediatri Tropik

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRACT

Over the past few decades HFMD (hand, foot, and mouth disease) epidemics have occurred in various places and caused a serious proportion of severe complications and deaths in—mostly—children, especially in Asia Pacific region. To date, the majority of cases have been noted in China. Some of the patients will have severe neurological complications and die. This disease is caused by enteroviruses, especially Enterovirus 71 (EV71) and Coxsackievirus A16 (CV A16). The main signs and symptoms are mouth ulcers and skin lesions. The most severe complications are various neurological disturbances, cardiopulmonary failure and pulmonary oedema that mainly caused by EV71. There is no definitive treatment and vaccine for this disease. Contact avoidance and self hygiene are the key of prevention.

Key words: hand foot and mouth disease, Asia Pacific, Enterovirus 71, Coxsackievirus A16

ABSTRAK

Sejak kasus pertama di tahun 1957, penyakit *hand, foot, and mouth* (HFMD) menyebar ke banyak tempat dan dengan jumlah kasus yang terus meningkat. Daerah yang terbanyak terkena adalah

kawasan Asia Pasifik, terutama Republik Rakyat China. Sekalipun sebagian besar penderita penyakit ini akan sembuh dalam beberapa hari, ada sebagian kecil yang akan memberat dan meninggal. Penyakit ini disebabkan oleh enterovirus, terutama Enterovirus 71 (EV71) dan Coxsackievirus (CVA16). Gejala dan tanda klinis utama berupa ulkus di rongga mulut dan lesi di kulit. Komplikasi berat akan berupa gangguan sistem saraf, kegagalan jantung paru, dan edema pulmonum yang terutama disebabkan oleh EV71. Belum ada terapi definitif maupun vaksin untuk penyakit ini. Menghindari kontak dan selalu menjaga kebersihan diri adalah kunci utama pencegahan.

Kata kunci: *hand foot and mouth disease, Asia Pacific, Enterovirus 71, Coxsackievirus A16*

PENDAHULUAN

Penyakit *hand, foot, and mouth* (HFMD) ditemukan pertama kali di Selandia Baru pada tahun 1957. Penyebab utama adalah genus Enterovirus (sedikitnya ada 37 virus yang dapat menyebabkan penyakit eksantematous dan lebih dari 20 yang dapat menyebabkan HFMD). Dari semua virus, Enterovirus adalah penyebab terbanyak penyakit eksantema yang berhubungan dengan infeksi. Diperkirakan ada sekitar 1 miliar orang yang terinfeksi setiap tahun. Hingga saat ini diperkirakan ada 40 negara yang telah memiliki kasus HFMD dengan jumlah penderita yang bervariasi.

Robinson & Rhodes menulis laporan pertama pada tahun 1958 mengenai kasus dengan demam dan lesi di mulut pada 60 orang di bulan Juli di Toronto, Kanada. Yang terisolasi pada saat itu adalah Coxsackievirus A16 (CVA16). Wabah kedua terjadi di Birmingham, Inggris pada tahun 1960. Alsop menulis laporan tentang hal ini dan memunculkan untuk pertama kali istilah HFMD.

Human Enterovirus 71 (HEV71 atau EV71) teridentifikasi pada tahun 1969 di California dari seorang bayi penderita ensefalitis

bukan HFMD. Hubungan HFMD dan EV71 baru diketahui pada tahun 1973 di Swedia dan Jepang.

Karena kemiripan nama, penyakit ini perlu dibedakan dengan "*foot and mouth disease*" (penyakit mulut dan kuku) pada sapi.

Pada tahun 2000 terjadi wabah besar di Singapura yang banyak berdampak pula ke Indonesia. Dari periode ini lahir istilah "virus Singapura" di kalangan masyarakat Indonesia.

EPIDEMIOLOGI

Sejak penemuan pertama di California pada tahun 1969 (strain BrCr) terjadi beberapa kali wabah EV71 di Hungaria (1975), Bulgaria (1977), Australia, Swedia, dan Amerika Serikat, dan selanjutnya setelah era 1990-an di Taiwan, Australia, Singapura, Malaysia, China, Vietnam, dan Kamboja. Pada setiap wabah dijumpai banyak morbiditas dan mortalitas (terutama pada era setelah 1990-an). Di Taiwan sebagai contoh, pada tahun 1998 didapatkan 1,4 juta kasus dengan 405 komplikasi neurologis berat dan 78 kematian. Pada tahun 2000 terjadi lagi wabah dengan 80.677 kasus dan 41 kematian. Singapura mengalami beberapa kali wabah sejak bulan Juni 1970. Wabah terbesar di tahun 2000 menyerang 3790 penderita dengan 4 kematian dengan penyebab terbesar adalah EV71. Sejak tahun 2000 itu jumlah kasus di Singapura terus meningkat.

Di Republik Rakyat China pada tahun 2007, 2008, dan 2009 terjadi 83.344, 488.955, dan 1.155.525 kasus dengan 17, 126, dan 353 kematian. Pada tahun 2010 dan 2011 dijumpai 3.394.375 kasus dengan 1414 kematian. Memang negara dengan kasus terbanyak di dunia adalah Republik Rakyat China. Wabah pertama di China terjadi pada tahun 1981. Saat ini HFMD di China berada di urutan kedua "morbiditas" dari semua penyakit infeksi dan di urutan pertama pada daftar penyebab kematian terbanyak. Di Malaysia terjadi wabah besar di Sarawak pada tahun 1997 dengan 2628 kasus

dan 28 kematian karena kegagalan sistem kardio pulmoner yang progresif. Di Thailand, angka terbesar ditemukan di wilayah utara. Secara keseluruhan, angka kematian di dunia berkisar antara 10 – 25,7%.

Dari semua negara di dunia, kebanyakan HFMD terjadi di wilayah Asia dan Pasifik Barat; sekalipun demikian dijumpai adanya laporan wabah di beberapa negara Eropa seperti Spanyol dan Kroasia, dan di Amerika Serikat.

Pada umumnya jumlah kasus akan meningkat selama musim panas namun beberapa kali kejadian pada musim yang lain telah juga dilaporkan yang antara lain diduga akibat adanya pemanasan global (peningkatan suhu rata-rata di musim dingin), termasuk beberapa kali kedatangan El Nino. Di Vietnam dan Thailand puncak kasus terjadi di sekitar musim gugur. Selama beberapa tahun terakhir ditemukan 2 puncak dalam setahun di beberapa negara.

Kelompok umur terbanyak penderita HFMD adalah di bawah 10 tahun, lebih spesifik lagi sebelum usia 5 tahun. Wabah umumnya terjadi di daerah suburban. Laki-laki lebih banyak terserang dibandingkan perempuan.

ETIOLOGI DAN VIROLOGI

Penyebab utama HFMD adalah genus Enterovirus (family *picornaviridae*). Genus Enterovirus terdiri dari 12 spesies dengan lebih dari 100 serotipe. Di dalamnya ada 5 kelompok spesies utama. Empat adalah Enterovirus yang terdiri dari HEV A, B, C, dan D. Satu kelompok lain adalah virus Poliomyelitis. HEV A mencakup sedikitnya 16 anggota yaitu CVA2, CVA3, CVA4, CVA5, CVA 6, CVA7, CVA8, CVA10, CVA12, CVA14, CVA16, EV71, EV76, EV89, EV90, EV91, dan EV92. Dua spesies, Enterovirus 71 (EV71) dan Coxsackievirus A16 (CVA16) adalah yang tersering menyebabkan HFMD (sekitar 90%). Sekalipun

demikian subgenotip virus ternyata berbeda-beda di setiap daerah maupun negara. Di beberapa tempat peningkatan kasus ternyata juga disebabkan oleh CVA6 (Finlandia 2008, Taiwan 2010, Jepang 2011, USA 2012). CVA 6 juga endemis di Singapura, China, dan Thailand. Beberapa Enterovirus lain yang telah dilaporkan sebagai penyebab HFMD adalah CA2, CA4, CA5, CA7, CA9, CA10, CB1, CB2, CB3, CB4, dan CB5.

HEV B terdiri dari 60 serotipe konvensional, termasuk CVB1-6, A9, Echo1-7, 9, 11-21, 24-27, dan 29-33, serta EV-B 69, 73-75, 77-78, 93, 97, 98, 100-101, 106-107, 110, dan *simian agent 5* (SA5). Di Amerika Serikat CVB1 dan EV30 berhubungan dengan kondisi neonatus yang berat dan wabah meningitis aseptik. Di China didapatkan beberapa kali laporan wabah dengan HEV B ini. Diyakini bahwa spesies tidak hadir semata-mata sebagai genotipe tunggal namun lebih ke arah kelompok fragmen genomik yang berkembang secara independen. Sejak 1997 strain HEV B yang relatif paling banyak ditemukan di Asia Tenggara adalah BB-5 dan CB-5.

EV71 adalah virus kecil, non enveloped, berbentuk ikosahedral. Genom EV71 berutas tunggal, dengan RNA terpolarisasi positif, dengan 7411 nukleotida dan mempunyai 4 protein struktural (VP1-VP4) dan 7 protein non struktural (2A-2C dan 3A-3D). Genom RNA berada dalam kapsid ikosahedral yang terbentuk dari 60 kopi dari setiap 4 protein struktural. RNA virus EV71 mempunyai protein kecil yang disebut Vpg yang terikat secara kovalen di ujung 5'. Daerah 5' UTR terdiri dari 745 nukleotida. Pada daerah ini pula didapati 450-nt IRES (*internal ribosomal entry site*) yang memediasi translasi picornavirus. Beberapa protein di dalam sel diketahui berhubungan dengan daerah 5' UTR tersebut dan berperan dalam replikasi RNA dan atau aktivitas IRES. Beberapa penelitian juga membuktikan bahwa daerah 5' UTR dan 3' UTR enterovirus berperan dalam memilih jaringan, virulensi

neurologis, dan patogenesis lainnya. Nukleotida 480, 481, dan 472 pada daerah 5'UTR menjadi determinan neurovirulensi dari PV1, PV2, dan PV3. *Stem-loop II* pada daerah 5'UTR dari CVB1 dan CVB3 menentukan fenotipe yang virulen terhadap sistem kardiovaskular.

EV71 dikemukakan pertama kali pada tahun 1969 di California dari bayi berusia 2 bulan yang menderita meningitis aseptik. EV71 mempunyai 3 genotip, A-B-C, yang kemudian terbagi lagi menjadi 10 subgenotip (A, B1-B5, C1-C5) berdasarkan gen VP1. Belakangan subgenotip C4 diklasifikasikan sebagai genotip D. Hingga saat ini 5 tambahan genogroup (D, E, F, G, dan H) telah dibakukan. CVA16 terdiri dari 2 genotip, A dan B. Genotip B terbagi atas subtipe B1 dan B2. Deteksi subgenotip atau genogroup tidak dapat dilakukan dengan PCR standar.

Serupa dengan EV71, CVA16 adalah virus kecil *non enveloped*, merupakan virus RNA utas tunggal polaritas positif, dengan ukuran genom sekitar 7,4 kb. CVA16 juga mengandung 60 kopi dari 4 protein kapsid VP1, VP2, VP3, dan VP4 yang membentuk bangunan ikosahedral pentamerik. Analisis sekuen VP1 yang lengkap menunjukkan bahwa subgenotip B1a dan B1b adalah strain yang prevalen dan beredar di banyak negara Asia sejak tahun 2000. Subgenotipe B1c ditemukan di Malaysia dan Perancis, sedangkan B2 menyebabkan wabah di Jepang dan Malaysia dari 1981 hingga 2000.

TRANSMISI

Transmisi HFMD terjadi melalui jalur fekal oral, sentuhan, maupun sekret dari mulut. Di lapangan, penggunaan kain dan alat rumah tangga bersama, penularan dari mulut ke mulut, serta mengkonsumsi air yang terkontaminasi adalah cara penularan yang sering didapat.

Penelitian Li dkk. di China menunjukkan bahwa *shedding* virus di feses dapat mencapai 54 hari dan di tenggorokan sekitar 30 hari.

Lamanya *shedding* berhubungan dengan derajat keparahan penyakit, sesuatu yang tidak terjadi pada hepatitis A dan rotavirus. *Shedding* telah dimulai bahkan sebelum muncul gejala klinis. Lama setelah penderita menjadi asimtomatik masih didapati virus pada feses yang berakibat besar untuk transmisi. Pada dewasa, *shedding* didapatkan sampai akhir minggu ke-6, namun untuk kontak sedikit berbeda. Hampir semua kontak menjadi negatif pada minggu kedua.

Penyebaran penyakit terjadi cepat di sekolah maupun tempat penitipan anak. Dalam usaha memotong transmisi, upaya meliburkan sekolah terbukti efektif. Sedikitnya 2% penderita disebabkan oleh kasus-kasus awal. Jumlah penularan sekunder jauh lebih tinggi.

PATOGENESIS

Secara umum "perjalanan" virus dimulai dengan penempelan awal virus terhadap faktor perlekatan di permukaan sel yang selanjutnya diikuti interaksi dengan reseptor. Reseptor di permukaan sel umumnya adalah *heparan sulfat* dan *sialylated glycan*. EV71 memasuki sel melalui endositosis yang dimediasi clathrin dan selanjutnya selubung akan terbuka di dalam endosom awal. RNA virus kemudian mengalami translasi yang tergantung IRES (*internal ribosomal entry site*), dan poliprotein kemudian terpecah menjadi protein struktural dan nonstruktural, dengan bantuan enzim protease 2A dan 3C. Protein struktural akan banyak terlibat dalam sintesis utas RNA positif dan negatif. RNA utas positif kemudian dikemas ke dalam prokapsid yang seterusnya akan menjadi partikel virus matur.

Faktor virus dan inang bekerja sama untuk patogenesis infeksi enterovirus. Faktor virus meliputi antara lain struktur RNA. Faktor inang antara lain adalah reseptor. Ada 2 reseptor yang telah diketahui yaitu SCARB2 (juga dikenal reseptor class B2) yang terdapat pada hampir semua sel selubung lemak sebagai reseptor utama, dan PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) yang terdapat pada permukaan

netrofil dan leukosit saja. SCARB2 (=LGP85=CD36b like-2) tersusun dari 487 asam amino dan merupakan famili CD36. SCARB2 berperan dalam transportasi di membran dan reorganisasi kompartemen endosomal / lisosomal. Perlekatan dengan sel non leukosit sangat bergantung pada SCARB2. Masih terdapat 3 faktor seluler lain yang berperan dalam tahap awal infeksi EV71 yaitu annexin II, asam sialat, dan DC-SIGN.

EV71 melekat pada SCARB2 melalui VP1 di sekitar residu Gln-172. Reseptor ini merupakan protein transmembrane tipe III dengan 476 asam amino yang merupakan famili CD36 dari protein reseptor scavenger. Ekson 4 dari SCARB2 bertanggung jawab terhadap interaksi dengan VP1 protein dari EV71. CVA 7, 14, dan 16 juga menggunakan reseptor ini. Perlekatan dengan leukosit banyak mengandalkan PSGL-1. Sekalipun demikian PSGL-1 saja tidak dapat berperan tunggal pada patogenesis sesuai percobaan pada tikus transgenik.

Ev71 dapat mencapai sistem saraf dengan menghindari sistem imun inang, melewati sawar darah otak, dan kemudian menyebar ke sistem saraf pusat dari aliran darah. Enterovirus juga sensitif terhadap interferon.

Identifikasi sitokin dan kemokin menunjukkan peningkatan beberapa sitokin pada kasus tanpa komplikasi (seperti GM-CSF, IL-2, IL-33, dan IL-23), pada kasus dengan gangguan nafas (G-CSF dan MCP-1), dan kasus dengan gangguan sistem saraf (IP-10, MCP-1, IL-6, IL-8, dan G-CSF pada cairan serebrospinal). Penelitian lain di Shanghai menemukan peningkatan IL-3, IL-6, IL-12p40, dan TNF- α yang disertai penurunan IL-1Ra, IL-8, IL-16, CXCL-1, dan CCL27 pada kasus tanpa komplikasi neurologis berat. Penelitian Griffiths dkk (2012) di Malaysia menemukan peningkatan signifikan IL-1 β , IL-1Ra, dan G-CSF pada penderita dengan gangguan kardio pulmoner dan juga yang meninggal. Ratio G-CSF : IL-5 di atas 100 merupakan petanda

prognostik kematian yang akurat (akurasi 85,5%, sensitifitas 100%, dan spesifisitas 84,7%). Di Beijing, Li dkk (2014) mengidentifikasi kenaikan IL-2, IL-4, IL-10, IFN δ , GM-CSF, dan TNF α pada kasus HFMD berat.

Deng dkk (2013) melakukan penelitian proteomik pada HFMD berat dan menemukan 38 protein yang diperkirakan berperan. Protein tersebut dikelompokkan dalam 3 : fungsi molekuler, proses biologis, dan kelas protein. Penelitian ini menemukan bahwa ada beberapa protein yang sangat menurun seperti komplemen C3, *inter alpha globulin inhibitor H2* (ITIH2), serum albumin, plasminogen, dan *retinol binding protein 4* (RBP4). Sekelompok protein tersebut terlibat dalam proteksi terhadap invasi virus dan eliminasinya, pelepasan histamin, pengaturan tekanan darah, dan transpor retinol. Penurunan protein tersebut akan membuat penyakit bertambah parah.

Dari segi genetik inang, frekuensi sel B matur dengan CD19⁺HLADR⁺ menentukan kadar antibodi dan dapat berubah setiap waktu.

GEJALA DAN TANDA KLINIS

Setelah masa inkubasi 3-6 hari, gejala dan tanda klinis bisa dijumpai. Gambaran klinis dapat dibagi atas asimtomatik dan simtomatik. Proporsi infeksi laten: simtomatik sekitar 100 : 1. Di antara gejala dan tanda klinis, sesuai nama penyakitnya, proses utama biasanya terjadi di mulut dan kedua ekstremitas. Bentuk utama adalah ulkus di mulut dan vesikel di ekstremitas-telapak kaki dan telapak tangan. Ulkus ini umumnya diawali bintik merah di rongga mulut, terutama pada gusi, lidah, dan sisi buccal pipi. Di kulit ruam diawali dengan bintik merah dan beberapa vesikel berbentuk bulat atau oval. Sebagian penderita tidak merasa gatal. Cairan di dalam vesikel dapat menjadi keruh dan berbau tidak sedap pada

sebagian penderita. Didapati juga eritema di sekitar lesi. Sekalipun bentuk klasik adalah vesikel, lesi di kulit dapat pula berupa eritema, urtikarial, eritromakulopapuler, petekial, dan purpural. Di telapak kaki dan tangan gambaran vesikel klasik mungkin tidak ada. Sebagai gantinya dijumpai papula eritematous.

Hampir 100% penderita mengalami panas. Gambaran klinis lain terjadi di saluran nafas dan meliputi antara lain batuk, pilek, dan nyeri telan. Sebagian penderita juga merasakan gatal, muntah, mencret, dan mialgia. Ulkus di mulut akan terasa perih sehingga anak sulit makan dan minum dan bisa jatuh dalam keadaan dehidrasi. Pada umumnya gejala klinis akan berakhir dalam 4-6 hari.

Presentasi klinis tidak khas (atipikal) dapat berupa ruam makulopapular di wajah, badan, dan gluteus, atau vesikel besar atau bullae di berbagai lokasi di badan. Gambaran tidak khas ini diduga berhubungan dengan CVA6.

EV71 –berlainan dengan Coxsackie A16– dapat pula menimbulkan gejala dan tanda neurologis berat yang meliputi: lumpuh layu akut seperti poliomyelitis, meningitis aseptik, meningoensefalitis, ensefalitis batang otak, Sindroma Guillain-Barre, ataksia serebelar, *acute transverse myelitis*, *opso-myoclonus syndrome*, dan hipertensi intrakranial benigna, ditambah gangguan jantung paru berupa edema paru neurogenik dan miokarditis.

Secara umum penggolongan HFMD berat adalah apabila dijumpai gejala klinis klasik HFMD ditambah gejala neurologis, gangguan nafas, maupun kumpulan gejala berat lain. HFMD berat sebagian besar terjadi pada balita. Adanya suhu di atas 39°C, letargi, *drowsy*, sering muntah, dan juga kejang, adalah tanda-tanda memberat. Penderita yang terinfeksi oleh lebih dari 1 virus akan cenderung menjadi lebih berat.

PEMERIKSAAN TAMBAHAN

Sebenarnya diagnosis awal dapat didasarkan atas gambaran klinis. Pemeriksaan darah tepi pada umumnya menunjukkan gambaran leukositosis. Penderita juga sering mengalami hiperglikemia. Semakin berat derajat kasus, semakin berat pula derajat leukositosis dan hiperglikemia.

Pemeriksaan tambahan yang juga sering dilakukan adalah pungsi lumbal dan analisis cairan serebrospinal, EKG, foto toraks, dan MRI. Pleiositosis pada CSF adalah prediktor kematian mendadak karena kegagalan kardiopulmoner, bahkan pada kondisi tanpa gejala dan tanda neurologis berat.

Dari pemeriksaan serologi, Ig M (-captured ELISA) terhadap EV71 dan CVA16 telah pula dikembangkan. Hasil penelitian di China menunjukkan akurasi yang cukup baik. Kedua virus dapat dideteksi sejak hari pertama sakit. Pada hari ke-5 dan ke-8 angka positif mencapai 100%. Sensitifitas untuk EV71 dan CVA16 adalah 90,2% dan 68%. Adapun *Positive Predictive Value* (PPV) dan *Negative Predictive Value* (NPV) untuk EV71 dan CVA16 mencapai 81,3%, 91%, 54,4%, dan 88,6%. Reaksi silang tak dapat dihindari karena dijumpai kesamaan antara EV71 dan CVA16 sebesar 77% di tingkat genom dan 89% untuk sekuen asam amino. Reaksi silang juga terjadi dengan Enterovirus lain.

Identifikasi virus dapat dilakukan dengan isolasi virus / kultur (feses, apus tenggorok, cairan vesikel, darah, urine, CSF, dan cairan tubuh lain), tes netralisasi, dan RT-PCR untuk mendeteksi RNA virus. Proses tersebut berbiaya besar, menghabiskan waktu cukup lama, dan memerlukan tenaga berpengalaman. Analisis dengan RT-PCR dan sekuensing dilakukan terutama pada protein VP1. Virus diisolasi dari saluran cerna dan feses. Lebih sulit menangkap virus di serum/ darah atau cairan serebrospinal pada fase viremia. Belum pernah dilaporkan adanya lebih dari 1 jenis Enterovirus penyebab HFMD pada 1 penderita berdasarkan hasil pemeriksaan RT-PCR.

TATALAKSANA

Sebagian besar kasus akan sembuh dengan sendirinya. Pengobatan utama bersifat suportif dan simtomatis. Tatalaksana meliputi juga isolasi penderita untuk mencegah infeksi tumpangan.

Penerapan protokol secara ketat yang meliputi prosedur cuci tangan, kebersihan peralatan makan, kebersihan air minum, dan menghindari kontak langsung dengan penderita, adalah keharusan. Dalam skala kesehatan masyarakat, meliburkan sekolah dan membatasi kegiatan massal adalah langkah efektif.

Hingga saat ini tidak ada terapi definitif untuk HFMD. Beberapa antivirus sedang dalam penelitian dan pengembangan. Mekanisme kerja obat disesuaikan dengan patogenesis. Ada bahan yang diarahkan untuk *attachment*, *entry*, *uncoating*, *translation*, *polyprotein processing*, dan polimerase RNA. Pada setiap tahap tersedia beberapa kandidat namun sedikit yang telah menjalani penelitian fase 3. Bahan yang paling siap untuk diteliti dalam skala yang lebih besar adalah rupintrivir dan pleconaril. Di samping itu, ribavirin dan amantadine telah digunakan untuk virus lain dan sedang dipertimbangkan untuk dapat ditujukan kepada enterovirus. Replikasi dan laju mutasi yang tinggi membuat hambatan kerja bahan aktif pada enterovirus. Salah satu cara mengatasi resistensi adalah dengan menggabungkan inhibitor virus dengan obat yang ditujukan pada faktor inang. Pleconaril adalah antivirus berspektrum lebar, mencegah perlekatan virus pada reseptor, uncoating, serta menghambat pelepasan RNA virus ke dalam sel inang, namun tidak dapat menghambat efek sitopatik yang diinduksi EV71. Obat ini hanya tersedia di sebagian negara di dunia.

Untuk HFMD berat selain perawatan rumah sakit, kepada penderita dapat diberikan IVIG 2g/kg, 2-3 hari dan ~~antibiotik~~ 1-2 mg/kg/hari yang dapat dihentikan sampai E-11 ~~hari~~ ~~atau~~ ~~lebih~~

ini akan diturunkan setelah 3 hari. Terapi lain adalah manitol 20% sebanyak 1-2g/kg/kali dan bantuan nafas mekanik.

Pemberian steroid tidak akan mengubah perubahan dan komposisi sitokin dan kemokin. Di China sering diberikan tambahan antivirus lokal maupun dari dunia barat. Berbagai obat tradisional/fitofarmaka di China memang sering digunakan namun dengan laporan penelitian yang bervariasi. Injeksi Reduning, injeksi xiyanping, Jinzhen oral liquid, dan Kangfuxin liquid adalah contohnya. Pada umumnya saran yang diberikan adalah menggabungkan pengobatan tradisional dan modern.

Pada saat ini di Vietnam sedang dilakukan penelitian (RCT) terapi HFMD berat dengan magnesium sulfat. Penelitian ini dilatarbelakangi penggunaan magnesium sulfat pada penderita tetanus berat.

KOMPLIKASI

Komplikasi yang sering dijumpai adalah dehidrasi karena kesulitan makan dan minum. Komplikasi lain dapat berupa gejala dan tanda neurologi berat seperti yang disebutkan di atas, ditambah peredaran dan gangguan sistem otonom.

Di Semenanjung Malaysia ketika terjadi wabah pada tahun 1997 didapati 11 anak meninggal. Tujuh penderita menunjukkan syok kardiogenik yang ditandai dengan takikardia persisten, nadi perifer yang melemah, perfusi perifer yang buruk, ekstremitas yang kebiruan, dan edema pulmonum. Tujuh penderita menunjukkan gangguan fungsi ventrikel yang parah. Hasil otopsi menunjukkan ensefalitis batang otak dengan fokus nekrosis neuronal dan abses mikro.

Ensefalitis batang otak, yang sering dijumpai, terdiri dari 3 tingkatan (grade I, II, dan III). Grade I ditandai mioklonus, tremor dan ataxia. Pada grade II dijumpai mioklonus bersama dengan gangguan fungsi saraf otonom. Pada grade III dijumpai gangguan fungsi vegetatif, kerusakan medulla oblongata, pons, dan struktur otak tengah yang

akhirnya akan menimbulkan edema pulmonum neurogenik, satu keadaan yang paling ditakuti oleh para klinisi. Dapat ditemukan pula perdarahan. Penderita edema pulmonum akan mengalami inflamasi hebat di otak tengah. Daerah yang mengatur sistem saraf simpatis mengalami kerusakan. Aliran darah mengalir dari sirkulasi umum ke sirkulasi pulmonal tanpa hambatan.

Penderita yang menunjukkan kelainan neurologis berat akan mengarah ke edema pulmonum dan meninggal karena kolaps sistem kardiopulmoner, terutama apabila tatalaksana tidak dilakukan sedini mungkin. Diperkirakan gagal jantung neurogenik dan edema pulmonum merupakan konsekuensi dari over aktivasi sistem saraf simpatis. Diduga gambaran klinis merupakan respon dari badai sitokin yang mengganggu jaringan SSP dan akhirnya mengganggu stabilitas. Penderita tersebut juga menunjukkan penurunan limfosit, deplesi limfosit T CD4 dan CD8, dan penurunan imunitas seluler di darah perifer.

Hampir semua penderita yang meninggal menunjukkan vasokonstriksi, keringat dingin, nadi lemah, anoksia, dan sputum hemoragis. Pada gangguan kardio pulmoner berat dijumpai kerusakan dinding alveoli parsial dan efusi inflamasi pada alveolus tersebut.

Penelitian Zhang dkk (2014) di China yang menggunakan analisis *microarray* ekspresi gen pada PBMC menemukan beragam gen dengan kenaikan ekspresi pada saat infeksi EV71. Sebagai contoh, ekspresi gen TAC1 sangat meningkat di SSP, sementara ekspresi IL-17A sangat meningkat di paru. Gen TAC1 mempengaruhi *substance P* dan neurokinin-A. Gen ini mengatur fungsi otonom perifer seperti tekanan darah dan frekuensi nafas.

Empat sampai enam minggu setelah penyakit berlalu dapat pula timbul *onychomadesis* atau terlepasnya jaringan kuku dari dasarnya. Kelainan ini akut, tidak nyeri, dan bukan merupakan proses inflamasi. Pasien mungkin datang dengan "fronverro" (*of the nail's plate (Beau's line)*) atau kuku terlepas total. Komplikasi ini diduga berhubungan dengan *Coxsackievirus A5, A6, dan A10*. *Onychomadesis* dilaporkan pertama kali di Chicago pada tahun 2000. Setahun kemudian dipublikasikan laporan kasus pada 4 anak di Eropa. Wabah penyakit ini dilaporkan tahun 2008 di Saragossa, Spanyol. *Onychomadesis* juga dapat disebabkan oleh infeksi *Candida* dan dermatitis kontak.

DIAGNOSIS BANDING / PENYAKIT LAIN YANG DISEBABKAN OLEH EV71

Diagnosis banding HFMD dapat dilihat dari 2 hal yaitu lesi di mulut dan lesi di kulit. Untuk lesi di mulut, diagnosis banding antara lain adalah : herpangina, stomatitis herpes, *aphtous ulcers*, eritema multiforme, faringitis virus, dan penyakit Kawasaki. Gambaran klinis kulit penderita HFMD menyerupai kelainan vesikuler lain seperti cacar air, herpes simpleks, gigitan serangga, urtika papular, serta beberapa penyakit dengan bulla. EV71 juga dapat menimbulkan herpangina yang hanya berupa ulkus di rongga mulut tanpa kelainan kulit, stomatitis, gangguan gastrointestinal, perikarotis, disfungsi ventrikel, dan berbagai ragam eksantema.

Pada keadaan berat, kegagalan kardiopulmoner menyerupai gangguan kardiopulmoner berat karena sebab lain.

Neonatus juga cukup sering mengalami infeksi Enterovirus. Pada umumnya penyakit yang timbul juga sembuh dengan sendirinya. Beberapa virus seperti *Coxsackie 1-5* dan *echovirus 11* dapat menimbulkan penyakit berat. Hal serupa juga terjadi pada *Coxsackie 3, 9, dan 16*, sekalipun dengan frekuensi yang lebih jarang. Pada umumnya infeksi neonatus ditularkan secara vertikal. Gejala dan tanda klinis muncul setelah 3-10 hari. Infeksi yang fatal pernah dilaporkan pada usia 3 bulan. Sindroma klinis tersering didapatkan ialah miokarditis, hepatitis, pneumonia, dan sepsis.

FAKTOR RISIKO

Faktor risiko terjadinya wabah telah banyak diteliti. Xiaona dkk (2014) di Beijing menemukan kelas / tingkat sekolah, radiasi matahari dalam ruangan, dan radiasi ultra violet sebagai faktor protektif serta suhu sebagai faktor risiko. Semakin rendah tingkat kelas, semakin besar risiko penularan. Ruan dkk (2011) mengidentifikasi bermain dengan anak tetangga, mengunjungi klinik rawat jalan kurang dari seminggu sebelum onset, dan terpapar dengan kerumunan massa di tempat umum sebagai faktor risiko HFMD dan herpangina.

Analisis multivariat di Harbin menemukan beberapa faktor risiko terjadinya HFMD berat yaitu: usia dini, lokasi morbiditas, lama demam, simptom ulkus di mulut, abnormalitas kadar netrofil, kadar hemoglobin, dan hiperglikemia. Penelitian Pan dkk (2012) di Anhui menemukan faktor risiko HFMD berat yang terdiri atas usia kurang dari 3 tahun, letargi, *withdrawness*, *shake of limbs*, leukositosis, dan CK-MB yang tinggi. Sementara itu di Beijing, Li dkk (2014) menemukan 5 faktor risiko HFMD berat yaitu : frekuensi nafas >26 x/menit, usia < 4 tahun, glukosa darah > 8,3 mmol/L, limfosit >40%, dan ALT >40 U/L. Penelitian di Sarawak oleh Ooi dkk (2009) menemukan 3 faktor risiko HFMD berat yaitu : lama panas lebih dari 3 hari, suhu $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, dan riwayat letargi. Di Korea, Kim dkk (2013) mengidentifikasi faktor risiko komplikasi neurologis terdiri dari : nyeri kepala (OR 10,75) dan tanda-tanda neurologis (OR 42,76).

Hubungan antara genotip dan derajat berat kasus telah pula diteliti di beberapa tempat namun diperoleh hasil yang bervariasi. Haplotype HLA-A33, HLA-DR17, defisiensi G6PD, dan CTLA-4 diduga berperan sebagai faktor inang.

Memelihara kucing juga diduga mengurangi risiko HFMD sebab kucing dapat membawa Enterovirus dan menimbulkan infeksi subklinis bagi manusia. ASI merupakan faktor protektif. Antibodi dapat pula disalurkan melalui ASI.

PENCEGAHAN

Pada saat ini di pasar komersial tidak ada vaksin untuk EV71 dan Coxsackie A16. Beberapa kandidat vaksin sedang diteliti. Karena EV71 bertanggung jawab atas 80-95% kasus berat dan fatal, prioritas utama diarahkan kepada virus ini. Di antara semua protein, VP1 adalah yang paling penting dan patogenik. Tiga kandidat vaksin inaktif sedang dipersiapkan untuk penelitian fase III. Ketiganya diproduksi oleh perusahaan di daratan China. Dua vaksin sejenis lain baru melewati fase I (Taiwan dan Singapura). Vaksin disarankan diberikan pada usia 9 bulan karena adanya antibodi maternal. Vaksin hidup dilemahkan dan vaksin sub unit juga menjalani pengujian namun belum semaju vaksin di atas. Di masa depan diperlukan vaksin yang dapat melindungi terhadap 2 virus utama, EV71 dan CAV16.

Beberapa negara yang sering terkena wabah HFMD seperti China, Taiwan, Hong Kong, dan Singapura telah menerapkan sistem surveilans terpadu untuk penyakit ini. Sistem tersebut memungkinkan deteksi dini peningkatan kasus di komunitas serta tata laksana awal yang terarah. Dengan sistem terpadu ini juga diketahui adanya siklus setiap beberapa tahun (umumnya berbeda untuk setiap negara) timbulnya wabah (setiap sekitar 3 tahun).

Antibodi dari ibu bersifat protektif. Di China ditemukan angka seropositif yang tinggi (80%) pada ibu hamil. Pada bayi antibodi maternal akan bertahan hingga 7 bulan, untuk selanjutnya bertahan pada kadar yang rendah dan kemudian meningkat lagi pada usia 12 hingga 27-38 bulan.

Pada penelitian hewan didapatkan hasil antibodi netralisasi spesifik VP-1 melindungi dan menyebabkan penurunan *viral load* dan sitokin pro inflamasi.

PROGNOSIS

Pada umumnya HFMD sembuh sempurna. Penderita dengan kegagalan ~~jangung paru banyak~~ yang meninggal. Penderita yang mengalami ~~gejala dan tanda~~ neurologis berat dapat menunjukkan gejala sisa yang antara lain berupa keterlambatan perkembangan neurologis dan penurunan fungsi kognitif. Semakin tinggi leukositosis dan semakin berat hiperglikemia semakin buruk prognosis penderita.

PENUTUP

Semakin banyaknya kasus HFMD membuat kebutuhan medikamentosa untuk terapi definitif serta tersedianya vaksin merupakan prioritas terutama bagi negara yang banyak terbebani. Sebelum tujuan tersebut tercapai upaya pencegahan dengan menghindari kontak dan memperhatikan higiene personal harus dilakukan. Diharapkan di masa mendatang jumlah kasus tidak bertambah banyak secara cepat dan angka kematian dapat diturunkan.

Daftar Pustaka

1. Tan CW, Lai JKE, Sam IC, Chan YF. Recent development in antiviral agents against enterovirus 71 infection. *J Biomed Sci.* 2014; 21: 14.
2. Liu N, Xie J, Qiu X, et al. An atypical winter outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with human enterovirus 71, 2010. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 123.
3. Huang WC, Huang LM, Lu CY, Cheng AL, Chang LY. Atypical hand-foot-mouth disease in children: a hospital based prospective cohort study. *Virology.* 2013; 10: 209.
4. Li Y, Zhu R, Qian Y, Deng J. The characteristics of blood glucose and WBC counts in peripheral blood of cases of hand foot and mouth disease in China: a systematic review. *PloS ONE.* 2012; 7(1): e29003.
5. Lin JY, Shin SR. Cell and tissue tropism of enterovirus 71 and other enteroviruses infections. *J Biomed Sci.* 2014; 21: 18.
6. Nishimura Y, Shimizu H. Cellular receptors for human enterovirus species A. *Frontiers Microbiol.* 2012; 3: 105.
7. Hong Z, Shu-zen G, Hao Z, Yue-feng Z, Li-juan Z, Wei Z. Clinical characteristics of hand, foot and mouth disease in Harbin and the prediction of severe cases. *Chinese Med J.* 2012; 125(7): 1261-5.
8. Liu LJ, Xu HM, Lie XJ, et al. Co-detection in the pathogenesis of severe hand-foot-mouth disease. *Arch Virol.* 2012; 157: 2219-22.
9. Bracho MA, Gonzalez-Candelas F, Valero A, Cordoba J, Salazar A. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(12): 2223-8.

10. Zhang Y, Liu H, Wang L, et al. Comparative study of the cytokine/chemokine response in children with differing disease severity in enterovirus 71-induced hand, foot, and mouth disease. *PLoS ONE*. 2013; 8(6): e67430.
11. Kaminska K, Martinetti G, Lucchini R, Kaye G, Mainetti C. Coxsackievirus A6 and hand, foot and mouth disease: three case reports of familial child-to-immunocompetent adult transmission and a literature review. *Case Rep Dermatol*. 2013; 5: 203-9.
12. Shekhar K, Lye MS, Norlijah O, et al. Deaths in children during an outbreak of hand, foot and mouth disease in Peninsular Malaysia-clinical and pathological characteristics. *Med J Malaysia* 2005; 60(3): 297-304.
13. Ljubin-Sternak S, Slavic-Vrzic V, Vilibic-Caviek T, Aleraj B, Gjenero-Margan I. Outbreak of hand, foot and mouth disease caused by Coxsackie A16 virus in a childcare centre in Croatia, February to March 2011. *Euro-surveill*. 2011; 16(21): 19875.
14. Zeng M, Zheng X, Wei R, et al. The cytokine and chemokine profiles in patients with hand, foot, and mouth disease of different severities in Shanghai, China, 2010. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(12): e2599.
15. Chen L, Mou X, Zhang Q, et al. Detection of human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 in children with hand, foot, and mouth disease in China. *Mol Med Reports* 2012; 5: 1001-4.
16. Russo DH, Luchs A, Machado BC, Carmona RC, Timenetsky CS. Echovirus 4 associated to hand, foot, and mouth disease. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2006; 48(4): 197-9.
17. Xiaona W, Ying S, Changying L, et al. A case-control study to identify environmental risk factors for hand, foot, and mouth disease outbreaks in Beijing. *Jpn J Infect Dis*. 2014; 67: 95-99.
18. Zhang T, Du J, Xue Y, Su H, Yang F, Jin QQ. Epidemics and frequent recombination within species in outbreaks of human enterovirus B-associated hand, foot and mouth disease in Shandong China in 2010 and 2011. *PLoS ONE*. 2013; 8(6): e67157.
19. Yu N, Guo M, He SJ, et al. Evaluation of human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 specific immunoglobulin M antibodies for diagnosis of hand-foot-and-mouth disease. *Virology*. 2012; 9: 12.
20. Yip CCY, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Human enterovirus 71 epidemics: what's next? *Emerg Health Threats J*. 2013; 6: 19780.
21. Liu L, Zhang Y, Wang J, et al. Study of the integrated immune response induced by an inactivated EV71 vaccine. *PLoS ONE*. 2013; 8(1): e54451.
22. Li J, Lin C, Qu M, et al. Excretion of enterovirus 71 in persons infected with hand, foot, and mouth disease. *Virology*. 2013; 10: 31.
23. Osterback R, Vuorinen T, Linna M, Susi E, Mykora T, Wans M. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(9): 1435-3.
24. Zhang Y, Yang E, Pu J, et al. The gene expression profile of peripheral blood mononuclear cells from EV71-infected rhesus infants and the significance in viral pathogenesis. *PLoS ONE*. 2014; ((1): e83766.
25. Xu M, Su L, Cao L, Zhong H, Dong N, Xu J. Enterovirus genotypes causing hand, foot and mouth disease in Shanghai, China: a molecular epidemiological analysis. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 489.
26. Zhang G, Zhao J, He L, et al. Reducing injection for fever, rash, and ulcers in children with mild hand, foot and mouth disease: a randomized controlled trial. *J Tradit Chin Med*. 2013; 33(6): 733-42.

27. Wang W, Li W, Yang X, et al. Interleukin-8 is elevated in severe hand, foot, and mouth disease. *J Infect Dev Ctries*. 2014; 8(1): 94-100.
28. Xu J, Cao L, Su L, Dong N, Yu M, Ju J. A new accurate assay for Coxsackievirus A16 by fluorescence detection of isothermal RNA amplification. *J Virol Methods* 2013; 193(2): 459-62.
29. Muppa R, Bhupatiraju P, Duddu M, Dandempally A. Hand, foot and mouth disease. *J Indian Soc Pedo Prev Dent*. 2011; 29(2): 165-7.
30. Sharma N. Hand, foot, and mouth disease: current scenario and Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79: 165-75.
31. Pan J, Chen M, Zhang X, Chen Y, Liu H, Shen W. High risk factors for severe hand, foot and mouth disease: a multicenter retrospective survey in Anhui Province, China, 2008-2009. *Indian J Dermatol*. 2012; 57(A): 316-21.
32. Ma E, Lam T, Chan KC, Wong C, Chuang SK. Changing epidemiology of hand, foot, and mouth disease in Hong Kong, 2001-2009. *Jpn J Infect Dis*. 2010; 63: 422-6.
33. Chong P, Guo MS, Lin FHY, et al. Immunological and biochemical characterization of Coxsackie virus A16 viral particles. *PloS ONE*. 2012; 7(11): e49973.
34. Griffiths MJ, Ooi MH, Wong SC, et al. Is enterovirus 71 encephalitis with cardio-respiratory compromise, elevated interleukin 1 β , interleukin 1 receptor antagonist, and granulocyte colony-stimulating factor levels are markers of poor prognosis. *J Infect Dis*. 2012; 206: 881-92.
35. Kim KH. Enterovirus 71 infection: an experience in Korea, 2009. *Korean J Pediatr*. 2010; 53(5): 616-22.
36. Severe hand, foot and mouth disease associated with enterovirus A6 – Alabama, Connecticut, California, and

Nevada, November 2011-February 2012. *MMWR* 2012. 61(12): 213.

37. Li Y, Zhang J, Zhang X. Modeling and preventive measures of hand, foot and mouth disease (HFMD) in China. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 3108-17.
38. Chen X, Tan X, Li J, et al. Molecular epidemiology of Coxsackievirus A16: intratype and prevalent intertype recombination identified. *PloS ONE*. 2013; 8(12): e82861.
39. Zu FC, Liang ZL, Meng FY, et al. Retrospective study of the incidence of HFMD and seroepidemiology of antibodies against EV71 and CoxA16 in prenatal women and their infants. *PloS ONE*. 2012; 7(5): e37206.
40. Zhang X, Wang H, Ding S, et al. Prevalence of enteroviruses in children with and without hand, foot, and mouth disease in China. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 606.
41. Tian H, Zhang Y, Sun Q, et al. Prevalence of multiple enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Shijiazhuang city, Hebei province, China: outbreaks of Coxsackieviruses A10 and B3. *PloS ONE*. 2014; 9(1): e84233.
42. Deng L, Jia HL, Liu CW, et al. Proteomic analysis of extremely severe hand, foot, and mouth disease infected by enterovirus 71. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 383.
43. Huang J, Wang J, Bo Y, Xu C, Hu M, Huang D. Identification of health risks of hand, foot, and mouth disease in China using the geographical detector technique. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 3407-23.
44. Kim SJ, Kim JH, Kang JH, et al. Risk factors for neurologic complications of hand, foot and mouth disease in Republic of Korea, 2009. *J Korean Med Sci*. 2013; 28: 120-7.
45. Li W, Teng G, Tong H, et al. Study on risk factors for severe hand, foot and mouth disease in China. *PloS ONE* 2014; 9(1): e87991.

46. Ooi MH, Wong SC, Mohan A, et al. Identification and validation of clinical predictors for the risk of neurological involvement in children with hand, foot, and mouth disease in Sarawak. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 3.
47. Yamayoshi S, Fujii K, Koike S. Scavenger receptor B2 as a receptor for hand, foot, and mouth disease and severe neurological disease. *Frontiers Microbiol.* 2012; 3: 32.
48. Linsuwanon P, Puenpa J, Huang SW, et al. Epidemiology and seroepidemiology of human enterovirus 71 among Thai populations. *J Biomed Sci.* 2014; 21: 16.
49. Li W, Yi L, Su J, et al. Seroprevalence of human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 in Guangdong, China, in pre- and post-2010 HFMD epidemic period. *PloS ONE.* 2013; 8(12): e80515.
50. Lin H, Zou H, Wang Q, et al. Short-term effect of El Nino-southern oscillation on pediatric hand, foot and mouth disease in Shenzhen, China. *PloS ONE.* 2013; 8(7): e65585.
51. Ang LW, Koh BKW, Chuan KP, Chua ET, James L, Goh KT. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007. *Ann Acad Med Singapore.* 2008; 35: 105-12.
52. Wang J, Cao Z, Zeng DD, Wang Q, Wang X, Qian H. Epidemiological analysis, detection, and comparison of space-time patterns of Beijing hand-foot-mouth disease (2008-2012). *PloS ONE.* 2014; 9(3): e92745.
53. Guimbao J, Rodrigo P, Alberto MJ, Omenaca M. Onychomadesis outbreak linked to hand, foot, and mouth disease, Spain, July 2008. *Euro Surveill.* 2010; 15(37): 19663.
54. Samphutthanon R, Tripathi NK, Ninsawat S, Duboz R. Spatio-temporal distribution and hotspots of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Northern Thailand. *PLoS One*. 2014; 9(10): e101336.
55. Dubot-Peres A, Tan CYQ, de Chesse R, et al. SYBR Green real-time PCR for the detection of all enterovirus-A71 genogroups. *PloS ONE.* 2014; 9(3): e89963.
56. Chatproedprai S, Theanboonlers A, Korkong S, Thongmee C, Wananukul S, Poovorawan Y. Clinical and molecular characterization of hand-foot-and-mouth disease in Thailand, 2008-2009. *Jpn J Infect Dis.* 2010; 63: 229-33.
57. Hooi PS, Chua BH, Lee CSM, et al. Hand, foot and mouth disease: University Malaya Medical Center experience. *Med j Malaysia.* 2002; 57(1): 88-91.
58. Liang ZL, Mao QY, Wang YP, et al. Progress on the research and development of inactivated EV71 whole-virus vaccine. *Hum Vaccines and Immunother.* 2013; 9(8): 1701-5.
59. Momoki TS. Surveillance of enterovirus infections in Yokohama City from 2004 to 2008. *Jpn J Infect Dis.* 2009; 62: 471-3.
60. Liao L, Ping J, Fang C, et al. Clinical efficacy of Kangfuxin liquid in treatment of hand-foot-mouth disease: a systematic review. Abstract. *Chinese J Exp Trad Med Formulae.* 2012; 24.
61. Cao H, Liu Z, Steinmann P, Mu Y, Luo H, Liu J. Chinese herbal medicines for treatment of hand, foot and mouth disease: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Integrative Med.* 2012; 4(1): e85-e111.
62. Chang HW, Lin YW, Ho HM, et al. Protective efficacy of VP1-specific neutralizing antibody associated with a reduction of viral load and pro-inflammatory cytokines in human SCARB2-transgenic mice. *PloS ONE.* 2013; 8(7): e69858.
63. Ruan F, Yang T, Ma H, et al. Risk factors for hand, foot, and mouth disease and herpangina and the preventive effect of hand-washing. *Pediatrics.* 2011; e898-e904.
64. Cheng YS, Tao HY, Jing Z, et al. Using interrupted time series design to analyze changes in hand, foot, and mouth disease

incidence during the declining incidence periods of 2008-2010 in China. *Biomed Environ Sci.* 2012; 25(6): 645-52.

65. Wang J, Ren JX, Xie YM, Wang WW, Hu J, Liao X. Systematic review of Xiyanping injection for hand foot mouth disease. *Abstract. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2013; 38 (18): 3215-22.
66. Coxsackieviruses, echoviruses, newer enteroviruses, and parechoviruses. Dalam: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editor. *Principles and practice of infectious diseases.* Edisi ketujuh. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 20: 2352-65.
67. Cherry JD. Cutaneous manifestations of systemic infections. Dalam: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editor. *Textbook of pediatric infectious diseases.* Edisi keenam. Philadelphia; Saunders Elsevier, 20 : 755-79.
68. Cherry JD, Krogstad P. Entroviruses and parechoviruses. Dalam: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editor. *Textbook of pediatric infectious diseases.* Edisi keenam. Philadelphia; Saunders Elsevier, 20 : 2110-58.
69. Zhang Q, MacDonald NE, Smith JC, et al. Severe enterovirus type 71 nervous system infections in children in the Shanghai Region of China. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33: 482-7.
70. Xu Z, Shen H, Wang Z, et al. The population based health effect of hand, foot and mouth disease in children in Shanghai. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33; 448-52.

Recurrent Pneumonia

Retno Asih S, Deddy Iskandar, Landia S

Divisi Respirologi

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRACT

The child with recurrent pneumonia presents the clinician with a difficult diagnostic challenge. Many different disorders present in this way, including cystic fibrosis, a range of immunodeficiency syndromes, and congenital abnormalities of the respiratory tract. Infiltrates that recur in a single lobe or segment of one lung may be caused by local airway obstruction, or by anatomic abnormalities of the lung itself. Pneumonias that occur in varied locations, or affect more than one lobe, suggest the presence of a more generalized abnormality, such as syndrome of aspiration, and immunodeficiency. The assessment of these children is demanding. It requires close attention to the history and examination, and in selected cases, extensive investigations. Early and accurate diagnosis is essential to ensure that optimal treatment is given and to minimise the risk of progressive or irreversible lung damage.

Key words: recurrent pneumonia.

ABSTRAK

Anak dengan pneumonia berulang merupakan suatu tantangan bagi klinisi, karena memiliki banyak diagnosis. Terdapat banyak kelainan yang dapat menyebabkan pneumonia berulang dan termasuk sistik