

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Infeksi Virus & Ricketsia

Eva Clark, MD, PhD
Wayne X. Shandera, MD



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

INFEKSI VIRUS

HERPESVIRUS MANUSIA

1. Herpesvirus 1 dan 2

ESSENSIAL

- Spektrum penyakit: stomatitis, lesi urogenital, Bell palsy, ensefalitis.
- Interval yang bervariasi antara pajanan dan penyakit klinis, karena virus herpes simpleks (HSV) menyebabkan penyakit primer (seringkali subklinis) dan reaktivasi.

Pertimbangan Umum

HSV-1 dan HSV-2 masing-masing mempengaruhi area mulut dan genital. Penularan virus yang tidak bergejala sering terjadi, tetapi lebih sering terjadi pada HSV-2 dan dari area genital, dengan sebagian besar orang yang terinfeksi mengeluarkan virus setidaknya sekali sebulan, yang mungkin bertanggung jawab untuk penularan. Orang yang terinfeksi HSV-2 tanpa gejala lebih jarang menularkan virus dibandingkan dengan orang yang mengalami infeksi bergejala. Penyakit klinis biasanya

menunjukkan reaktivasi. Pelepasan total dan subklinis virus HSV-2 menurun setelah tahun pertama infeksi awal, meskipun pelepasan virus berlanjut selama bertahun-tahun setelahnya.

Meskipun HSV-2 adalah penyebab paling umum ulkus kelamin di negara maju, studi epidemiologi menunjukkan bahwa HSV-1 adalah penyebab yang lebih umum dari lesi genital dan oral daripada HSV-2 pada wanita muda di Amerika Serikat. Kebanyakan orang yang terinfeksi HSV-2 di Amerika Serikat tidak menyadari bahwa mereka terinfeksi.

Hasil HSV-2 seropositif akan meningkatkan risiko penularan HIV (tiga kali lipat lebih tinggi di antara orang-orang yang seropositif HSV-2 dibandingkan di antara mereka yang seronegatif HSV-2), dan HSV-2 aktif kembali lebih sering pada infeksi HIV lanjut. Replikasi HIV meningkat melalui interaksi dengan protein HSV. Penekanan HSV-2 menurunkan tingkat HIV-1 plasma dan pelepasan HIV di saluran genital, yang dapat berkontribusi pada penurunan penularan HIV-1 secara seksual.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

1. Penyakit mukokutan — Lihat Bab 6 untuk penyakit mukokutan HSV-1 ("herpes labialis" atau "gingivostomatitis"). Lesi di jari (whitlow) (Gambar 32-1) merupakan resiko dalam pekerjaan di bidang kedokteran dan kedokteran gigi. Olahraga kontak (misalnya gulat) dikaitkan dengan wabah infeksi kulit ("herpes gladiatorum").



Gambar 32–1. Whitlow herpetik. (Digunakan, dengan izin, dari Richard P. Usatine, MD, dalam Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H. *The Color Atlas of Family Medicine*, edisi ke-2. McGraw-Hill, 2013.)

Vesikel akan membentuk ulkus yang lembab dan nyeri setelah beberapa hari dan mengalami epitelisasi selama 1-2 minggu jika tidak diobati. Infeksi primer biasanya lebih parah daripada kekambuhan tetapi mungkin asimtomatik. Kekambuhan sering melibatkan lebih sedikit lesi, cenderung labial, sembuh lebih cepat, dan disebabkan oleh stres, demam, infeksi, sinar matahari, kemoterapi (misalnya, fludarabine, azathioprine), atau faktor lain yang tidak dapat ditentukan.

Lesi HSV-2 sebagian besar mengenai saluran genital, dengan virus tetap laten di ganglia presakral dengan pelepasan HSV-2 selama lebih dari 2 tahun setelah akuisisi (lihat Bab 6). Kadang-kadang, lesi muncul di daerah perianal atau di bokong dan paha atas. Disuria, servisit, dan retensi urin dapat terjadi pada wanita. Uretritis dapat terjadi pada pria. Proktitis dan lesi sakral yang luas, memborok, dan menangis mungkin menunjukkan gejala pada orang yang hidup dengan

infeksi HIV dengan sitopenia CD4. Ulserasi besar dan lesi atipikal menunjukkan isolat yang resistan terhadap obat.

2. Penyakit mata — HSV dapat menyebabkan uveitis, keratitis, blepharitis, dan keratoconjunctivitis (lihat Bab 7). Lesi terbatas pada epitel biasanya sembuh tanpa mempengaruhi penglihatan, sedangkan keterlibatan stroma dapat menyebabkan uveitis, jaringan parut, dan akhirnya kebutaan. HSV adalah penyebab umum paling menular kedua, setelah VZV, dari nekrosis retina akut.

3. Infeksi neonatal dan kongenital — Kedua virus herpes jarang menginfeksi janin dan menyebabkan malformasi kongenital (kelainan organomegali, perdarahan, dan sistem saraf pusat [SSP]). Penularan neonatal selama persalinan, bagaimanapun, lebih sering terjadi daripada infeksi intrauterine. Angka global herpes neonatal diperkirakan sekitar 10 kasus per 100.000 kelahiran hidup. Infeksi ibu selama trimester ketiga dikaitkan dengan risiko tertinggi penularan neonatal, tetapi sekitar 70% dari infeksi ini tidak bergejala atau tidak dikenali. Pemantauan janin yang invasif dan

persalinan vakum atau forseps meningkatkan risiko penularan virus herpes.

4. Penyakit SSP — Secara tradisional, ensefalitis herpes simpleks dikaitkan dengan infeksi HSV-1 dan meningitis aseptik dengan infeksi HSV-2. Kedua virus, bagaimanapun, dapat menyebabkan ensefalitis (dan dalam satu laporan, secara bersamaan). Ensefalitis muncul dengan gejala nonspesifik: prodrom seperti flu, diikuti oleh sakit kepala, demam, gangguan perilaku dan bicara, dan kejang fokal atau umum. Lobus temporal sering terkena. Penyakit yang tidak diobati dan gejala koma memiliki mortalitas yang tinggi. Stroke iskemik, meskipun jarang, dapat memperumit jalannya meningitis atau ensefalitis HSV. Banyak penyintas menderita gejala sisa neurologis, yang diamati lebih sering pada pasien dengan infeksi HSV-1. Baik HSV-1 dan HSV-2 dapat menyebabkan gejala neurologis ringan dan tidak spesifik dan juga berhubungan dengan meningitis limfositik berulang jinak (Mollaret). Hiponatremia adalah penanda prediktif untuk ensefalitis sebelum data pungsi lumbal tersedia.

5. Infeksi diseminata - Infeksi HSV diseminata terjadi pada keadaan immunosupresi, baik primer atau iatrogenik, atau jarang pada kehamilan. Pada penyakit yang menyebar, lesi kulit tidak selalu ada. Lesi kulit yang menyebar merupakan komplikasi khusus pada pasien dengan eksim atopik (eksim herpetikum) dan luka bakar. Pneumonia dapat terjadi terlepas dari status kekebalannya.

6. Bell palsy — HSV-1 adalah penyebab Bell palsy (kelumpuhan saraf wajah).

7. Esofagitis dan proktitis — HSV-1 dapat menyebabkan esofagitis pada pasien dengan gangguan sistem imun, terutama pada penderita AIDS. Lesi lebih kecil dan lebih dalam daripada yang diamati pada pasien dengan esofagitis cytomegalovirus (CMV) atau dengan virus herpes lain yang diketahui menyebabkan esofagitis pada orang dengan gangguan kekebalan. Proktitis terjadi terutama pada pria yang berhubungan seks dengan pria.

8. Eritema multiforme — Virus herpes simpleks adalah penyebab utama eritema multiforme minor (“eritema multiforme terkait herpes”) dan pada kondisi yang lebih parah sindrom Stevens-Johnson / nekrolisis epidermal toksik (lihat juga Bab 6).

9. Lain-lain — Infeksi HSV menyebabkan sekitar 1% kasus gagal hati akut, terutama pada wanita hamil dan pasien dengan imunosupresi. Kematian dari hepatitis fulminan yang langka ditemukan adalah hampir 75%. Infeksi HSV di saluran pernapasan bawah dengan signifikansi klinis yang tidak diketahui umum terjadi pada pasien dengan ventilasi mekanis. Bukti menunjukkan bahwa temuan ini biasanya merupakan indikator daripada penyebab kondisi klinis yang buruk. Pneumonia HSV-1 dikaitkan dengan morbiditas tinggi pada pasien dengan tumor padat. HSV-1 dilaporkan menjadi penyebab abses perinefrik, neutropenia demam, urtikaria kronis, dan esofagitis dan enteritis pada lupus eritematosus sistemik. HSV juga dikaitkan dengan ulkus saluran cerna atas dengan *Helicobacter pylori*-negatif.

B. Temuan Laboratorium

1. Penyakit mukokutan — Lihat Bab 6.

2. Penyakit mata — Herpes keratitis didiagnosis dengan tukak bercabang (dendritik) yang diwarnai dengan fluorescein. Tingkat cedera epitel pada herpes keratitis berkorelasi baik dengan kepositifan polymerase chain reaction (PCR). Uveitis dari HSV sering didiagnosis secara klinis, meskipun tes PCR (termasuk tes multipleks baru yang mencakup VZV) pada bahan aspirasi bilik anterior dapat membantu dalam membuat diagnosis.

3. Ensefalitis dan meningitis berulang — Pleositosis pada cairan serebrospinal (CSF) sering terjadi, dengan peningkatan jumlah sel darah merah yang serupa meskipun temuan CSF mungkin tidak lazim pada pasien yang mengalami imunosupresi. PCR DNA HSV waktu nyata dari CSF adalah alat yang cepat, sensitif, dan spesifik untuk diagnosis dini dan dapat dimasukkan dalam panel susunan cepat berganda. Deteksi virus dengan metode ini dapat digunakan jika gambaran klinisnya konsisten, terutama jika penelitian awal negatif. Antibodi

terhadap HSV di CSF dapat memastikan diagnosis tetapi tampak terlambat pada penyakit. Kultur virus menunjukkan sensitivitas hanya 10%. Pemindaian MRI sering kali merupakan tambahan yang berguna untuk menunjukkan peningkatan sinyal di lobus temporal dan frontal. Fokus kejang lobus temporal dapat ditunjukkan pada electroencephalograms (EEGs). Presentasi atipikal untuk ensefalitis HSV dilaporkan dari Jerman termasuk tidak adanya pleositosis, presentasi CT dini yang biasa-biasa saja, dan temuan MRI yang tidak biasa (edema global).

4. Esofagitis, proktitis, dan penyakit gastrointestinal lainnya — Esofagitis didiagnosis melalui biopsi endoskopik dengan PCR dan biakan real-time. Proktitis dapat didiagnosis dengan usap rektal untuk PCR, kultur, atau keduanya. Kasus yang rumit mungkin memerlukan biopsi. Hepatitis dan kolitis bersamaan telah dilaporkan dengan herpes simpleks. Pada kehamilan, hepatitis HSV jarang (18% dalam satu seri) dikaitkan dengan ruam dan menyebabkan kematian hingga 39%.

5. Pneumonia — Pneumonia didiagnosis secara klinis, patologis, dan temuan radiografi. Temuan CT termasuk area difus atau multifokal dari ground-glass attenuation atau perubahan konsolidasi atau keduanya dan paling baik dikonfirmasi dengan menggunakan teknik CT resolusi tinggi.

Pengobatan & Profilaksis

Obat yang menghambat replikasi HSV-1 dan HSV-2 termasuk trifluridine dan vidarabine (keduanya untuk keratitis), asiklovir dan senyawa terkait, foscarnet, dan cidofovir (Tabel 32-1). Agen yang diteliti termasuk penghambat helikase-primase (amprenavir, fosamprenavir, dan pritelivir) dengan data awal (fase II) yang menjanjikan. Terapi masa depan potensial baru termasuk turunan protein TRIM dan anggota keluarga reseptor mineralokortikoid yang menghambat replikasi HSV-1. Brincidofovir, konjugat lipid dari cidofovir, menunjukkan aktivitas in vitro terhadap HSV / VZV dan efektif dalam studi pendahuluan pada penggunaan oleh penerima transplantasi sel hematopoietik sebagai profilaksis terhadap infeksi HSV / VZV.

Tabel 32–1. Agen untuk infeksi virus.¹

Obat	Dosis²	Spektrum	Toksitas
Asiklovir	HSV dan VZV: 400 mg oral 3 kali sehari atau 200 mg oral 5 kali sehari; 30 mg/kg/hari atau 10 mg/kg setiap 8 jam IV selama 7 hari Ensefalitis herpes akut: 10 mg/kg IV setiap 8 jam selama 14-21 hari	HSV, VZV	Reaksi neurotoksik, disfungsi ginjal reversibel, reaksi loka
Baloxavir	40 mg jika pasien 40-<80 kg 80 mg jika pasien lebih dari 80 kg Hanya gunakan untuk pasien 12 tahun atau lebih	Influenza A dan B	Diare dan bronchitis
Cidofovir	5 mg/kg IV per minggu untuk 2 minggu, lalu perminggu	CMV	Neutropenia, penyakit ginjal, hipotonia okuler
Famciclovir	VZV akut: 500 mg oral 3 kali sehari selama 7 hari HSV-1/2 genital atau kutaneus: 250 mg 3 kali sehari selama 7-10 hari; 125 mg 2 kali sehari selama 5 hari untuk rekurensi (500 mg 2 kali sehari selama 7	HSV, VZV	Angioedema dini; lalu jarang gejala gastrointestinal, nyeri kepala, ruam

	hari jika HIV positif)		
Foscarnet	Induksi: 90 mg/kg IV (infus 90-120 menit) setiap 12 jam atau 60 mg/kg IV (minimal infus 1 jam) setiap 8 jam selama 2-3 minggu tergantung respon klinis Maintenans: 90-120 mg/kg IV (infus 2 jam) sekali sehari	HSV resisten asiklovir, CMV, VZV, HIV-1	Nefrotoksisitas, ulserasi genital, gangguan kalsium
Ganciclovir	Induksi: 5 mg/kg IV setiap 12 jam untuk 14-21 hari Maintenans: 6 mg/kg/hari IV selama 5 hari setiap minggu	CMV	Neutropenia, trombositopenia, efek samping SSP
Idoxuridine	Topikal, 0.1% setiap 1-2 hari untuk 3- hari (tidak tersedia di AS)	Keratitis HSV	Reaksi lokal
Interferon alfa 2b	Infeksi HBV: 10 juta IU subkutan 3 kali seminggu atau 5 juta unit harian Kondilomata: 1 juta IU intralesi sampai 5 kutil 3 kali perminggu selama 3 minggu	HBV, HCV, HPV	Sindrom seperti influenza, mielosupresi, neurotoksisitas
Interferon alfa n3	Kondiloma akuminata eksternal refrakter atau rekuren: 0.05 mL	HPV, HCV	Reaksi lokal Sindrom seperti influenza,

	(250.000 IU) per kutil intralesi 2 kali seminggu hingga 8 minggu; 0,5 mL (2.5 jt IU) adalah dosis maksimal per sesi terapi		mielosupresi, neurotoksisitas
Oseltamivir	75 mg oral 2 kali sehari selama 5 hari	Influenza A dan B	Dosis perlu disesuaikan pada disfungsi ginjal
Palivizumab	15 mg/kg IM setiap bulan pada musin RSV	RSV	Gejala infeksi saluran napas atas
Penciclovir	Krim topikal 1% setiap 2 jam selama 4 hari	HSV	Reaksi lokal
Peramivir	600 mg SD IV	Influenza A unkomplikata	Mual, muntah, diare, neutropenia
Remdesivir	200 mg IV untuk hari pertama diikuti 100 mg/hari selama 4 hari untuk pasien non ICU, 9 hari lagi untuk pasien ICU	COVID-19	Transaminitis, lemah, nyeri kepala, mual
Ribavirin	RSV: 1 vial (6 g) terlarut dan diberikan melalui small particle aerosol generator (SPAG-2) secara kontinu dalam periode 12-18 jam harian selama 5 hari berturut turut	RSV, influenza A atau B parah. Lassa fever	Wheezing, anemia hemolitik

Trifluridine	Topikal 1% drops setiap 2 jam sampai 9 drop/hari	Keratitis HSV	Reaksi lokal
Valacyclovir	VZV akut: 1 g oral 3 kali sehari selama 7 hari HSV-1/2 genital primer: 1 g 2 kali sehari selama 10 hari HSV-1/2 genital rekuren: 500 mg 2 kali sehari selama 3 hari Terapi supresif: 1 g harian; 500 mg jika demam kurang dari 9 kali rekurensi/tahun (Dosis tergantung status imun dan jumlah rekurensi)	VZV, HSV	Purpura Trombositopenia trombotik atau HUS pada AIDS
Valganciclovir	900 mg oral 2 kali sehari selama 3 minggu; 900 mg perhari sebagai maintainans	CMV	Lihat ganciclovir
Zanamivir	5 mg inhalasi 2 kali sehari selama 5 hari	Influenza A dan B unkomplikata	Bronkospasme pada pasien dengan asma

Sumber: Data dari Drug.com dan Lexicomp Online.

¹Agen yang digunakan secara eksklusif pada manajemen infeksi HIV dan AIDS ada di Bab 31. Agen yang digunakan untuk manajemen infeksi HBV dan HCV ada di Bab 16

²Dosis bervariasi tergantung indikasi dan dapat memerlukan penyesuaian tergantung pada status klinis pasien dan tipe infeksi virus. Konsultasi dengan apoteker direkomendasikan.

A. Penyakit Mukokutan

Lihat Bab 6.

B. Keratitis dan Uveitis

Untuk pengobatan keratitis epitel akut, agen antivirus oral seperti valacyclovir atau famciclovir adalah terapi lini pertama (lihat Bab 7). Penggunaan kortikosteroid topikal dapat memperburuk infeksi, meskipun kortikosteroid sistemik dapat membantu kasus infeksi stroma tertentu. Pengobatan jangka panjang (lebih dari 1 tahun) dengan asiklovir dengan dosis 800 mg / hari secara oral menurunkan tingkat kekambuhan keratitis, konjungtivitis, atau blefaritis karena HSV.

Uveitis paling baik ditangani dengan asiklovir sistemik oral (bukan topikal), meskipun resistansi terhadap HSV di antara orang yang hidup dengan infeksi HIV dilaporkan karena keragaman spesies HSV yang sering muncul.

C. Penyakit Neonatal

Konseling (tetapi bukan skrining serologis) harus ditawarkan kepada ibu hamil. Penggunaan terapi penekan

antenatal ibu dengan asiklovir (biasanya, 400 mg secara oral tiga kali sehari) dimulai pada usia kehamilan 36 minggu mengurangi adanya HSV yang terdeteksi, tingkat kekambuhan saat melahirkan, dan kebutuhan untuk kelahiran sesar. Kelahiran sesar dianjurkan untuk wanita hamil dengan lesi genital aktif atau gejala prodromal yang khas.

D. Ensefalitis dan Meningitis

Karena kebutuhan akan pengobatan yang cepat untuk mengurangi mortalitas dan gejala sisa neurologis, asiklovir intravena (10 mg / kg setiap 8 jam selama 10 hari atau lebih, menyesuaikan penyakit ginjal) harus dimulai pada pasien dengan dugaan ensefalitis HSV, berhenti hanya jika yang lain diagnosis ditegakkan. Jika PCR CSF negatif tetapi kecurigaan klinis tetap tinggi, pengobatan harus dilanjutkan selama 10 hari karena tingkat negatif palsu untuk PCR bisa setinggi 25% (terutama pada anak-anak) dan asiklovir relatif tidak beracun. Resistensi asiklovir dalam kasus ensefalitis herpes simpleks telah dilaporkan. Viral load herpes simpleks tampaknya tidak berhubungan dengan manifestasi meningitis, dan tidak

disarankan untuk memantau kadar viral load dari waktu ke waktu.

Gejala sisa neurologis jangka panjang dari ensefalitis HSV sering terjadi, dan kekambuhan pediatrik yang terlambat dikenali. Meningitis aseptik mungkin juga memerlukan asiklovir atau valasiklovir intravena. Profilaksis oral jangka panjang dengan valasiklovir, bagaimanapun, tampaknya tidak mencegah kambuhnya meningitis aseptik akibat HSV-2.

E. Penyakit Diseminata

Penyakit diseminata merespon paling baik terhadap asiklovir parenteral apabila pengobatan dimulai lebih dini.

F. Bell Palsy

Prednisolon, 25 mg per oral dua kali sehari selama 10 hari dimulai dalam 72 jam setelah onset, secara signifikan meningkatkan laju pemulihan. Data tentang agen antiherpes tidak jelas dan oleh karena itu pemeriksaan HSV tidak direkomendasikan secara rutin; Menurut sebuah penelitian, valasiklovir (tetapi bukan asiklovir), 1

g secara oral setiap hari selama 5 hari, ditambah terapi kortikosteroid mungkin bermanfaat jika dimulai dalam 7 hari setelah timbulnya gejala. Pada pasien dengan kelumpuhan wajah yang parah atau lengkap, terapi antivirus semacam itu sering diberikan tetapi tanpa bukti kemanjuran.

G. Esofagitis dan Proktitis

Pasien dengan esofagitis harus menerima terapi dengan asiklovir intravena (5-10 mg / kg setiap 8 jam) atau asiklovir oral (400 mg lima kali sehari) sampai terjadi resolusi gejala, biasanya 3-5 hari; namun, pengobatan yang lebih lama mungkin diperlukan untuk pasien yang mengalami penurunan sistem imun. Terapi pemeliharaan untuk pasien AIDS juga dengan asiklovir (400 mg per oral tiga sampai lima kali sehari). Proktitis diobati dengan dosis yang sama dan biasanya memberi respons dalam 5 hari.

H. Eritema Multiforme

Terapi supresif dengan asiklovir oral (400 mg dua kali sehari selama 6 bulan) menurunkan tingkat kekambuhan

eritema multiforme terkait HSV. Valacyclovir (500 mg per oral dua kali sehari) mungkin efektif pada kasus yang tidak responsif terhadap asiklovir.

Pencegahan

Selain terapi penekan antivirus (lihat Eritema multiforme, di atas dan di Bab 6), pencegahan juga membutuhkan konseling dan penggunaan kewaspadaan penghalang kondom selama aktivitas seksual. Pengungkapan status HSVseropositif kepada pasangan seksual dikaitkan dengan sekitar 50% penurunan akuisisi HSV-2. Sunat pada pria dikaitkan dengan insiden yang lebih rendah untuk tertular HSV-2.

Mencegah penyebaran ke staf rumah sakit dan pasien lain dari kasus penyakit mukokutan, penyakit menular, atau genital memerlukan tindakan isolasi dan penggunaan tindakan pencegahan mencuci tangan dan mengenakan sarung tangan. Staf dengan lesi aktif (mis., Whitlow) tidak boleh melakukan kontak dengan pasien. Tidak ada penggunaan vaksin herpes yang disetujui.

- Basaran S et al. Hyponatremia is predictive of HSV-1 encephalitis among patients with viral encephalitis. *Tohoku J Exp Med.* 2019 Mar;247(3):189–95. [PMID: 30890665]
- Bewersdorf JP et al. Challenges in HSV encephalitis: normocellular CSF, unremarkable CCT, and atypical MRI findings. *Infection.* 2019 Apr;47(2):267–73. [PMID: 30506479]
- McCormack AL et al. HSV hepatitis in pregnancy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2019 Feb;74(2):93–8. [PMID: 30756123]
- Whitley R et al. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res.* 2018 Oct 31;7:1726. [PMID: 30443341]
- Workowski KA et al; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64(RR-03):1–137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2015 Aug 28;64(33):924. [PMID: 26042815]

2. Varisela (Chickenpox) dan Herpes Zoster (Shingles)

ESSENSIAL

- Ruam varisela: gatal, sentrifugal, papular berubah menjadi vesikuler ("tetesan embun pada kelopak mawar"), acneiformis, dan akhirnya mengkrusta.
- Ruam zoster: kesemutan, nyeri, erupsi vesikula dalam distribusi dermatom, berkembang menjadi pustul dan kemudian mengkrusta.

Pertimbangan Umum

Varicella-zoster virus (VZV), atau human herpesvirus (HHV)-3, bermanifestasi sebagai cacar air (varicella) dan herpes zoster (herpes zoster). Cacar air umumnya muncul pada masa kanak-kanak; memiliki masa inkubasi 10-20 hari (rata-rata 2 minggu); dan sangat menular, menyebar melalui penghirupan tetesan infeksi atau kontak dengan lesi.

Insiden dan keparahan herpes zoster ("herpes zoster"), yang menyerang hingga 25% orang selama hidup mereka, meningkat seiring bertambahnya usia karena penurunan imunitas yang berkaitan dengan usia terhadap VZV. Lebih dari separuh dari semua pasien yang mengalami herpes zoster berusia lebih dari 60 tahun, dan kejadian herpes zoster mencapai 10 kasus per 1000 pasien-tahun pada usia 80 (saat itu 50% terinfeksi VZV). Insiden tahunan di Amerika Serikat dari 1 juta kasus meningkat seiring bertambahnya usia populasi. Populasi yang berisiko tinggi untuk penyakit terkait varicella zoster termasuk orang yang mengalami immunosupresi dan orang yang menerima agen biologis.

Temuan Klinis

A. Varisela

1. Gejala dan tanda — Demam dan malaise ringan pada anak-anak dan lebih menonjol pada orang dewasa. Ruam gatal mulai menonjol di wajah, kulit kepala, dan batang tubuh, dan kemudian menyebar ke ekstremitas (Tabel 32-2). Makulopapul berubah dalam beberapa jam menjadi vesikula yang menjadi pustular dan akhirnya membentuk krusta (Gambar 32-2 dan 32-3). Lesi baru bisa muncul selama 1–5 hari, sehingga tahapan erupsi yang berbeda biasanya muncul secara bersamaan. Kerak akan mengelupas dalam 7–14 hari. Vesikel dan pustula dangkal dan elips, dengan tepi yang sedikit bergerigi. Bekas luka berlubang sering terjadi. Meskipun penyakit ini seringkali ringan, komplikasi (seperti infeksi bakteri sekunder, pneumonitis, dan ensefalitis) terjadi pada sekitar 1% kasus dan seringkali menyebabkan perlunya rawat inap.



Gambar 32–2. Lesi kulit varicella primer (cacar air).
(Perpustakaan Gambar Kesehatan Masyarakat, CDC.)



Gambar 32–3. Cacar air (varicella) dengan tampilan klasik “embun pada kelopak mawar”. (Digunakan, dengan izin, dari Richard P. Usatine, MD, dalam Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H. The Color Atlas of Family Medicine, edisi ke-2. McGraw-Hill, 2013.)

Tabel 32–2. Gambaran diagnostik dari beberapa eksantema akut.

Penyakit	Tanda dan Gejala Prodromal	Sifat Erupsi	Ciri Diagnostik Lain	Tes Laboratorium
Measles atipikal	Sama seperti measles	Ruam makulopapular sentripetal, menjadi konfluen	Riwayat vaksinasi measles	Antibodi measles dulunya ditemukan, dengan peningkatan titer selama perjalanan penyakit
Demam chikungunya	2-4 (kadang 1-12) hari, demam, sakit	Makulopapular, terdistribusi sentral, pruritus,	Riwayat gigitan nyamuk, faktor	IgM dan IgG dengan ELISA (peningkatan titer 4 kali

	kepala, keluhan abdomen, myalgia, artralgia	dapat menjadi bula yang kemudian mengelupas pada anak, terkadang edema wajah dan ptekie	epidemiologi	lipat); PCR dan kultur jatang tersedia
Eksema herpetikum	Tidak ada	Lesi vesikopapular di area eksema		HSV terisolasi dari kultur sel. Ditemuakn sel raksasa berinti banyak pada apusan lesi
Ehrlichiosis	Nyeri kepala, malaise	Ruam di sepertiga, serupa seperti Rocky Mountain spotted fever	Pansitopenia, peningkatan enzim hati	PCR, antibody imunofloresen
Infeksi enterovirus	Demam 1-2 hari, malaise	Demam makulopapular menyerupai rubella, jarang berupa papulovesi kular atau ptekiakl	Meningitis aseptik	Isolasi virus dari feses atau CSF; peningkatan titetr fiksasi komplemen
Eritema infeksius (ertiroparvovirus)	Tidak ada. Biasanya pada epidemik	Pipi merah dan hangat; bibir pucat, makulopapular pada ekstremitas	Tampilan seperti wajah yang ditampar	WBC normal

Eksantema subitum (HHV-6,7; roseola)	3-4 hari demam tinggi	Saat demam turun, muncul makulopapular merah muda di dada dan trunkus, hilang dalam 1-3 hari		Hitung WBC rendah
Infeksi mononukleosis (EBV)	Demam, adenopati, tenggorokan kering	Ruam makulopapular seperti rubella, jarang papulovesikular	Splenomegali, eksudat tonsil	Limfosit atipikal pada apusan darah; aglutinasi heterofil (tes Monospot)
Penyakit Kawasaki	Demam, adenopati, konjungtivitis	Bibir pecah, strawberry tongue, ruam makulopapular polimorfik, kulit mengelupas pada tangan dan kaki	Edema ekstremitas, angitis pada arteri koroner	Trombositosis, perubahan EKG
Measles (rubeola)	Demam 3-4 hari, koriza, konjungtivitis, batuk	Makulopapular, merah bata dimulai dari kepala dan leher, menyebar ke bawah dan keluar, dalam 5-7 hari ruam kecoklatan,	Bintik koplik di mukosa bukal	Hitung WBC rendah. Isolasi virus pada kultur sel. Tes antibody dengan penghambatan hemaglutinasi atau netralisasi

		mengelupas .		
Meningococ- emia	Demam berjam- jam, muntah	Makulopap- ular, ptekie, purpura	Tanda meningeal, toksik, syok	Kultur darah, CSF. Hitung WBC meningkat
Rocky Mountain Spotted fever	Demam 3- 4 hari, muntah	Makulopap- ul, ptekie, distribusi awal sentripetal (ekstremita- s ke trunkus, termasuk telapak tangan)	Riwayat gigitan kutu	Antibodi floresen indirek, fiksasi komplemen
Rubella	Sedikit atau tidak ada	Makulopap- ular, merah muda; dimulai dari kepala ke leher, menyebar kebawah, menghilang dalam 3 hari. Tidak ada pengelupas- an	Limfadenopati, postaurikular atau oksipital	Hitung WBC normal atau rendah. Tes serologis untuk imun- dan diagnosis definitive (inhibisi hemaglutinasi)
Demam Scarlet	Malaise selama 1 setengah-2 hari, tenggorokan kering, demam, muntah	Ruam generalisata, puntata, merah, dominan di leher, aksila, selangkangan, lipatan kulit; pucat sekitar	Strawberry tongue, tonsillitis eksudatif	Streptococcus grup A beta hemolitikus ditemukan di kultur tenggorok, peningkatan titer O antistreptococcal

		mulut, pengelupasan termasuk di telapak tangan dan kaki		
Smallpox	Demam, malaise, prostraksi	Makulopapular ke vesikel ke pustule ke skar (lesi berkembang per tahap)	Ruam sentrifugal; sepsis fulminant pada sedikit pasien, pendarahan gastrointestinal dan kulit	Hubungi CDC ¹ untuk ruam yang dicurigai; EM dan gel diffusion assay
Tifus	Demam 3-4 hari, menggigil, nyeri kepala hebat	Makulopapular, petekie, distribusi awal sentrifugal (trunkus ke ekstremitas)	Area endemis, kutu rambut	Fiksasi komplemen
Varisela (chickenpox)	Demam 0-1 hari, anoreksia, nyeri kepala	Evolusi cepat dari macula ke papul, vesikel, krusta; semua stadium ditemukan bersamaan; lesi superfisial, distribusi sentripetal	Lesi pada kulit kepala dan membran mukosa	Fiksasi komplemen khusus dan neutralisasi virus pada kultur sel. Antibodi fluoresen pada apusan lesi

¹<http://www.cdc.gov/smallpox/index.html>

Manifestasi varicella akan lebih parah pada pasien yang lebih tua dan pada individu dengan gangguan sistem imun. Yang terakhir, presentasi atipikal, termasuk penyebaran luas tanpa adanya lesi kulit, sering dijelaskan. Setelah infeksi primer, virus tetap tidak aktif di ganglia sensorik saraf kranial dan ganglia akar dorsal tulang belakang. VZV laten akan aktif kembali sebagai herpes zoster pada sekitar 10-30% orang. Ada sedikit peningkatan risiko sindrom Guillain-Barré setidaknya selama 2 bulan setelah serangan herpes zoster akut.

2. Temuan laboratorium — Diagnosis biasanya dibuat secara klinis, dengan konfirmasi dengan pewarnaan antibodi imunofluoresen langsung atau PCR dari kerokan dari lesi, keduanya lebih sensitif daripada biakan. Sel raksasa berinti banyak biasanya terlihat pada apusan Tzanck dengan sampel diambil dari dasar vesikel. Leukopenia dan peningkatan transaminase subklinis sering ditemukan, dan kadang-kadang terjadi trombositopenia. Meskipun peningkatan IgM varicella kadang-kadang digunakan untuk mendiagnosis infeksi VZV primer, pemeriksaan memiliki kinerja yang buruk

dan umumnya tidak direkomendasikan. Pengecualian adalah bahwa antibodi varicella yang diuji dalam CSF berguna untuk mengidentifikasi keterlibatan SSP jika diduga vaskulopati VZV tetapi PCR DNA CSF VZV negatif. Tes kulit varicella dan *interferon-gamma enzyme-linked immunospot* (ELISPOT) dapat menapis kerentanan terhadap VZV.

B. Herpes Zoster

Herpes zoster ("herpes zoster") biasanya terjadi pada orang dewasa, tetapi kasus dilaporkan pada bayi dan anak-anak. Insiden herpes zoster meningkat tajam seiring bertambahnya usia karena immunosenescence dan hilangnya kekebalan spesifik terhadap VZV, dengan angka 8 hingga 12 per 1000 orang-tahun pada individu yang berusia lebih dari 80 tahun. Lesi kulit mirip dengan cacar air. Nyeri seringkali parah dan biasanya mendahului munculnya ruam. Lesi mengikuti distribusi dermatomal, dengan akar toraks dan lumbal menjadi yang paling umum. Dalam kebanyakan kasus, dermatom unilateral tunggal terlibat, tetapi kadang-kadang, area tetangga dan jauh terlibat. Lesi pada ujung hidung, sudut mata bagian

dalam, dan akar serta sisi hidung (tanda Hutchinson) menunjukkan adanya keterlibatan saraf trigeminal (herpes zoster ophthalmicus). Kelumpuhan wajah dan lesi pada telinga luar dengan atau tanpa keterlibatan membran timpani, vertigo dan tinnitus, atau tuli menandakan keterlibatan ganglion genikulata (sindrom Ramsay Hunt atau herpes zoster oticus). Herpes zoster adalah komplikasi yang sangat umum dan serius di antara pasien yang mengalami immunosupresi.

Komplikasi

A. Varicella

Superinfeksi kulit bakteri sekunder, terutama dengan *Streptococcus grup A* dan *Staphylococcus aureus*, adalah komplikasi yang paling umum. Selulitis, erisipelas, dan demam berdarah dijelaskan. Impetigo bulosa dan necrotizing fasciitis lebih jarang terlihat. Hubungan lain dengan varisela termasuk epiglottitis, pneumonia nekrotikans, osteomielitis, artritis septik, abses epidural, meningitis, endokarditis, pankreatitis, arteritis sel raksasa, penyakit radang usus, dan purpura fulminan. Sindrom syok toksik juga bisa berkembang.

Pneumonia VZV interstisial lebih sering terjadi pada orang dewasa (terutama perokok, orang yang hidup dengan infeksi HIV, dan wanita hamil) dan dapat menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Setelah penyembuhan, banyak lesi kalsifikasi padat terlihat di seluruh bidang paru-paru pada radiografi dada.

Secara historis, komplikasi neurologis berkembang pada sekitar 1 dari 2000 anak. Ataksia serebelar terjadi pada frekuensi 1: 4000 pada usia muda. Perjalanan penyakit yang terbatas dan pemulihan total adalah keharusan. Ensefalitis juga jarang terjadi, kebanyakan terjadi pada orang dewasa, dan ditandai dengan delirium, kejang, dan tanda neurologis fokal. Tingkat kematian dan gejala sisa neurologis jangka panjang adalah sekitar 10%. Stroke iskemik setelah infeksi VZV akut muncul rata-rata 4 bulan setelah ruam dan mungkin disebabkan oleh vaskulitis terkait. Ensefalitis multifokal (dijelaskan tanpa ruam pada penerima transplantasi organ padat), ventrikulitis, mieloradikulitis, pembentukan aneurisma arteri, sindrom Ramsay Hunt, neuritis optik (dengan zoster ophthalmicus), dan arteritis juga dijelaskan pada

individu dengan immunosupresi, terutama mereka yang hidup dengan infeksi HIV. Ketika kejang muncul pada pasien dengan immunosupresi, terutama mereka yang memakai kortikosteroid, diagnosis zoster diseminata harus dipertimbangkan.

Hepatitis klinis jarang terjadi dan kebanyakan muncul pada pasien dengan immunosupresi tetapi dapat menjadi fulminan dan fatal. Sindrom Reye (perlemakan hati dengan ensefalopati) juga dapat memperparah infeksi varicella (dan infeksi virus lainnya, terutama virus influenza B), biasanya pada masa kanak-kanak, dan berhubungan dengan terapi aspirin (lihat Influenza, di bawah).

Ketika pasien terinfeksi saat trimester pertama atau kedua kehamilan, varicella membawa risiko kecil malformasi kongenital, termasuk lesi sikatrikial pada ekstremitas, retardasi pertumbuhan, mikrofthalmia, katarak, korioretinitis, tuli, dan atrofi serebrokortikal. Jika varicella berkembang sekitar waktu persalinan, bayi baru lahir berisiko terkena penyakit yang menyebar. VZV berisiko lebih besar bagi ibu hamil.

B. Herpes Zoster

Neuralgia postherpetic terjadi pada 60-70% pasien yang menderita herpes zoster dan berusia lebih dari 60 tahun. Nyeri bisa berkepanjangan dan melemahkan. Faktor risiko untuk neuralgia postherpetik termasuk usia lanjut, jenis kelamin wanita, adanya prodrome, dan keparahan ruam atau nyeri tetapi tidak dengan riwayat keluarga.

Komplikasi lain meliputi: (1) superinfeksi kulit akibat bakteri; (2) herpes zoster ophthalmicus, yang terjadi dengan keterlibatan saraf trigeminal, merupakan komplikasi yang mengancam penglihatan (terutama bila melibatkan iris), dan merupakan penanda stroke vaskulopati selama tahun berikutnya (tanda Hutchinson adalah penanda mata keterlibatan pada orang yang hidup dengan HIV); (3) jarang, ophthalmoplegia unilateral; (4) keratitis; (5) keterlibatan ganglion geniculate saraf kranial VII serta saraf kranial V, VIII, IX, dan X; (6) meningitis aseptik; (7) neuropati motorik perifer; (8) mielitis transversal, yang bisa menjadi kronis; (9) ensefalitis; (10) serebellitis akut; (11) pukulan; (12) vaskulopati; (13) nekrosis retina akut; (14) nekrosis retina luar progresif (sebagian besar di antara orang yang hidup dengan infeksi

HIV); (15) arteritis temporal; dan (16) meningoradiculitis sakral (sindrom Elsberg). Diseminasi visceral pada pasien imunokompromais jarang terjadi dan berakibat fatal pada separuh waktu. VZV merupakan penyebab utama Bell palsy pada pasien HSV seronegatif.

Diagnosis komplikasi neurologis memerlukan deteksi DNA VZV di CSF atau deteksi DNA VZV di jaringan. Diagnosis dengan pemeriksaan air liur mungkin dilakukan. Zoster sine herpete (nyeri tanpa ruam) juga dapat dikaitkan dengan sebagian besar komplikasi di atas. Tes multipleks dapat membantu membedakan HSV dari VZV untuk pasien dengan keratitis.

Varicella-zoster meningkatkan morbiditas ibu tetapi tidak pada janin, dan wanita hamil harus disarankan untuk menghindari paparan VZV.

Tatalaksana

A. Tindakan Umum

Secara umum, pasien dengan varicella harus diisolasi sampai lesi primer menjadi krusta. Kulit harus tetap bersih. Pruritus dapat dikurangi dengan pemberian antihistamin, losio kalamina, dan perendaman dengan

koloid oatmeal. Demam bisa diobati dengan asetaminofen (bukan aspirin). Kuku jari baiknya dipotong pendek untuk menghindari ekskoriasi kulit dan infeksi.

B. Terapi Antiviral

1. Varisela — Penyakit tanpa komplikasi pada anak-anak dan remaja yang sehat tidak memerlukan terapi antivirus. Asiklovir, 20 mg / kg (hingga 800 mg per dosis) secara oral empat kali sehari selama 5-7 hari, harus diberikan dalam 24 jam pertama setelah timbulnya ruam varicella dan harus dipertimbangkan untuk pasien yang berusia lebih dari 12 tahun, sekunder. kontak rumah tangga (penyakit cenderung lebih parah pada kasus sekunder), pasien dengan penyakit kulit dan kardiopulmoner kronis, dan anak-anak yang menerima terapi jangka panjang dengan salisilat (untuk mengurangi risiko sindrom Reye). Asiklovir mempercepat proses penyembuhan lesi tetapi tidak memengaruhi tingkat terjadinya komplikasi. Famciclovir tidak disetujui untuk digunakan pada pasien yang berusia di bawah 18 tahun. Valacyclovir dapat diberikan antara usia 2 dan 18 dengan dosis 20 mg / kg (maks 1 g) tiga kali sehari selama 5 hari. Penggunaan obat

antiinflamasi nonsteroid (NSAID) pada anak-anak yang terinfeksi varisel tampaknya terkait dengan peningkatan infeksi bakteri.

Teruntuk pasien imunokompromais, wanita hamil selama trimester ketiga, dan pada pasien dengan penyakit ekstrakutan (ensefalitis, pneumonitis), terapi antivirus dengan asiklovir dosis tinggi (30 mg / kg / hari dalam tiga dosis terbagi secara intravena selama setidaknya 7 hari, 10 hari untuk ensefalitis) harus dimulai setelah diagnosis dicurigai. Alternatif terapi oral adalah 800 mg empat kali sehari selama 5-10 hari, berdasarkan status penyakit yang diobati. Kortikosteroid mungkin berguna dengan adanya pneumonia. Asiklovir profilaksis berkepanjangan penting untuk mencegah reaktivasi VZV pada pasien dengan immunosupresi berat. Pengobatan tambahan dengan imunoglobulin spesifik VSV untuk pasien dengan pneumonia dianjurkan oleh beberapa dokter di Italia.

2. Herpes zoster — Untuk herpes zoster tanpa komplikasi, valasiklovir atau famciclovir lebih disukai daripada asiklovir karena kemudahan pemberian dosis dan tingkat obat yang lebih tinggi dalam tubuh (Tabel 32-

1). Terapi harus dimulai dalam 72 jam pertama sejak timbulnya lesi dan dilanjutkan selama 7 hari atau sampai lesi sembuh. Amenamevir adalah penghambat helikase-primase oral yang diberikan sebagai dosis tunggal yang disetujui untuk mengobati herpes zoster di Jepang tetapi tidak tersedia di Amerika Serikat. Terapi antivirus mengurangi durasi lesi herpes dan episode nyeri akut yang terkait tetapi tidak dalam semua penelitian menurunkan risiko neuralgia postherpetik. Kortikosteroid (kursus tapering mulai dari 60 mg / hari, selama 2-3 minggu) aman digunakan pada pasien imunokompeten dan mungkin berguna dalam manajemen penyakit akut untuk mempercepat resolusi lesi akut. Kortikosteroid tidak mencegah perkembangan neuralgia postherpetic.

Asiklovir intravena digunakan untuk mengobati komplikasi zoster ekstradermatomal. Terapi tambahan dapat dipertimbangkan pada penyakit retinal (foscarnet) dan herpes zoster akut (sorivudine, antivirus topikal). Dalam kasus penggunaan asiklovir yang berkepanjangan atau berulang, pasien dengan imunosupresi mungkin memerlukan peralihan ke foscarnet karena perkembangan infeksi VZV yang resistan terhadap asiklovir. VZV yang

terkait dengan sindrom Ramsay Hunt lebih resisten terhadap terapi antivirus.

C. Pengobatan Neuralgia Postherpetik

Neuralgia postherpetik sulit untuk diobati, dan kurang dari setengah pasien yang dapat mencapai tingkat pengurangan nyeri yang adekuat. Kondisi ini dapat merespons terhadap pemberian agen nyeri neuropatik seperti gabapentin atau tambalan lidokain. Antidepresan trisiklik dan krim kapsaisin juga banyak digunakan dan efektif; penggunaan opioid dalam menangani nyeri neuropatik masih kontroversial dan berdasarkan bukti terbatas, dan penggunaan jangka panjangnya harus dihindari. Injeksi kortikosteroid epidural dan anestesi lokal tampaknya sedikit mengurangi nyeri herpes pada 1 bulan tetapi, seperti pada kortikosteroid oral, tidak efektif untuk pencegahan neuralgia postherpetik jangka panjang. Stimulasi saraf listrik transkutan dilaporkan berhasil. Gabapentin dilaporkan menunjukkan kemanjuran sebagai premedikasi dalam mengurangi risiko neuralgia postherpetik pada pasien diabetes dengan neuropati.

Prognosis

Durasi total varicella mulai dari timbulnya gejala hingga hilangnya kerak jarang melebihi 2 minggu. Kematian jarang terjadi kecuali pada pasien dengan immunosupresi.

Herpes zoster sembuh dalam 2-6 minggu. Antibodi bertahan lebih lama dan pada tingkat yang lebih tinggi dibandingkan dengan varicella primer. Keterlibatan mata dengan herpes zoster memerlukan pemeriksaan berkala di masa depan.

Pencegahan

Petugas kesehatan harus diskriminasi untuk varisela dan divaksinasi jika seronegatif. Pasien dengan varisela aktif atau herpes zoster segera dipisahkan dari pasien seronegatif. Untuk pasien dengan varicella, isolasi udara dan kontak dianjurkan, sedangkan untuk pasien dengan zoster, tindakan pencegahan kontak sudah cukup. Untuk pasien immunosupresi dengan zoster, kewaspadaan harus sama seperti jika pasien menderita varicella. Pasien serosuspensi yang terpajan harus ditempatkan di isolasi dan karyawan yang terkena serosuspensi harus menjauh dari pekerjaan selama 8-21 hari setelah pajanan. Petugas

kesehatan dengan zoster harus menerima agen antivirus selama 72 jam pertama penyakit dan berhenti bekerja sampai lesi mengkrusta. Kebutuhan profilaksis pasca pajanan harus dinilai.

A. Varicella

1. Vaksinasi — Vaksinasi universal pada anak untuk melawan varisela efektif. Vaksin varicella hidup dan dilemahkan, aman, dan lebih dari 98,1% efektif bila diberikan setelah usia 13 bulan. Vaksin hidup dilemahkan antigen tunggal (VARIVAX, VARILRIX) atau vaksin campak, gondok, rubella, dan varicella (MMRV) kuadrivalen (ProQuad) tersedia (kombinasi ini imunogenik). Dosis pertama dari vaksin antigen tunggal harus diberikan pada usia 12-18 bulan dan yang kedua pada usia 4-6 tahun. Sebagai alternatif, vaksin MMRV dapat diberikan sebagai dosis pertama pada usia 12-15 bulan dan dosis kedua sebelum masuk sekolah dasar. Aspirin harus dihindari setidaknya 6 minggu setelah vaksinasi karena risiko sindrom Reye. Vaksin antigen tunggal aman dan dapat ditoleransi dengan baik, tetapi vaksin MMRV kuadrivalen dikaitkan dengan risiko kecil

kejang demam 5-12 hari setelah vaksinasi di antara bayi berusia 12-23 bulan. Karena risiko ini, CDC merekomendasikan penggunaan vaksin varicella dan campak, gondok, dan rubella (MMR) terpisah untuk dosis pertama pada anak-anak di bawah usia 48 bulan. Ruam, saat sekunder dari vaksin varicella, muncul 15-42 hari setelah vaksinasi. Kasus keratitis yang jarang terjadi dikaitkan dengan vaksin zoster dan varicella.

Untuk individu yang seroseptif yang berusia lebih dari 13 tahun, direkomendasikan dua dosis vaksin varicella (antigen tunggal) yang diberikan dengan jarak 4-8 minggu. Bagi mereka yang menerima dosis tunggal di masa lalu, dosis kedua disarankan, terutama dalam pengaturan epidemi (di mana efektif bila dapat diberikan selama 5 hari pertama pasca pajanan). Kontak rumah tangga pasien imunokompromais harus mematuhi rekomendasi ini. Wanita hamil yang rentan (yang tidak boleh divaksinasi dengan varisela hidup atau vaksin zoster selama kehamilan) perlu menerima dosis pertama vaksin antigen tunggal sebelum dipulangkan setelah melahirkan dan dosis kedua 4-8 minggu kemudian. Komite Penasihat untuk Praktik Imunisasi (ACIP)

merekomendasikan pemberian vaksin varicella agen tunggal sebagai dua dosis terpisah 3 bulan untuk anak yang hidup dengan HIV berusia 12 bulan atau lebih dengan persentase CD4 lebih dari 15% dan remaja dan orang dewasa dengan jumlah CD4 200 sel / mcL atau lebih tinggi.

Vaksin juga dapat diberikan kepada pasien dengan gangguan imunitas humoral, pasien yang menerima kortikosteroid, pasien onkologi anak yang menerima kemoterapi, dan pasien dengan rheumatoid arthritis remaja yang menerima methotrexate. Pasien yang menerima kortikosteroid dosis tinggi selama lebih dari 2 minggu dapat divaksinasi sebulan setelah penghentian terapi. Pasien dengan leukemia, limfoma, atau keganasan lain yang penyakitnya sedang dalam remisi dan yang tidak menjalani kemoterapi selama minimal 3 bulan dapat divaksinasi. Pasien transplantasi ginjal dan hati harus divaksinasi jika mereka rentan terhadap varicella.

Insiden varicella di Amerika Serikat telah berkurang secara signifikan seiring dengan adanya vaksin varicella. Meskipun jarang, vaksin varicella, seperti vaksin varicella-zoster hidup lainnya, berpotensi untuk

mengaktifkan kembali dan menyebabkan penyakit klinis. Diperkirakan bahwa vaksinasi terhadap varicella memberikan perlindungan yang lebih sedikit terhadap zoster di masa depan dibandingkan dengan infeksi varicella alami. Insiden infeksi streptokokus grup A terkait varicella dan komplikasi neurologis varicella keduanya berkurang dengan munculnya vaksinasi varicella.

FDA tidak lagi menahan pemberian untuk wanita hamil yang terpajan karena tingkat insiden yang rendah dan tingkat keamanan umum yang baik dari vaksin varicella. Insiden dapat dilaporkan ke Merck (877-888-4231) atau melalui Vaccine Adverse Events Registry System Vaccine (<https://vaers.hhs.gov/index>).

2. Pasca pajanan — Vaksinasi pasca pajanan dianjurkan diberikan untuk individu yang tidak divaksinasi tanpa bukti kekebalan lain. Globulin imun varisela-zoster tersedia di Amerika Serikat hanya sebagai VariZIG harus dipertimbangkan untuk pasien terpajan yang rentan (hingga 10 hari setelah pajanan tetapi secepat mungkin) yang tidak dapat menerima vaksin, termasuk pasien yang

mengalami immunosupresi, neonatus dari ibu dengan varicella di sekitarnya. saat persalinan, bayi prematur terpapar yang lahir dari ibu yang rentan pada usia kehamilan lebih dari 28 minggu, dan neonatus yang lahir pada usia kehamilan kurang dari 28 minggu terlepas dari status maternal. Vaksin varisela dan zoster tidak dianjurkan untuk wanita hamil.

Tidak ada penelitian terkontrol yang mengevaluasi penggunaan asiklovir dalam pengaturan ini. VariZIG diberikan melalui injeksi intramuskular dalam dosis 125 unit internasional / 10 kg, hingga maksimum 625 unit internasional dengan dosis minimum berbasis berat (2-kg cutoff) 62,5 atau 125 unit internasional), dengan dosis identik berulang dalam 3 minggu jika pasien berisiko tinggi tetap terpapar. VariZIG tidak memiliki tempat dalam terapi penyakit yang sudah mapan; namun, obat ini dapat mengurangi keparahan varicella pada anak-anak atau orang dewasa berisiko tinggi (yaitu, mereka yang mengalami gangguan kekebalan dan bayi yang terpapar peripartum) jika diberikan dalam waktu 4 hari setelah paparan. Vaksinasi varisela harus ditunda setidaknya 5 bulan setelah pemberian VariZIG. Jika VariZIG tidak

tersedia, imunoglobulin intravena gabungan standar (IVIG) (400 mg / kg diberikan dalam satu dosis) dapat diberikan. Asiklovir (40-80 mg / kg) selama 5 hari atau vaksin varicella (jika tidak dikontraindikasikan) juga dapat diberikan sebagai profilaksis pasca pajanan dalam waktu 3 hari setelah pajanan. Salah satu dari pilihan ini menawarkan kemanjuran 70-85% dibandingkan dengan kemanjuran 90% untuk VariZIG.

Informasi lebih lanjut dapat diperoleh dengan menghubungi Hotline Informasi Imunisasi CDC (800-232 2522).

B. Herpes Zoster

Shingrix, HZ / su (GlaxoSmithKline Biologics), sebuah vaksin subunit rekombinan adjuvan, telah disetujui oleh FDA untuk VZV, dan direkomendasikan untuk individu berusia 50 tahun ke atas. Shingrix lebih disukai daripada vaksin VZV hidup yang dilemahkan (ZOSTAVAX, lihat di bawah). Shingrix sangat efektif dalam mengurangi kejadian infeksi herpes zoster dan neuralgia postherpetic pada orang dewasa berusia 70 tahun ke atas; immunosenescence terhadap vaksin tampaknya tidak terjadi

pada pasien yang lebih tua. Ini juga dapat digunakan pada pasien yang mengalami immunosupresi. Dua dosis vaksin yang diberikan dengan selang waktu 2 bulan memiliki kemanjuran 97% dalam mencegah herpes zoster. Shingrix juga tampaknya aman pada orang yang hidup dengan infeksi HIV dan dengan jumlah CD4 di atas 50, penerima transplantasi sel punca autologus, dan orang dewasa dengan penyakit autoimun yang memakai terapi immunosupresif.

Vaksin VZV hidup yang dilemahkan terdahulu, ZOSTAVAX (19.400 unit pembentuk plak [pfu] dari strain Oka / Merck) mengandung setidaknya 14 kali konsentrasi virus varicella yang ditemukan di VARIVAX. ZOSTAVAX telah direkomendasikan untuk orang berusia 60 tahun ke atas karena mengurangi kejadian herpes zoster sebesar 33-55% dalam 3 tahun pertama setelah vaksinasi dan mengurangi kejadian neuralgia postherpetik sebesar 55-67%. Kemanjuran ZOSTAVAX berkurang dari waktu ke waktu, dari 69% pada tahun pertama setelah vaksinasi menjadi 45% pada tahun ketiga. ZOSTAVAX aman tetapi hanya cukup imunogenik di antara orang yang hidup dengan infeksi HIV dan dengan

jumlah CD4 paling sedikit 200 sel / mL. Kemanjuran yang menurun terjadi pada pasien yang berusia lebih dari 70 tahun, dan vaksin ini tidak boleh diberikan kepada orang yang mengalami immunosupresi. Meskipun demikian, pasien onkologi hematologi yang memakai antibodi monoklonal anti-CD20 mungkin berhasil divaksinasi dengan ZOSTAVAX. Peningkatan risiko herpes zoster selama interval 6 minggu setelah vaksinasi dilaporkan terjadi pada pasien yang menggunakan obat immunosupresan. Vaksin ini memberikan perlindungan selama kurang lebih 3 tahun.

Sekalipun orang tersebut pernah mengalami episode herpes zoster sebelumnya, salah satu dari kedua vaksin zoster tersebut memiliki manfaat dan dapat diberikan. Tidak ada rekomendasi khusus mengenai berapa lama menunggu antara wabah zoster dan pemberian vaksin; CDC merekomendasikan menunggu setidaknya sampai wabah telah teratasi. Pemberian vaksin subunit rekombinan tambahan secara bersamaan atau vaksin VZV hidup yang dilemahkan dengan vaksin pneumokokus adalah aman. Kebijakan ini didasarkan pada analisis data CDC, meskipun beberapa ahli termasuk

pernyataan asli dari produsen ZOSTAVAX (Merck & Co.) berpendapat bahwa kedua vaksin tersebut harus dipisahkan dalam waktu 4 minggu. Jika vaksin varicella salah diberikan kepada orang dewasa, bukan vaksin subunit rekombinan tambahan atau vaksin zoster hidup yang dilemahkan, dosis tersebut harus dianggap tidak valid dan pasien harus diberikan dosis vaksin zoster pada kunjungan yang sama. Vaksin zoster tidak dapat digunakan pada anak-anak sebagai pengganti vaksin varicella; Jika vaksin tidak sengaja diberikan kepada seorang anak, kejadian tersebut harus dilaporkan ke CDC.

Gershon AA. Tale of two vaccines: differences in response to herpes zoster vaccines. *J Clin Invest.* 2018 Oct 1;128(10):4245–7. [PMID: 30179221]

Ghanavatian S et al. Premedication with gabapentin significantly reduces the risk of postherpetic neuralgia in patients with neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 2019 Mar;94(3):484–9. [PMID: 30718068]

Hayward K et al. Management of herpes zoster (shingles) during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;38(7):887–94. [PMID: 29565203] Kennedy PGE et al. Clinical features of varicella-zoster virus infection. *Viruses.* 2018 Nov 2;10(11):E609. [PMID: 30400213]

Mangioni D et al. Adjuvant treatment of severe varicella pneumonia with intravenous varicella zoster virus-specific immunoglobulins. *Int J Infect Dis.* 2019 Aug;85:70–3. [PMID: 31132473]

Steiner I et al. Manifestations of herpes virus infections in the nervous system. *Neurol Clin.* 2018 Nov;36(4):725–38. [PMID: 30366551]

3. Virus Epstein-Barr dan Infeksi Mononukleosis

ESSENSIAL

- Malaise, demam, dan sakit tenggorokan (eksudatif).
- Petekie palatal, limfadenopati, splenomegali; kadang-kadang, ruam makulopapular.
- Uji aglutinasi heterofil positif (Monospot).
- Limfosit besar atipikal dalam apus darah; limfositosis.
- Komplikasi: hepatitis, miokarditis, neuropati, ensefalitis, obstruksi jalan nafas akibat adenitis, anemia hemolitik, trombositopenia.

Pertimbangan Umum

Virus Epstein-Barr (EBV, atau human herpes virus-4 [HHV-4]) adalah salah satu virus manusia yang paling banyak ditemukan di mana-mana, menginfeksi lebih dari 95% populasi orang dewasa di seluruh dunia dan bertahan selama hidup tuan rumah. Mononukleosis infeksiosa

adalah manifestasi EBV yang umum dan dapat terjadi pada semua usia. Di Amerika Serikat, kejadian infeksi EBV menurun, meskipun prevalensi EBV tetap tinggi pada mereka yang berusia 12-19 tahun. Di negara berkembang, mononukleosis menular terjadi pada usia yang lebih muda dan cenderung kurang bergejala. Kasus yang jarang terjadi pada orang dewasa yang lebih tua biasanya terjadi tanpa gejala penuh. EBV sebagian besar ditularkan melalui air liur tetapi juga dapat diperoleh dari sekresi alat kelamin. Air liur dapat tetap menular selama masa pemulihan, selama 6 bulan atau lebih setelah timbulnya gejala. Masa inkubasi berlangsung selama beberapa minggu (30-50 hari). Pasien dengan gangguan imunodefisiensi berisiko mengalami spektrum penuh gangguan terkait EBV.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Demam, sakit tenggorokan, kelelahan, malaise, anoreksia, dan mialgia biasanya terjadi pada fase awal penyakit. Temuan fisik termasuk limfadenopati (diskrit, nonsuppuratif, sedikit nyeri, terutama di sepanjang rantai

serviks posterior), edema kelopak atas sementara (tanda Hoagland), dan splenomegali (hingga 50% pasien dan terkadang masif). Ruam makulopapular atau kadang-kadang petekie terjadi pada kurang dari 15% pasien kecuali jika diberikan ampisilin. Perdarahan konjungtiva, faringitis eksudatif, edema uvular, tonsilitis, atau gingivitis dapat terjadi dan mungkin ditemukan petekie palatal lunak.

Manifestasi lain termasuk hepatitis, pneumonitis interstitial (kadang-kadang dengan keterlibatan pleura), kolestasis, gastritis, penyakit ginjal (kebanyakan nefritis interstitial), epiglottitis, dan keterlibatan sistem saraf pada 1-5% (mononeuropati dan kadang-kadang meningitis aseptik, ensefalitis, cerebellitis, perifer dan neuritis optik, mielitis transversal, atau sindrom Guillain-Barré). Ulkus vagina jarang terjadi tetapi mungkin ada. Bisa terjadi obstruksi jalan nafas akibat pembesaran kelenjar getah bening. Komplikasi penyakit akut lebih sering terjadi pada orang dewasa yang lebih tua.

B. Temuan Laboratorium

Fase awal granulositopenia diikuti dalam waktu 1 minggu oleh leukositosis limfositik (lebih dari 50% dari semua leukosit) dengan limfosit atipikal (lebih besar dari limfosit matang normal, pewarnaan lebih gelap, dan menunjukkan vakuolasi, sitoplasma berbusa dan kromatin inti gelap) yang terdiri lebih dari 10% dari jumlah leukosit. Anemia hemolitik, dengan antibodi, kadang-kadang terjadi seperti halnya trombositopenia (pada waktu yang ditandai dan mengancam nyawa).

Diagnosis dibuat berdasarkan manifestasi karakteristik dan bukti serologis infeksi (tes antibodi aglutinasi sel domba heterofil [HA] atau tes titik mononukleosis berkorelasi [Monospot]). Tes ini biasanya menjadi positif dalam 4 minggu setelah onset penyakit dan spesifik tetapi seringkali tidak sensitif pada awal penyakit. Antibodi heterofil mungkin tidak ditemukan pada anak kecil dan pada sebanyak 20% orang dewasa. Selama penyakit akut, ada peningkatan dan penurunan antibodi imunoglobulin M (IgM) terhadap antigen kapsid virus EB (VCA) dan peningkatan antibodi imunoglobulin G (IgG) terhadap VCA, yang bertahan seumur hidup. Antibodi (IgG) terhadap EBV antigen nuklir (EBNA)

muncul setelah 4 minggu onset dan juga menetap. Tidak adanya IgG dan IgM VCA atau adanya IgG EBNA harus membuat seseorang mempertimbangkan kembali diagnosis infeksi EBV akut.

PCR untuk EBV DNA berguna dalam mengevaluasi tingkat keganasan yang terkait dengan EBV. Misalnya, deteksi EBV DNA di CSF menunjukkan sensitivitas 90% dan spesifisitas hampir 100% untuk diagnosis limfoma SSP primer pada pasien AIDS.

Diagnosis Banding

Infeksi CMV, toksoplasmosis, infeksi HIV akut, sifilis sekunder, infeksi HHV-6, rubella, dan reaksi hipersensitivitas obat mungkin tidak dapat dibedakan dari infeksi mononukleosis karena EBV, tetapi faringitis eksudatif biasanya tidak ada dan tes antibodi heterofil negatif. Pada infeksi HIV akut, ruam dan ulserasi mukokutan sering terjadi tetapi limfositosis atipikal jauh lebih jarang. Mononukleosis menular heterofil-negatif dengan limfositosis yang tidak signifikan (terutama jika terdapat ruam atau tukak mukokutan) harus segera dilakukan penyelidikan untuk infeksi HIV akut. CMV,

toksoplasmosis, dan, kadang-kadang, EBV dapat menyebabkan mononukleosis menular heterofil-negatif dengan limfositosis atipikal. Infeksi mikoplasma juga dapat muncul sebagai faringitis, meskipun gejala pernapasan bagian bawah biasanya mendominasi. Sindrom hipersensitivitas yang diinduksi oleh karbamazepin atau fenitoin dapat menyerupai infeksi mononukleosis.

Diagnosis banding faringitis eksudatif akut meliputi infeksi gonokokus dan streptokokus, serta infeksi adenovirus dan herpes simpleks. Infeksi jaringan lunak kepala dan leher (abses faring dan tonsil) terkadang disalahartikan sebagai limfadenopati mononukleosis.

Komplikasi

Faringitis bakterial sekunder dapat terjadi dan seringkali disebabkan oleh streptokokus. Ruptur limpa (0,5–1%) merupakan komplikasi yang jarang tetapi dramatis, dan riwayat trauma sebelumnya dapat ditimbulkan pada 50% kasus. Kolesistitis akalkulus, hepatitis fulminan dengan nekrosis masif, perikarditis, dan miokarditis juga merupakan komplikasi yang jarang terjadi.

Tatalaksana

A. Tindakan Umum

Lebih dari 95% pasien dengan mononukleosis menular terkait EBV dapat sembuh tanpa terapi antivirus khusus. Pengobatan simptomatik dapat dengan NSAID atau asetaminofen serta irigasi tenggorokan garam hangat atau obat kumur tiga atau empat kali sehari. Asiklovir mengurangi pelepasan virus tetapi tidak menunjukkan manfaat klinis. Terapi kortikosteroid, meskipun tersebar luas, tidak dianjurkan pada kasus yang tidak rumit; penggunaannya dicadangkan untuk obstruksi jalan napas yang akan datang dari pembesaran kelenjar getah bening, anemia hemolitik, dan trombositopenia berat. Nilai terapi kortikosteroid pada ruptur limpa yang akan datang, perikarditis, miokarditis, dan keterlibatan sistem saraf kurang mapan. Jika biakan tenggorokan menumbuhkan streptokokus beta-hemolitik, pemberian penisilin atau azitromisin selama 10 hari diindikasikan. Ampisilin dan amoksisilin dihindari karena sering dikaitkan dengan ruam (90%), meskipun satu penelitian terbaru

menunjukkan bahwa kejadian hipersensitivitas obat jauh lebih rendah daripada yang dilaporkan sebelumnya.

Sejumlah besar agen antivirus, vitamin, dan bahan makanan menunjukkan aktivitas *in vitro* melawan virus herpes. Namun, hanya sedikit yang memiliki aktivitas anti-EBV tertentu.

Peran profilaksis antivirus untuk mencegah infeksi EBV pasca transplantasi dan gejala sisa, termasuk gangguan limfoproliferatif pasca transplantasi (PTLD) pada pasien yang organ donor EBV-positif dan penerima negatif (faktor risiko utama untuk PTLD awal [kurang dari 1 tahun pasca transplantasi] dan terlambat PTLD [lebih dari 1 tahun] setelah transplantasi) tetap kontroversial. Pedoman 2019 oleh *American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice* menekankan pentingnya pengurangan imunosupresi untuk PTLD tetapi juga mencatat bahwa kemoterapi rituximab dan sitotoksik berguna untuk pasien dengan EBV positif dan status limfoproliferatif CD20 positif.

Sebuah studi retrospektif 2018 menunjukkan bahwa profilaksis dengan asiklovir, valasiklovir, gansiklovir,

atau valgansiklovir dapat menunda infeksi EBV primer pada 100 hari pasca transplantasi. Penurunan insiden PTLD onset lambat dan neoplasia terkait EBV pada pasien yang diobati juga dicatat. Percobaan sedang berlangsung untuk menetapkan kemanjuran sel T autologus yang menargetkan protein membran laten sebagai terapi adjuvan pada limfoma terkait EBV.

B. Pengobatan Komplikasi

Hepatitis, miokarditis, dan ensefalitis diobati sesuai gejalanya. Pecahnya limpa membutuhkan splenektomi dan paling sering disebabkan oleh palpasi limpa yang dalam atau aktivitas yang kuat. Pasien harus menghindari olahraga kontak atau benturan setidaknya selama 4 minggu untuk mengurangi risiko ruptur limpa (bahkan jika splenomegali tidak terdeteksi oleh pemeriksaan fisik, yang mungkin tidak sensitif).

Prognosis & Pencegahan

Pada kasus tanpa komplikasi, demam menghilang dalam 10 hari dan limfadenopati serta splenomegali dalam 4

minggu. Kelemahan tersebut terkadang bertahan selama 2-3 bulan.

Kematian jarang terjadi dan biasanya disebabkan oleh ruptur limpa, fenomena hipersplenik (anemia hemolitik berat, purpura trombositopenik), atau ensefalitis.

4. Sindrom Terkait EBV lainnya

Antigen virus EBV ditemukan di lebih dari 90% pasien dengan limfoma Burkitt endemik (Afrika) dan karsinoma nasofaring (di antaranya DNA EBV yang terkuantifikasi dapat digunakan untuk mengikuti penyakit). Faktor risiko limfoma Burkitt termasuk riwayat malaria (yang dapat menurunkan resistensi terhadap infeksi EBV) sementara faktor risiko karsinoma nasofaring termasuk merokok berat jangka panjang dan serologi EBV seropositif (VCA dan deoxyribonuclease [DNase]). VCA-IgA dalam darah tepi merupakan prediktor sensitif dan spesifik untuk karsinoma nasofaring di daerah endemik.

Di antara pasien limfoma Hodgkin, seropositif EBV umum terjadi ketika penyakit ditemukan di negara berkembang atau terkait dengan infeksi HIV, ketika

spesimen patologis menunjukkan seluleritas campuran, dan ketika pasien berusia kurang dari 10 tahun atau lebih dari 45 tahun saat onset limfoma . EBV-seropositif memiliki prognosis yang lebih buruk untuk tahap awal limfoma Hodgkin.

Infeksi EBV kronis dikaitkan dengan kekebalan seluler yang terganggu (frekuensi rendah dari sel CD8 + T spesifik EBV), sindrom limfoproliferatif terkait-X (penyakit Duncan), granulomatosis limfomatoid, dan gangguan limfoproliferatif sel T yang fatal pada anak-anak.

EBV adalah penyebab penting dari limfositosis hemofagositik pada pasien yang mengalami imunodefisiensi dan menyebabkan limfoma sel B (seperti limfoma SSP primer pada orang yang hidup dengan infeksi HIV), limfoma *natural killer* (NK) / sel T, dan gangguan limfoproliferatif pasca transplantasi. Viral load CD30 dan EBV adalah penanda prognostik untuk penyakit limfoproliferatif terkait EBV. PTLD umumnya dikaitkan dengan EBV, terutama pada anak-anak. Pasien EBV naïve yang menerima donor organ dari pendonor yang terinfeksi EBV berada pada risiko tertinggi untuk

mengalami PTLT. EBV serostatus, bagaimanapun, tidak terkait dengan harapan hidup secara keseluruhan di antara pasien dengan PTLT. Penurunan imunosupresi iatrogenik yang diberikan untuk mencegah penolakan cangkok merupakan langkah awal penanganan, sementara rituximab efektif dalam mengobati lebih dari dua pertiga kasus. Penyakit ulseratif mukokutan oral pada orang yang hidup dengan HIV mungkin disebabkan oleh infeksi EBV.

Usia merupakan penentu utama jenis tumor yang terkait dengan EBV. Limfoma sel T dan NK yang disebabkan oleh infeksi EBV aktif kronis lebih sering terjadi pada masa kanak-kanak, sedangkan limfoma sel T perifer dan limfoma sel B besar yang menyebar lebih sering terjadi pada pasien yang lebih tua karena penurunan imunitas. EBV juga dikaitkan dengan leiomioma pada anak-anak dengan AIDS dan limfoma sel-T hidung.

Kapan Harus Dirawat

Adanya komplikasi parah penyakit EBV termasuk yang berikut ini:

- Meningitis akut, ensefalitis, atau sindrom Guillain-Barré.
- Trombositopenia berat; hemolisis yang signifikan.
- Potensi limpa pecah.
- Obstruksi jalan napas akibat adenitis berat.
- Perikarditis.
- Temuan abdomen yang menyerupai abdomen akut.

Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol.* 2019 Oct;72(10):651–8. [PMID: 31315893]

Linke-Serinsöz E et al. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology viewpoint. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Jul;34(4):352–63. [PMID: 28506687]

Stocker N et al. Pre-emptive rituximab treatment for Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a worthwhile strategy in high-risk recipients: a comparative study for immune recovery and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Mar;55(3):586–94. [PMID: 31562397]

Ville S et al. Impact of antiviral prophylaxis in adults Epstein-Barr virusseronegative kidney recipients on early and late post-transplantation lymphoproliferative disorder onset: a retrospective cohort study. *Transpl Int.* 2018 May;31(5):484–94. [PMID: 29057508]

5. Infeksi Sitomegalovirus

ESSENSIAL

- Sindrom mirip mononukleosis.
- Patogen yang sering terlihat pada populasi transplantasi.
- Sindrom klinis beragam pada HIV (retinitis, esofagitis, pneumonia, ensefalitis).

Pertimbangan Umum

Kebanyakan infeksi cytomegalovirus (CMV) tidak bergejala. Setelah infeksi primer, virus tetap laten di sebagian besar sel tubuh. Seroprevalensi pada orang dewasa di negara maju Barat sekitar 60–80% tetapi lebih tinggi di negara berkembang. Virus dapat diisolasi dari berbagai jaringan dalam kondisi non-patogen. Penularan terjadi melalui kontak seksual, menyusui, produk darah, atau transplantasi; bisa juga terjadi pada orang-orang (misalnya, pusat penitipan anak) atau bawaan. Penyakit serius terjadi terutama pada orang dengan gangguan kekebalan, termasuk orang dengan penyakit radang usus. Ada tiga sindrom klinis yang dapat dikenali: (1) penyakit perinatal dan penyakit inklusi CMV, (2) penyakit pada orang-orang yang imunokompeten, dan (3) penyakit pada

orang yang mengalami gangguan sistem imun. Infeksi CMV kongenital adalah infeksi kongenital yang paling umum di negara maju (sekitar 0,6% dari kelahiran hidup, dengan angka yang lebih tinggi di daerah tertinggal dan di antara kelompok sosial ekonomi bawah). Penularan jauh lebih tinggi dari ibu dengan penyakit primer dibandingkan ibu dengan reaktivasi (40% vs 0,2–1,8%). Sekitar 10% bayi baru lahir yang terinfeksi akan menunjukkan gejala penyakit inklusi CMV.

Pada individu yang imunokompeten, infeksi CMV akut adalah penyebab paling umum dari sindrom mirip mononukleosis dengan hasil antibodi heterofil negatif. Pada orang dewasa imunokompeten yang sedang dalam sakit kritis, reaktivasi CMV dikaitkan dengan rawat inap yang berkepanjangan dan kematian. CMV tampaknya terlibat dalam manifestasi maligna dari glioblastoma multiforme.

Pada orang dengan gangguan system imun, pasien transplantasi organ padat dan sumsum tulang berada pada risiko tertinggi selama satu tahun setelah transplantasi allograft (tetapi terutama selama 100 hari pertama setelahnya) dan khususnya ketika penyakit host

graft dibandingkan hadir atau ketika donor adalah CMV seropositif dan penerima seronegatif. Tergantung pada status donor dan penerima, penyakit dapat muncul sebagai infeksi primer atau reaktivasi. Risiko penyakit CMV sebanding dengan derajat immunosupresi dan manifestasinya mungkin berbeda berdasarkan penyebabnya. CMV dapat menyebabkan disfungsi organ transplantasi, yang sering kali menyerupai penolakan organ. Retinitis CMV dapat berkembang setelah transplantasi organ padat atau sumsum tulang. Penyakit CMV pada orang yang hidup dengan infeksi HIV (retinitis, penyakit gastrointestinal serius) terjadi paling mencolok bila jumlah CD4 kurang dari 50 dan dapat menjadi penanda peningkatan mortalitas. Terapi antiretroviral (ART) dapat mengurangi frekuensi retinitis dan dapat menyembuhkan penyakit aktif. Pasien dengan pemulihan kekebalan dengan jumlah CD4 lebih dari 100 menunjukkan penurunan mortalitas. Retinitis CMV yang terkait dengan pemberian kortikosteroid intravitreal (suntikan atau implan) atau antibodi anti-TNF sistemik juga dijelaskan. Kadang-kadang, retinitis CMV muncul pada orang yang imunokompeten. Penyakit CMV

gastrointestinal yang serius juga terjadi setelah transplantasi organ, kemoterapi kanker, atau terapi kortikosteroid. CMV mungkin ada bersama patogen lain, seperti *Cryptosporidium*, pada hingga 15% pasien dengan kolangiopati AIDS. Pneumonitis CMV terjadi pada penerima transplantasi (terutama sumsum tulang dan paru-paru) dengan angka kematian hingga 60–80%, dan lebih jarang pada pasien AIDS. Pneumonitis CMV pada keganasan hematologi (misalnya limfoma) semakin banyak dilaporkan. CMV neurologis pada pasien dengan AIDS lanjut biasanya dikaitkan dengan infeksi CMV yang menyebar.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

1. Penyakit perinatal dan penyakit inklusi CMV — penyakit inklusi CMV pada bayi baru lahir yang terinfeksi ditandai dengan hepatitis, trombositopenia, mikrosefali, kalsifikasi SSP periventrikuler, retardasi mental, dan disabilitas motorik. Gangguan pendengaran berkembang pada lebih dari 50% bayi yang bergejala saat lahir, menjadikan CMV sebagai penyebab utama gangguan

pendengaran anak. Kebanyakan neonatus yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala, tetapi defisit neurologis dapat terjadi di kemudian hari, termasuk gangguan pendengaran pada 15% dan retardasi mental pada 10-20%. Infeksi perinatal yang didapat melalui menyusui atau produk darah biasanya menunjukkan perjalanan klinis yang jinak.

2. Penyakit pada individu yang imunokompeten —

Infeksi CMV akut ditandai dengan demam, malaise, mialgia, artralgia, dan splenomegali. Tidak seperti pada mononukleosis EBV, faringitis eksudatif atau limfadenopati servikal jarang terjadi, tetapi ruam kulit (termasuk ruam makulopapular khas setelah terpapar ampisilin) sering terjadi. Durasi rata-rata gejala adalah 7-8 minggu. Komplikasi termasuk kerusakan gastrointestinal mukosa, ensefalitis, hepatitis berat, trombositopenia (kadang-kadang, refrakter), sindrom Guillain-Barré, perikarditis, dan miokarditis. Sindrom mirip mononukleosis akibat CMV juga dapat terjadi pasca splenektomi, seringkali bertahun-tahun kemudian dan terkait dengan demam yang berkepanjangan, limfositosis yang ditandai, dan gangguan respons anti-CMV IgM.

3. Penyakit pada orang dengan gangguan kekebalan

— Membedakan antara infeksi CMV (dengan bukti replikasi CMV) dan penyakit CMV (bukti gejala sistemik atau invasi organ dengan diagnosis patologis) adalah penting. Selain pasien yang hidup dengan HIV, mereka yang telah menjalani transplantasi (organ padat atau sel induk hematopoietik) menunjukkan spektrum penyakit yang luas termasuk gastrointestinal (misalnya, kolesistitis akut), ginjal, dan penyakit SSP, seperti diuraikan di atas. Viremia sitomegalovirus, dinilai dengan “viral load,” berfungsi sebagai prediktor penting keberadaan penyakit.

A. CMV RETINITIS — Pemeriksaan funduskopi menunjukkan neovaskular, lesi proliferasif (retinopati “pizza-pie”). Pemulihan kekebalan dengan ART dikaitkan dengan vitritis CMV dan edema makula sistoid.

B. INFEKSI CMV PADA GASTROINTESTINAL DAN HEPATOBILIAR— Esofagitis sering muncul bersamaan dengan odinofagia. Gastritis terkadang dapat menyebabkan perdarahan, dan penyakit usus halus dapat

menyerupai penyakit radang usus atau dapat muncul sebagai ulserasi atau perforasi. Penyakit CMV kolon menyebabkan diare, hematochezia, sakit abdomen, demam, dan penurunan berat badan dan dapat menyerupai penyakit radang usus. Hepatitis CMV biasanya mempersulit transplantasi hati dan tampaknya meningkat pada orang dengan infeksi virus hepatitis B atau hepatitis C.

C. INFEKSI CMV PADA SISTEM RESPIRASI — CMV pneumonitis ditandai dengan batuk, dispnea, dan produksi sputum yang relatif sedikit. Infeksi bersamaan dengan *Pneumocystis jirovecii* terjadi di antara pasien tanpa memandang status HIV.

D. INFEKSI CMV PADA SISTEM NEUROLOGI — Sindrom neurologis yang berhubungan dengan CMV termasuk poliradikulopati, mielitis transversal, ventrikuloensefalitis (dicurigai dengan ependymitis), dan ensefalitis fokal. Manifestasi ini lebih menonjol pada pasien dengan AIDS lanjut di mana ensefalitis memiliki onset subakut.

B. Temuan Laboratorium

1. Ibu dan bayi baru lahir — Wanita hamil harus menjalani tes viremia CMV setiap 3 bulan jika ditemukan seropositif pada trimester pertama. Penyakit CMV bawaan dipastikan dengan adanya virus dalam cairan ketuban atau pemeriksaan IgM dari darah janin. Amniosentesis kurang dapat diandalkan sebelum usia kehamilan 21 minggu (karena perkembangan urin janin yang tidak adekuat dan pelepasan ke dalam cairan ketuban), tetapi amniosentesis disertai risiko yang lebih besar bila dilakukan setelah 21 minggu kehamilan. Tes PCR dari sampel darah kering dari bayi baru lahir, uji imunosorben terkait enzim mikro (ELISA), atau kultur urin, air liur, atau spesimen darah yang diperoleh selama 3 minggu pertama kehidupan digunakan untuk mendiagnosis infeksi CMV kongenital.

2. Individu yang imunokompeten — Sindrom serupa mononukleosis akut ditandai dengan leukopenia; selama 1 minggu, diikuti oleh limfositosis absolut dengan limfosit atipikal. Tes biokimia hati yang abnormal sering

terjadi pada 2 minggu pertama penyakit (seringkali 2 minggu setelah demam). Deteksi DNA CMV, IgM spesifik, atau peningkatan empat kali lipat dari level IgG spesifik mendukung diagnosis infeksi akut.

3. Individu dengan gangguan kekebalan — retinitis CMV didiagnosis berdasarkan temuan oftalmoskopi yang khas. Pada orang yang hidup dengan infeksi HIV, serologi CMV negatif menurunkan kemungkinan diagnosis tetapi tidak menghilangkannya. Kultur saja tidak banyak berguna dalam mendiagnosis infeksi CMV terkait AIDS, karena pelepasan virus CMV adalah umum. Deteksi CMV dengan PCR DNA kuantitatif harus digunakan untuk mendiagnosis infeksi SSP karena biakan tidak spesifik untuk penyakit.

Deteksi CMV dengan DNA kuantitatif PCR juga digunakan pada pasien pasca transplantasi untuk memandu pengobatan dan pencegahan dan harus ditafsirkan dalam konteks temuan klinis dan patologis. Tingkat DNA CMV distandarisasi secara internasional dan telah menggantikan tes antigenemia CMV konvensional di banyak rangkaian. PCR sensitif dalam

memprediksi penyakit klinis. PCR serial harus dilakukan dan dibandingkan dengan menggunakan jenis spesimen yang sama (yaitu darah utuh atau plasma). Untuk membantu dalam diagnosis CMV pneumonia, cairan lavage bronchoalveolar dapat diuji untuk mengukur tingkat DNA CMV dengan alat tes viral load. Kultur vial shell yang cepat mendeteksi antigen CMV dini dengan antibodi fluoresen dalam 24-48 jam. Biakan shell-vial lebih berguna pada cairan lavage bronchoalveolar daripada pemantauan darah rutin. Kolitis CMV dapat terjadi tanpa adanya viremia yang terdeteksi. Tes ELISPOT baru lebih unggul dari tes Quantiferon dalam laporan dari China dan mungkin berpotensi sebagai penanda diagnosis dan penyakit selanjutnya bagi penerima transplantasi.

C. Pencitraan

Temuan radiografi dada dari CMV pneumonitis konsisten dengan pneumonia interstitial.

D. Biopsi

Konfirmasi dengan biopsi jaringan sangat berguna dalam mendiagnosis pneumonitis CMV dan penyakit gastrointestinal terkait CMV; diagnosis infeksi CMV di kolon ditegakkan dengan hasil biopsi mukosa yang menunjukkan karakteristik temuan histopatologi CMV dari intranuklear ("mata burung hantu") dan inklusi intrasitoplasma. Dalam situasi di mana temuan histopatologi atau imunohistokimia tidak terlihat tetapi diduga kolitis CMV, PCR DNA CMV dapat digunakan untuk mengidentifikasi kasus tambahan.

Pengobatan & Prognosis

Pada orang yang imunokompeten, infeksi CMV biasanya sembuh sendiri, dan tidak diperlukan terapi antivirus khusus. Pada orang dengan gangguan kekebalan, pengobatan penyakit CMV diperlukan. Pengobatan retinitis CMV dibahas di Bab 7. Peran ART pada infeksi HIV dalam mengurangi kebutuhan akan agen antiviral CMV sangat penting. Karena kekambuhan terjadi bahkan pada jumlah CD4 yang tinggi, pengawasan oftalmologis yang berkelanjutan diperlukan. Penyakit CMV pada pasien dengan transplantasi organ padat, AIDS, dan

penyakit organ akhir invasif biasanya diobati pada awalnya dengan gansiklovir intravena (dosis yang dianjurkan adalah 5 mg / kg setiap 12 jam, meskipun ini perlu disesuaikan untuk fungsi ginjal) sampai dua PCR CMV Jarak 1 minggu negatif (biasanya 14-21 hari). Valgansiklovir oral (900 mg setiap 12 jam), yang juga perlu disesuaikan untuk fungsi ginjal, merupakan alternatif yang dapat diterima pada pasien dengan penyakit yang tidak mengancam jiwa.

Pneumonia akibat CMV pada penerima transplantasi sel induk hematopoietik diobati lebih agresif, dengan 5 mg / kg gansiklovir secara intravena setiap 12 jam selama 21 hari diikuti dengan 5 mg / kg setiap hari selama 3–4 minggu ditambah imunoglobulin CMV (500 mg / kg) atau imunoglobulin CMV (150 mg / kg) dua kali seminggu selama 2 minggu dan kemudian sekali seminggu selama 4 minggu tambahan.

Infeksi CMV pada pasien yang mengalami immunosupresi memerlukan pengurangan immunosupresi bila memungkinkan (terutama untuk muromonab, azathioprine, atau mycophenolate mofetil; data kurang konsisten untuk alemtuzumab yang digunakan untuk

penyakit graft vs-host dan tidak secara konsisten dikaitkan dengan risiko penyakit CMV). Profilaksis sekunder biasanya dipertahankan sampai pemulihan kekebalan (dengan dua jumlah CD4 lebih dari 100 sel / mcL hadir setidaknya selama 6 bulan dalam pengaturan infeksi HIV). Profilaksis berkepanjangan mungkin diperlukan pada pasien immunosupresi lainnya, seperti mereka yang menerima inhibitor TNF.

Foscarnet dan cidofovir dapat digunakan untuk pengobatan infeksi yang resisten. Agen lain yang mungkin berguna dalam infeksi CMV yang resisten termasuk imunoglobulin CMV, leflunomid, terapi berbasis sirolimus, artesunat, dan imunoterapi adopsi. Di Spanyol, dua kasus meningoensefalitis CMV pasca transplantasi sel punca hematopoietik berhasil diobati dengan menggunakan sel T adopsi untuk melawan CMV.

Pencegahan

Sumber utama CMV bagi wanita hamil adalah anak-anak mereka sendiri, terutama mereka yang berada di penitipan anak. Para wanita ini dapat menurunkan risiko tertular CMV primer tepat sebelum kehamilan atau selama

kehamilan dengan mempraktikkan kebersihan tangan setelah mengganti popok dan setelah kontak dengan sekret pernapasan; menghindari mencium anak kecil di wajah; dan menghindari berbagi peralatan, makanan, dan benda-benda pembersih yang telah bersentuhan dengan sekresi anak-anak.

ART efektif dalam mencegah infeksi CMV pada orang yang hidup dengan infeksi HIV. Pencegahan primer paling baik dilakukan dengan kebersihan tangan yang baik dan penggunaan metode penghalang selama kontak seksual dengan orang-orang yang tergabung dalam kelompok prevalensi tinggi (misalnya, pria yang berhubungan seks dengan pria, pengguna narkoba suntikan, dan mereka yang terpajan pada anak-anak di tempat pengasuhan anak).

Penggunaan produk darah yang kekurangan leukosit secara efektif mengurangi kejadian penyakit CMV pada pasien yang telah menjalani transplantasi. Strategi profilaksis dan pencegahan (misalnya, agen antivirus hanya jika deteksi antigen atau tes PCR menunjukkan bukti replikasi CMV aktif) tampak sama efektifnya dalam mencegah penyakit invasif dan kematian

setelah transplantasi sel induk hematopoietik. Penatalaksanaan pasien transplantasi yang tepat didasarkan pada status donor dan penerima. Semua terapi anti-CMV yang efektif dapat berfungsi sebagai agen profilaksis untuk transplantasi seropositif CMV atau untuk penerima CMV seronegatif dari transplantasi organ CMV-positif, meskipun memulai profilaksis CMV 14 hari setelah transplantasi dapat membantu mengurangi penyakit organ akhir CMV onset lambat. Dosis umum untuk profilaksis valgansiklovir adalah 450 mg secara oral dua kali sehari, meskipun uji coba prospektif 2018 pada penerima transplantasi ginjal menunjukkan bahwa profilaksis dengan valgansiklovir dosis rendah (450 mg / hari, tiga kali seminggu selama 6 bulan) tampaknya efektif. Asiklovir juga dapat digunakan. Durasi yang direkomendasikan untuk profilaksis CMV pada pasien pasca transplantasi dan pada pasien dengan penurunan daya tahan tubuh berbeda-beda menurut jenis transplantasi. Letermovir berguna dalam profilaksis melawan infeksi CMV pada penerima transplantasi sel induk hematopoietik alogenik dewasa. Obat ini diberikan dalam dosis 480 mg per oral setiap hari dengan

penyesuaian dosis untuk pemberian siklosporin dan untuk disfungsi ginjal lanjut (kurang dari pembersihan kreatinin 10 mL / menit). Efek samping utama yang dilaporkan sampai saat ini termasuk batuk, diare, sakit kepala, mual, sakit abdomen, lemas, dan muntah.

Globulin imun CMV juga dapat berguna dalam mengurangi kejadian bronchiolitis obliterans pada populasi transplantasi sumsum tulang dan digunakan di beberapa pusat sebagai bagian dari profilaksis pada pasien transplantasi ginjal, hati, dan paru-paru. Globulin imun CMV sebagai profilaksis tidak direkomendasikan pada penerima transplantasi sel induk hematopoietik.

Kapan Merujuk

- Pasien AIDS dengan retinitis, esofagitis, kolitis, penyakit hepatobilier, atau ensefalitis.
- Transplantasi organ dan sel induk hematopoietik yang diduga CMV reaktivasi.

Kapan Harus Dirawat

- Meningkatnya viral load CMV pada permulaan penyakit.

- Risiko perforasi kolon.
- Evaluasi ensefalopati lanjut yang tidak dapat dijelaskan.
- Memulai pengobatan dengan agen anti-CMV intravena.

Alonso L. Successful treatment of post-transplant CMV meningoencephalitis with third-party CMV virus-specific T cells: lessons learned. *Pediatr Transplant*. 2019 Sep 26:e13584. [PMID: 31556188]

Marty FM et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2433–44. [PMID: 29211658]

Nanmoku K et al. Prevention of late-onset cytomegalovirus infection and disease in donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients using low-dose valganciclovir. *Transplant Proc*. 2018 Jan–Feb;50(1):124–9. [PMID: 29407294]

Ruan Y et al. Diagnostic performance of cytomegalovirus (CMV) immune monitoring with ELISPOT and QuantiFERON-CMV assay in kidney transplantation: a PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(16):e15228. [PMID: 31008952]

US Department of Health and Human Services (HHS). AIDSinfo. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. Cytomegalovirus. 2019 Jun 26;K1–15.

https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_o.pdf

6. Human Herpesvirus 6,7, dan 8

HHV-6 adalah virus limfotropik sel B yang merupakan penyebab utama exanthema subitum (roseola infantum, penyakit keenam). Infeksi primer HHV-6 terjadi paling sering pada anak di bawah usia 2 tahun dan merupakan penyebab utama kejang demam infantil (21% dalam satu seri terbaru). HHV-6 juga dikaitkan dengan ensefalitis (gejala mungkin termasuk insomnia, kejang, dan halusinasi), tiroiditis autoimun (Hashimoto), miokarditis, dan gagal hati akut. Infeksi primer pada orang dewasa yang imunokompeten tidak umum tetapi dapat menyebabkan penyakit mirip mononukleosis. Limfadenitis mungkin sulit dibedakan dengan limfoma. Secara patologis, HHV-6 dikaitkan dengan sklerosis temporal mesial, yang dapat menyebabkan epilepsi lobus temporalis mesial, dan HHV-6 dikaitkan dengan sindrom epilepsi. Reaktivasi HHV-6 pada orang dewasa yang imunokompeten jarang terjadi dan dapat muncul sebagai ensefalitis. Studi pencitraan pada ensefalitis HHV-6

biasanya menunjukkan lesi pada hipokampus, amigdala, dan struktur limbik.

Infeksi selama kehamilan dan penularan bawaan dikenali. Sebagian besar kasus reaktivasi terjadi pada orang dengan gangguan sistem imun. Reaktivasi dikaitkan dengan penolakan graft, penyakit graft-dibandingkan-host, dan supresi sumsum tulang pada pasien transplantasi dan dengan ensefalitis dan pneumonitis pada pasien AIDS. Pada penerima transplantasi sel induk hematopoietik, HHV-6 dapat menyebabkan demam. Hal ini juga terkait dengan ensefalitis yang diinduksi HHV-6 (didiagnosis dengan tes PCR multipleks) yang berkorelasi kuat dengan transplantasi sel hematopoietik tali pusat (meskipun HHV-6 tidak terkait dengan harapan hidup pada pasien tersebut dan pengawasan untuk virus mungkin tidak dapat dilakukan). dibutuhkan).

HHV-6 terkadang juga dikaitkan dengan sindrom hipersensitivitas yang diinduksi obat. HHV-6 dapat menyebabkan gagal hati fulminan dan dekompensasi akut penyakit hati kronis pada anak-anak. Purpura fulminans dan inflamasi kornea dilaporkan. Dua varian (A dan B)

dari HHV-6 telah diidentifikasi. HHV-6B adalah strain utama yang ditemukan pada orang normal dan orang dengan gangguan sistem imun. Gansiklovir, cidofovir, dan foscarnet (tetapi bukan asiklovir) tampaknya aktif secara klinis melawan HHV-6. Terapi sel T spesifik virus yang ditransfer secara adopsi juga sedang dikembangkan untuk pengobatan HHV-6 dan infeksi virus lainnya pada penerima transplantasi sel induk hematopoietik.

HHV-7 adalah virus limfotropik sel-T yang berhubungan dengan kejang roseola dan, jarang, ensefalitis, bahkan pada orang dewasa yang imunokompeten. Wanita hamil seringkali terinfeksi. Infeksi HHV-7 sinergis dengan CMV pada penerima transplantasi ginjal.

HHV-8 (lihat juga Bab 31) dikaitkan dengan sarkoma Kaposi, penyakit Castleman multisentrik, dan limfoma efusi primer (rongga tubuh). Infeksi HHV-8 adalah endemik di Afrika; penularan tampaknya terutama horizontal di masa kanak-kanak dari kontak intrafamilial dan berlanjut hingga dewasa mungkin melalui jalur nonseksual.

- Balakrishna JP et al. Human herpes virus 6 (HHV6)-associated lymphadenitis: pitfalls in diagnosis in benign and malignant settings. *Am J Surg Pathol*. 2018 Oct;42(10):1402–8. [PMID: 29975251]
- Bartolini L et al. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Jul;153:34–9. [PMID: 30953871]
- Mohammadpour Touserani F et al. HHV-6 and seizure: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2017 Jan; 89(1):161–9. [PMID: 27272972]
- Tzannou I et al. Off-the-shelf virus-specific T cells to treat BK virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3547–57. [PMID: 28783452]

INFEKSI VIRAL YANG DAPAT DICEGAH DENGAN VAKSINISASI DASAR

1. Campak

ESSENSIAL

- Onset prodromal 7-18 hari setelah pajanan pada pasien yang tidak divaksinasi.
- Prodrome: demam, coryza, batuk, konjungtivitis, malaise, lekas marah,
- fotofobia, bintik Koplik.
- Ruam: warna merah bata, makulopapular; muncul 3–4 hari setelah onset prodrome; dimulai dari wajah dan berlanjut "ke bawah dan

ke luar," mempengaruhi telapak tangan dan telapak kaki terakhir.

- Leukopenia.
-

Pertimbangan Umum

Campak adalah infeksi paramyxoviral sistemik akut yang ditularkan melalui kontak langsung dengan tetesan infeksius atau melalui penyebaran udara. Penyakit ini sangat menular dengan kemampuan penularan terbesar selama tahap preeruptive dan catarrhal tetapi berlanjut 4 hari setelah munculnya ruam. Eliminasi campak didefinisikan sebagai tidak adanya penularan virus campak endemik di suatu daerah selama 12 bulan atau lebih. Campak tetap menjadi penyebab utama kematian dengan lebih dari 100.000 kematian diperkirakan secara global pada tahun 2017, kebanyakan pada anak-anak di bawah usia 5 tahun.

Per April 2019, data awal dari WHO menunjukkan bahwa kasus campak yang dilaporkan meningkat sebanyak 300% dalam 3 bulan pertama tahun 2019, dibandingkan dengan periode yang sama tahun 2018. WHO sebelumnya menganggap campak diberantas di

sebagian besar negara di dunia, termasuk Amerika. Namun, banyak negara saat ini sedang mengalami wabah campak, termasuk Republik Demokratik Kongo, Nigeria, Guinea, Chad, Ethiopia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Madagaskar, Myanmar, Filipina, Vietnam, Kamboja, Pakistan, Bangladesh, Somalia, Lebanon, Yaman, Irak, Sudan, Ukraina, Brasil, Venezuela, dan Kolombia. Selama tahun 2019, wabah campak terjadi di negara-negara dengan cakupan vaksinasi yang tinggi, termasuk Amerika Serikat, Israel, Thailand, Tunisia, Selandia Baru, dan banyak negara Eropa serta Kepulauan Pasifik. Pada 28 Maret 2019, WHO Wilayah Eropa melaporkan total 83.540 kasus campak dan 74 kematian terkait pada tahun 2018. Ini dibandingkan dengan 25.869 kasus dan 42 kematian pada tahun 2017, serta 5.273 kasus dan 13 kematian pada tahun 2016.

Sebagian besar kasus campak di Amerika Serikat disebabkan oleh perjalanan ke daerah endemik atau paparan individu yang belum divaksinasi campak. Antara 1 Januari dan 31 Desember 2019, total 1282 kasus campak dan 22 wabah campak dilaporkan di 31 negara bagian Amerika Serikat — kasus terbanyak dilaporkan dalam

satu tahun sejak 1992. Termasuk dalam jumlah ini adalah dua wabah besar di New Komunitas Yahudi Ortodoks York, yang menyumbang 934 (75%) kasus selama 2019. Sebelumnya, jumlah kasus campak tertinggi yang dilaporkan adalah 667 di 27 negara bagian pada tahun 2014 diikuti oleh 372 pada tahun 2018. Kekurangan vaksinasi yang disengaja terus merusak program eliminasi campak.

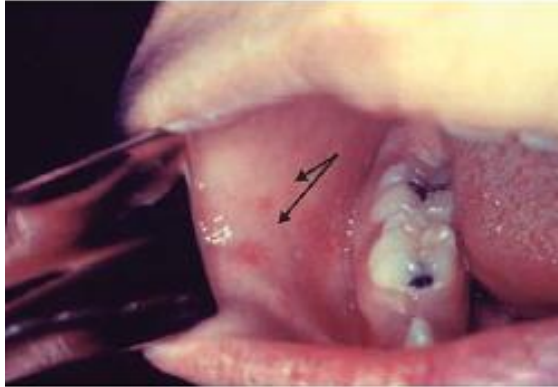
Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Masa inkubasi campak adalah 10–14 hari. Penyakit ini dimulai dengan fase prodromal yang dimanifestasikan oleh demam tingkat tinggi (seringkali mencapai $40-40,6^{\circ}\text{C}$), malaise, coryza (hidung tersumbat, bersin, dan sakit tenggorokan yang menyerupai infeksi saluran pernapasan atas), batuk terus-menerus, dan konjungtivitis (kemerahan, bengkak, fotofobia, dan keluarnya cairan). Gejala ini meningkat selama 2-4 hari sebelum timbulnya ruam dan mencapai puncaknya pada hari pertama ruam. Demam berlanjut sampai ruam awal (sekitar 5-7 hari) (Tabel 32-2).

Ruam campak yang khas muncul di wajah dan di belakang telinga. Lesi awal adalah papula berukuran kepala peniti yang menyatu membentuk ruam makulopapular berwarna merah bata, tidak teratur, dan acneiformis. Ruam menyebar ke batang tubuh dan ekstremitas, termasuk telapak tangan dan telapak kaki. Itu berlangsung selama 3–7 hari dan memudar dengan cara yang sama saat muncul. Temuan lain termasuk eritema faring, eksudat tonsil, limfadenopati umum sedang, dan kadang-kadang, splenomegali.

Bintik koplik (kecil, tidak teratur, dan merah dengan pusat keputihan pada selaput lendir) merupakan patognomonik campak (Gambar 32–4). Bintik ini muncul sekitar 2 hari sebelum ruam dan 1–4 hari terakhir berubah menjadi "kristal garam" kecil pada mukosa palatal atau bukal di dekat molar.



Gambar 32–4. Bintik merah cerah yang sangat kecil pada mukosa bukal yang menandakan bintik Koplik. (Perpustakaan Gambar Kesehatan Masyarakat, CDC.)

B. Temuan Laboratorium

Leukopenia biasanya ditemui kecuali jika ada komplikasi bakteri sekunder. Jumlah limfosit di bawah 2000 / mL adalah tanda prognostik yang buruk. Trombositopenia sering terjadi. Proteinuria sering diamati.

Deteksi antibodi campak IgM dengan ELISA atau peningkatan empat kali lipat dalam antibodi penghambat hemaglutinasi serum mendukung diagnosis. Tes IgM bisa negatif palsu pada beberapa hari pertama infeksi dan positif palsu dengan adanya faktor rheumatoid atau

dengan rubella akut, eritrovirus (sebelumnya parvovirus B19), atau infeksi HHV-6.

Virus campak secara teknis sulit dikultur. Real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR), tersedia dari CDC dan beberapa laboratorium kesehatan masyarakat, dapat membantu menegakkan diagnosis dengan segera.

Diagnosis Banding

Campak biasanya didiagnosis secara klinis tetapi mungkin salah didiagnosis sebagai penyakit Kawasaki dan infeksi eksantematosa lainnya (Tabel 32-2). Kesulitan yang sering terjadi dalam menegakkan diagnosis menunjukkan bahwa campak mungkin lebih umum daripada yang dikenali.

Komplikasi

A. Penyakit Saluran Pernafasan

Pada awal perjalanan penyakit, bronkopneumonia atau bronchiolitis akibat virus campak dapat terjadi pada hingga 5% pasien dan mengakibatkan kesulitan pernapasan yang serius. Bronkiektasis dapat terjadi pada seperempat anak yang tidak divaksinasi. Insiden penyakit

pernafasan yang parah dapat meningkat di antara anak-anak dengan gangguan kekebalan dan wanita hamil.

B. Sistem Saraf Pusat

Ensefalomielitis pascainfeksi terjadi pada 0,05-0,1% kasus, dengan angka yang lebih tinggi terjadi pada remaja. Ini merupakan penyakit demielinasi akut yang biasanya dimulai 3–7 hari setelah ruam. Kejang, koma, dan gejala serta tanda neurologis lainnya dapat terjadi. Pengobatan simptomatik dan suportif. Isolasi virus dari SSP jarang terjadi. Ada mortalitas yang cukup besar (10-20%) dan morbiditas (33% dari orang yang selamat mengalami defisit neurologis).

Ensefalitis badan inklusi campak adalah bentuk lain dari komplikasi neurologis yang mengakibatkan kerusakan neurologis dan kematian dalam beberapa bulan setelah onset pada pasien dengan gangguan imunitas seluler. Pengobatan bersifat suportif, termasuk menghentikan imunosupresan jika memungkinkan. Interferon dan ribavirin sangat berhasil.

Panensefalitis sklerosis subakut adalah komplikasi SSP yang sangat jarang dan fatal yang terjadi 5–15 tahun

setelah infeksi. Penyakit ini ditandai dengan kerusakan progresif fungsi motorik dan kognitif yang menyebabkan kematian. Penyakit ini lebih sering terjadi pada anak pria dari latar belakang pedesaan yang terinfeksi campak sebelum usia 2 tahun.

C. Komplikasi Lainnya

Segera setelah campak, infeksi bakteri sekunder, terutama otitis media (komplikasi tersering), adenitis serviks, dan pneumonia, terjadi pada sekitar 15% pasien. Keratoconjunctivitis adalah komplikasi serius yang menyebabkan kebutaan sebelum meluasnya penggunaan vaksin campak dan suplemen vitamin A. Diare dan kehilangan protein enteropati (bintik Koplik prodromal rektal dapat terjadi) adalah komplikasi yang signifikan pada anak-anak malnutrisi, meskipun kematian yang terkait dengan diare terutama 1 minggu sebelum dan 4 minggu setelah ruam campak, dengan kematian jangka panjang tidak ditunjukkan dengan campak. diare terkait. Beberapa data mengimplikasikan virus campak dalam patogenesis artritis reumatoid.

Pengobatan

Pengobatan berdasarkan gejala, termasuk antipiretik dan cairan sesuai kebutuhan. Suplementasi vitamin A untuk anak-anak mengurangi morbiditas pediatrik dan mortalitas terkait campak. Data yang ada kurang substansial untuk menerapkan suplementasi pada orang dewasa, meskipun banyak yang menganjurkan vitamin A megadosa diberikan kepada ibu pada saat persalinan untuk meningkatkan kadar vitamin pada bayi.

Virus campak rentan terhadap pemberian ribavirin dan antivirus lainnya secara in vitro. Ribavirin digunakan pada beberapa kasus pneumonitis berat tertentu, tetapi data yang tidak memadai mencegah penggunaan antivirus yang direkomendasikan. Seng berperan dalam pemeliharaan fungsi kekebalan tubuh yang normal, tetapi suplementasi seng rutin untuk anak penderita campak tidak dianjurkan, sekali lagi karena kurangnya data.

Prognosis

Diperkirakan 21,1 juta kematian dicegah antara tahun 2000 dan 2017 dengan menggunakan vaksinasi campak. Di Amerika Serikat, angka kematian kasus adalah sekitar

2 per 1000 kasus yang dilaporkan, dengan kematian terutama karena komplikasi pernapasan dan neurologis. Kematian di negara berkembang terutama terkait dengan diare akut dan enteropati yang kehilangan protein. Wanita hamil yang menderita campak mungkin berisiko lebih tinggi mengalami kematian. Secara historis, kelaparan terutama terkait dengan kematian akibat campak yang tinggi.

Pencegahan

Vaksin campak adalah vaksin hidup yang tersedia di seluruh dunia sebagai bagian dari vaksin MMR trivalen atau vaksin MMRV kuadriavalen. Karena campak sangat menular, tingkat cakupan vaksin harus melebihi 95% untuk mencegah wabah. Penyakit memberikan kekebalan permanen. Satu dosis vaksin efektif sekitar 93%. Dua dosis vaksin diperkirakan 97% melindungi. Di Amerika Serikat, berdasarkan Survei Imunisasi Nasional, sebanyak 91,5% anak usia 19–35 bulan menerima satu atau lebih dosis MMR pada tahun 2017 dan 91,9% remaja berusia 13–17 tahun menerima dua atau lebih dosis MMR pada tahun 2018. Data ini menunjukkan perbedaan geografis

yang cukup besar. Pengelompokan individu yang tidak divaksinasi dapat meningkatkan kemungkinan wabah.

Pada usia 6 bulan, lebih dari 99% bayi dari wanita yang divaksinasi dan 95% bayi dari wanita yang kebal alami kehilangan antibodi maternal. Kerentanan terhadap campak 2,4 kali lipat lebih tinggi jika vaksin diberikan sebelum 15 bulan (dengan dampak penurunan kadar antibodi ibu). Saat ini di Amerika Serikat, anak-anak menerima dosis vaksin MMR pertama mereka pada usia 12-15 bulan

(<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/childadolescent.html>). Dosis kedua diberikan pada usia 4-6 tahun, sebelum masuk sekolah. Anak-anak yang lebih tua, remaja, dan orang dewasa tanpa bukti kekebalan harus menerima dua dosis MMR yang dipisahkan dalam 28 hari. Untuk individu yang lahir sebelum 1957, kekebalan kawanan diasumsikan. Orang yang berisiko tinggi terpapar campak (guru, petugas kesehatan, siswa pasca sekolah menengah, pelancong ke negara berkembang) juga harus menerima dua dosis vaksinasi setidaknya dengan selang waktu 28 hari. Imigran dan pengunjung harus disaring dan divaksinasi jika perlu. Vaksin MMRV

dapat digunakan sebagai pengganti vaksin MMR tradisional.

Vaksin MMR dan MMRV tidak boleh diberikan kepada wanita hamil, pasien dengan reaksi anafilaksis terhadap neomisin, dan pasien dengan defisiensi imun primer atau didapat. Pasien asimtomatik yang hidup dengan infeksi HIV dengan jumlah CD4 lebih tinggi dari 200 harus menerima vaksin MMR tetapi bukan vaksin MMRV.

Studi berulang yang dilakukan gagal menunjukkan hubungan antara vaksinasi dan autisme. Vaksin MMR dapat menyebabkan demam dan ruam sementara. Reaksi alergi yang parah jarang terjadi. Vaksin MMRV kuadrivalen dikaitkan dengan peningkatan risiko kejang demam yang tampaknya terkait dengan usia; risikonya paling tinggi jika MMRV diberikan kepada bayi berusia antara 12 dan 23 bulan. Kejang pasca imunisasi muncul di seluruh studi genom dan dikaitkan dengan reseptor interferon dan reseptor campak. Trombositopenia imun adalah efek samping yang didokumentasikan. Kasus langka ensefalitis pasca imunisasi dilaporkan.

Jika terjadi wabah, ketika individu yang rentan terkena campak, vaksin MMR dapat mencegah penyakit jika diberikan dalam waktu 3 hari setelah terpapar. Imunoglobulin harus diberikan dalam 6 hari setelah paparan pada orang berisiko tinggi yang terpapar campak, diikuti dengan imunisasi aktif 3 bulan kemudian. Semua bayi yang berusia kurang dari 1 tahun harus menerima imunoglobulin intramuskular (0,5 mL / kg, dosis maksimum 15 mL). Untuk bayi antara 6 bulan dan 12 bulan, vaksinasi MMR dengan ulangan pada usia 15 bulan dapat diberikan sebagai pengganti imunoglobulin intramuskular. Wanita hamil dan orang dengan gangguan kekebalan yang parah yang terkena kasus campak aktif harus menerima IVIG (400 mg / kg).

Penderita campak harus diisolasi selama 4 hari setelah timbulnya ruam. Di rumah sakit, pasien campak harus ditempatkan di bawah kewaspadaan melalui udara. Vaksin campak aerosol dikembangkan dan digunakan di Meksiko; Namun, pada tahun 2013, vaksin ini ditemukan lebih rendah daripada vaksin subkutan. Vaksin masa depan untuk berbagai agen infeksi dapat memanfaatkan

vektor campak, sehingga meningkatkan kekebalan terhadap campak.

Kapan Merujuk

- Setiap kasus yang dicurigai harus dilaporkan ke otoritas kesehatan masyarakat.
- Infeksi HIV.
- Kehamilan.

Kapan Harus Dirawat

- Meningitis, ensefalitis, atau mielitis.
- Pneumonia berat.
- Diare yang secara signifikan mengganggu status cairan atau elektrolit.

Ceccarelli G et al; Sanitary Bureau of the Asylum Seekers Center of Castelnuovo di Porto. Susceptibility to measles in migrant population: implication for policy makers. J Travel Med. 2018 Jan 1;25(1). [PMID: 29232456]

Hviid A et al. Measles, mumps, rubella vaccination and autism: a nationwide cohort study. Ann Intern Med. 2019 Apr 16;170(8):513–20. [PMID: 30831578]

- Jackson BD et al. Available studies fail to provide strong evidence of increased risk of diarrhea mortality due to measles in the period 4–26 weeks after measles rash onset. *BMC Public Health*. 2017 Nov 7;17(Suppl 4):783. [PMID: 29143685]
- Lo NC et al. Public health and economic consequences of vaccine hesitancy for measles in the United States. *JAMA Pediatr*. 2017 Sep 1;171(9):887–92. [PMID: 28738137]
- Orenstein WA et al. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012–2020 midterm review report: background and summary. *Vaccine*. 2018 Jan 11;36(Suppl 1):A35–42. [PMID: 29307368]
- Patel M et al. National update on measles cases and outbreaks—United States, January 1–October 1, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Oct 11;68(40):893–6. [PMID: 31600181]
- Trentini F et al. Measles immunity gaps and the progress towards elimination: a multi-country modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Oct;17(10):1089–97. [PMID: 28807627]
- Walker TY et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years—United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Aug 23;68(33):718–23. [PMID: 31437143]
- Willame C et al. Pain caused by measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic literature review. *Vaccine*. 2017 Oct 9;35(42):5551–8. [PMID: 28893478]

2. Mumps

ESSENSIAL

- Paparan 12-25 hari sebelum onset.
- Kelenjar ludah yang bengkak dan nyeri, biasanya parotis.
- Keterlibatan testis, pankreas, dan meninges yang sering pada individu yang tidak divaksinasi.
- Gondongan dapat terjadi pada orang yang divaksinasi dengan tepat di komunitas yang divaksinasi tinggi.

Pertimbangan Umum

Gondongan adalah penyakit yang disebabkan oleh paramyxovirus yang disebarkan melalui percikan napas. Anak-anak paling sering terkena; namun, dalam kondisi wabah, infeksi ini dapat menular ke pasien dalam dekade kedua atau ketiga kehidupan mereka. Gondongan dapat menyebar dengan cepat di tempat berkumpul, seperti perguruan tinggi dan sekolah. Masa inkubasi adalah 12-25 hari (rata-rata, 16-18 hari). Virus gondongan menyebar melalui kontak langsung dengan sekret pernapasan atau air liur atau permukaan yang terinfeksi. Penularan juga bisa melalui udara atau melalui droplet. Hingga sepertiga dari individu yang terkena memiliki infeksi subklinis, yang masih dapat menular. Sejak vaksin MMR

diperkenalkan pada tahun 1989, angka kasus gondongan telah menurun lebih dari 99%, dengan hanya beberapa ratus kasus yang dilaporkan hampir setiap tahun. Sayangnya, angka kasus gondong mulai meningkat pada akhir 2015. Dari Januari 2016 hingga Juni 2017, dilaporkan 9200 kasus, termasuk wabah besar yang hampir 3000 kasus di satu komunitas Arkansas. Antara 1 Januari dan 13 September 2019, 47 negara bagian dan District of Columbia di Amerika Serikat melaporkan 2.363 kasus gondongan. Kombinasi faktor-faktor yang berkontribusi terhadap wabah, termasuk kemanjuran vaksin; memudarnya kekebalan individu; dan kondisi padat, yang mendorong penularan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gondongan lebih serius pada orang dewasa daripada pada anak-anak dan tampaknya lebih sering terjadi pada pria. Nyeri parotis dan edema wajah di atasnya (Gambar 32-5) adalah temuan fisik yang paling umum dan biasanya berkembang dalam waktu 48 jam setelah gejala prodromal. Biasanya, satu kelenjar parotis membesar

sebelum yang lain, tetapi parotitis unilateral terjadi pada 25% pasien. Duktus parotis (orifice of Stensen) bisa menjadi merah dan bengkak. Trismus bisa terjadi akibat parotitis. Kelenjar parotis kembali normal dalam 1 minggu. Keterlibatan kelenjar saliva lainnya (submaksilaris dan sublingual) terjadi pada 10% kasus. Keluhan demam dan rasa tidak enak badan bervariasi tetapi seringkali minimal pada anak kecil. Seluruh perjalanan penyakit gondok jarang melebihi 2 minggu.



Gambar 32–5. Penyakit gondok. (Perpustakaan Gambar Kesehatan Masyarakat, CDC.)

Testis adalah lokasi penyebaran diluar kelenjar saliva yang paling umum dijumpai pada orang dewasa. Demam tinggi, pembengkakan testis, dan nyeri tekan (unilateral pada 75% kasus) menunjukkan orkitis, yang biasanya berkembang 7-10 hari setelah onset parotitis. Pada wabah gondok yang terjadi antara tahun 2006 dan 2010 di Amerika Serikat, komplikasi akibat gondongan jarang terjadi; 3,3–10% remaja dan pria dewasa mengembangkan orkitis (yang lebih jarang terjadi pada orang yang telah menerima dua dosis vaksin). Nyeri abdomen bagian bawah dan pembesaran ovarium menunjukkan adanya ooforitis, yang biasanya unilateral dan terjadi pada kurang dari 1% wanita pascapubertas.

Komplikasi langka lainnya, terjadi pada kurang dari 1% kasus, adalah meningitis, ensefalitis, sindrom Guillain-Barré, gangguan pendengaran, priapisme atau infark testis dari orkitis, pankreatitis, tiroiditis, keratitis, neuritis, hepatitis, miokarditis, trombositopenia, artralgia migrasi, dan nefritis. Tidak ada kematian terkait

gondongan yang terjadi di Amerika Serikat dalam wabah baru-baru ini. Penyebab langka gondongan adalah paparan yodium dalam prosedur medis (“gondongan iodida”).

Beberapa penelitian epidemiologi menunjukkan adanya hubungan antara penyakit gondok dan risiko diabetes melitus tipe 1. Penelitian lebih lanjut tidak memberikan bukti hubungan ini.

B. Temuan Laboratorium

Leukopenia ringan dapat ditemukan dengan limfositosis relatif. Peningkatan serum amilase biasanya mencerminkan keterlibatan kelenjar ludah daripada pankreatitis. Cedera ginjal ringan ditemukan pada 60% pasien.

Gambaran klinis yang khas biasanya cukup untuk diagnosis. IgM serum yang meningkat dianggap diagnostik. Pengulangan pemeriksaan 2–3 minggu setelah timbulnya gejala dianjurkan jika pemeriksaan pertama negatif karena peningkatan IgM mungkin tertunda, terutama pada orang yang divaksinasi. Peningkatan empat kali lipat dalam antibodi pengikat komplemen terhadap

virus gondongan dalam IgG serum yang dipasangkan juga menegaskan infeksi. IgM antimumps dan IgG di CSF dapat memastikan diagnosis meningitis terkait gondongan. Teknik amplifikasi asam nukleat, seperti RT-PCR, lebih sensitif daripada kultur virus dan tersedia dari beberapa laboratorium komersial, laboratorium negara bagian tertentu, dan CDC. Hasil diagnostik paling tinggi jika dikumpulkan selama 3 hari pertama sakit. Diagnosis pasti dari gondongan juga dibuat dengan mengisolasi virus sebaiknya dari swab saluran parotid atau kelenjar ludah lain yang terkena. Virus juga dapat diisolasi dari CSF pada awal meningitis aseptik. Individu yang divaksinasi dapat menularkan virus untuk jangka waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan mereka yang tidak divaksinasi.

Diagnosis Banding

Pembengkakan pada kelenjar parotis mungkin disebabkan oleh adanya batu di saluran parotis, tumor, atau kista. Penyebab lain termasuk sarkoidosis, sirosis, diabetes, bulimia, penggunaan pilocarpine, dan sindrom Sjögren. Parotitis dapat dihasilkan oleh organisme piogenik

(misalnya, *S aureus*, organisme gram negatif [terutama pada individu yang lemah dengan asupan oral yang buruk]), reaksi obat (fenotiazin, propiltiourasil), dan virus lain (HIV, influenza A, parainfluenza, infeksi EBV, coxsackieviruses, adenoviruses, HHV-6). Pembengkakan pada kelenjar parotis harus dibedakan dengan peradangan pada kelenjar getah bening yang terletak lebih posterior dan inferior daripada kelenjar parotis.

Tatalaksana

Pengobatan bersifat simptomatik. Kompres topikal dapat meredakan nyeri pada kelenjar parotis. Beberapa dokter menganjurkan pemberian IVIG untuk keadaan yang kompleks (misalnya, trombositopenia), meskipun peran definitifnya belum terbukti. Tidak ada pengobatan khusus untuk orkitis.

Pencegahan

Vaksinasi merupakan cara paling efektif untuk mencegah penyakit gondongan.

Jadwal vaksinasi, indikasi, dan kontraindikasi dijelaskan di bagian campak. Komponen vaksin mumps

dari MMR kurang efektif dibandingkan dengan komponen campak dan rubella. Satu dosis 78% (kisaran: 49-92%) bersifat protektif. Dua dosis vaksin ini 88% (kisaran: 66-95%) efektif. Komplikasi vaksinasi gondok yang jarang dilaporkan termasuk purpura trombositopenik imun dan meningitis aseptik.

Sebuah studi tahun 2017 yang mengevaluasi efek pemberian dosis ketiga vaksin MMR setelah wabah gondongan, menunjukkan bahwa tingkat serangan secara signifikan lebih rendah di antara siswa yang menerima dosis ketiga dibandingkan dengan dua dosis, terutama jika dosis kedua diberikan lebih dari 13 tahun. sebelum wabah. CDC merekomendasikan dosis ketiga vaksin jika terjadi wabah.

Pasien harus diisolasi. Untuk pengendalian wabah, langkah terpenting adalah memvaksinasi semua individu yang rentan. Vaksin MMR tidak efektif mencegah penyakit pada pasien yang tidak divaksinasi yang sudah terpajan virus. Dalam pengaturan perawatan kesehatan, langkah-langkah berikut harus diambil: menerapkan droplet dan tindakan pencegahan standar, mengisolasi pasien sampai pembengkakan mereda (sekitar 9 hari sejak

onset), dan memberikan vaksinasi kepada petugas layanan kesehatan tanpa bukti kekebalan.

Kapan Harus Merujuk

Setiap kasus yang dicurigai harus dilaporkan ke otoritas kesehatan masyarakat.

Kapan Harus Dirawat

- Trismus; meningitis; radang otak; miokarditis; pankreatitis.
- Nyeri testis yang parah; priapisme.
- Trombositopenia parah.

Bockelman C et al. Mumps: an emergency medicine-focused update. *J Emerg Med*. 2018 Feb;54(2):207–14. [PMID: 29110978]

Kaaijk P et al. A third dose of measles-mumps-rubella vaccine to improve immunity against mumps in young adults. *J Infect Dis*. 2020 Mar 2;221(6):902–9. [PMID: 31112277]

Marin M et al. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Jan 12;67(1):33–8. [PMID: 29324728]

Perez-Vilar S et al; WHO Global Vaccine Safety-Multi Country Collaboration. Enhancing global vaccine pharmacovigilance: proof-of-concept study on aseptic meningitis and immune thrombocytopenic purpura following measles-mumps containing vaccination. Vaccine. 2018 Jan 8;36(3):347–54. [PMID: 28558983]

3. Rubella

ESSENSIAL

- Paparan 14-21 hari sebelum onset.
- Tidak ada prodrome pada anak-anak, prodrome ringan pada orang dewasa; gejala ringan (demam, malaise, coryza) terjadi bersamaan dengan, atau didahului hingga 5 hari, munculnya ruam.
- Limfadenopati servikal dan postaurikular posterior 5–10 hari sebelum timbulnya ruam.
- Ruam makulopapular halus selama 3 hari; menghadap ke batang ke ekstremitas.
- Leukopenia, trombositopenia.

Pertimbangan Umum

Rubella adalah penyakit sistemik yang disebabkan oleh togavirus yang ditularkan melalui penghirupan tetesan infeksi. Ini cukup mudah dikomkhususasikan. Infeksi biasanya memberikan kekebalan permanen. Masa inkubasi adalah 14-21 hari. Penyakit ini menular mulai 1

minggu sebelum munculnya ruam hingga 15 hari setelahnya.

Kasus terakhir dari rubella endemik dan sindrom rubella kongenital dilaporkan pada tahun 2009 dari wilayah Amerika. Setiap tahun di Amerika Serikat, kurang dari 10 kasus rubella dilaporkan, yang semuanya disebabkan oleh kedatangan orang yang terinfeksi dari negara lain. Pada 2015, WHO menyatakan bahwa Amerika adalah kawasan pertama yang bebas dari rubella dan sindrom rubella kongenital. Beberapa negara Eropa menghadapi tantangan dengan cakupan imunisasi yang lebih rendah di antara pengungsi dan migran. Di seluruh dunia, jumlah kasus sekarang menurun karena penerapan luas vaksin yang mengandung rubella; per 2018, vaksin ditambahkan ke jadwal vaksin nasional di 168 dari 194 (87%) negara, meskipun penting untuk dicatat bahwa terdapat variasi yang luas dalam tingkat cakupan nasional. Di sisi lain, jumlah kasus sindrom rubella kongenital masih tinggi, terutama di Afrika dan Asia Tenggara. Peningkatan sindrom rubella kongenital mungkin sekunder akibat peningkatan surveilans dan pelaporan kasus rubella kongenital. WHO menetapkan tujuan untuk

menghilangkan rubella di setidaknya lima dari enam wilayah (semuanya kecuali wilayah Pasifik Barat, termasuk China) pada tahun 2020, meskipun kemajuannya terhambat oleh kurangnya sumber daya.

Temuan Klinis

A. Rubella pascakelahiran

Rubella adalah penyakit pada masa kanak-kanak yang umum dijumpai; sebagian besar kasus tidak menunjukkan gejala. Gambaran klinis penyakit rubella sulit dibedakan dengan penyakit virus lainnya, seperti infeksi mononukleosis, campak, infeksi echovirus, dan infeksi coxsackievirus. Demam dan malaise, biasanya ringan, disertai adenitis suboksipital yang nyeri tekan, dapat mendahului erupsi selama 1 minggu. Limfadenopati servikal dan postaurikular posterior dini sering terjadi. Ruam makulopapular halus berwarna merah muda muncul dan menghilang dari wajah, tubuh, dan ekstremitas dalam perkembangan yang cepat (2-3 hari), biasanya berlangsung 1 hari di setiap area tubuh (Tabel 32-2).

B. Rubella Kongenital

Bahaya rubella terletak pada dampaknya yang merusak pada janin dalam rahim yang menyebabkan kematian janin, persalinan prematur, dan efek teratogenik. Tingkat keparahan gejala berhubungan langsung dengan usia kehamilan; infeksi janin selama trimester pertama menyebabkan rubella kongenital pada setidaknya 80% janin; Namun, infeksi selama bulan keempat dapat menyebabkan 10% risiko defek bawaan tunggal. Pada trimester kedua kehamilan, ketulian adalah komplikasi utama.

C. Temuan Laboratorium

Jika dicurigai adanya rubella, diagnosis memerlukan konfirmasi serologis. Diagnosis infeksi rubella akut didasarkan pada peningkatan antibodi IgM, peningkatan titer antibodi IgG empat kali lipat atau lebih, atau isolasi virus. Serosensitivitas terhadap rubella diperkirakan berubah dengan kehamilan berikutnya, meskipun data dari Hong Kong (kekebalan lebih rendah) dan Inggris (kekebalan lebih tinggi) menunjukkan penemuan yang berbeda.

IgM terdeteksi pada 50% orang pada hari ke-1 ruam tetapi sebagian besar pada hari ke-5 setelah onset ruam. Pemeriksaan antibodi dapat dilakukan pada serum atau air liur. Tes IgM-positif terisolasi tidak selalu berarti infeksi akut. Antibodi IgM dapat bertahan setelah infeksi atau bisa menjadi positif palsu karena reaktivitas silang dengan antigen lain seperti EBV, CMV, erythrovirus, dan faktor rheumatoid. Pembedaan ini sangat penting dilakukan ketika dicurigai adanya infeksi dalam kehamilan. Tes IgG anti-rubella dengan aviditas tinggi dapat membedakan antara infeksi baru dan infeksi jarak jauh. IgG aviditas rendah diamati pada infeksi rubella akut dan bertahan hingga 3 bulan pasca infeksi. Setelah 3 bulan, antibodi dengan aviditas rendah diganti dengan antibodi aviditas tinggi yang menunjukkan infeksi jarak jauh.

CDC dapat menguji keberadaan virus dengan RT-PCR dari usap tenggorokan, cairan oral, atau sekresi nasofaring. Waktu pengambilan sampel penting dan paling baik jika dikumpulkan dalam 3 hari pertama penyakit akut dan dalam 3 bulan untuk sindrom rubella kongenital. Setelah usia 3 bulan, hingga 50% bayi dengan sindrom rubella bawaan tidak akan menularkan virus.

Komplikasi

Komplikasi rubella jarang terjadi selain dari sindrom rubella kongenital. Arthritis poliartikular dan artralgia lebih sering terjadi pada wanita dewasa; melibatkan jari, pergelangan tangan, dan lutut; dan biasanya mereda dalam 7 hari tetapi dapat bertahan selama berminggu-minggu. Manifestasi hemoragik akibat trombositopenia dan kerusakan pembuluh darah lebih sering terjadi pada anak-anak, tidak seperti komplikasi lainnya. Hepatitis telah dilaporkan. Ensefalitis, komplikasi langka lainnya, lebih sering terjadi pada orang dewasa dan memiliki angka kematian yang tinggi.

Pengobatan

Infeksi rubella, termasuk komplikasi, diobati sesuai gejalanya.

Pencegahan

Penderita rubella harus diisolasi selama 7 hari setelah timbulnya ruam.

Di Amerika Serikat, vaksin rubella monovalen tidak diproduksi. Vaksin virus rubella hidup yang dilemahkan termasuk dalam vaksin MMR atau MMRV. Dianjurkan agar dosis pertama diberikan antara 12 bulan dan 15 bulan. Dosis kedua diberikan antara usia 4 dan 6 tahun, sebelum masuk sekolah. Rincian lebih lanjut tentang penjadwalan, efek samping, dan kontraindikasi dijelaskan di bagian campak. Anak wanita harus kebal terhadap rubella sebelum menarche. Di Amerika Serikat, sekitar 80% wanita berusia 20 tahun kebal terhadap rubella.

Vaksin rubella aman dan sangat ampuh; satu dosis vaksin MMR sekitar 97% efektif untuk mencegah rubella.

Status kekebalan wanita hamil harus dievaluasi karena titer antibodi turun pada sekitar 10% individu yang divaksinasi dalam waktu 12 tahun setelah vaksinasi. Tidak ada bukti hasil yang merugikan dengan imunisasi MMR pada wanita hamil, namun tetap disarankan agar wanita menghindari kehamilan minimal 3 bulan setelah vaksinasi. Peluang harus tersedia untuk memvaksinasi semua wanita usia subur.

Pemberian vaksin hidup untuk pasien imunokompromais kontroversial. Pada pasien yang

menerima terapi immunosupresif serta pada pasien yang telah menjalani transplantasi organ padat atau sumsum tulang, serokonversi lebih tinggi menjadi rubella dibandingkan dengan campak, gondok, dan varicella. Selain itu, respons terhadap vaksin hidup yang dilemahkan dapat berkurang karena adanya antibodi dari IVIG atau produk darah lainnya. Keamanan adalah perhatian lain saat memberikan vaksin hidup yang dilemahkan kepada pasien dengan gangguan kekebalan. Karena vaksin MMR dikontraindikasikan pada penerima transplantasi organ padat, bukti terkini merekomendasikan bahwa pasien yang seronegatif dapat menerima satu atau dua dosis vaksin MMR setidaknya 4 minggu sebelum transplantasi organ padat. Pasien yang telah menjalani transplantasi sumsum tulang kehilangan antibodi spesifik antigen dan harus divaksinasi ulang terlepas dari riwayat vaksinasi mereka. Pedoman yang direvisi merekomendasikan pemberian vaksin MMR dan varicella diberikan kepada pasien seronegatif tanpa penyakit *graft-dibandingkan-host* 2 tahun setelah transplantasi sel induk hematopoietik.

Prognosis

Rubella adalah penyakit ringan dan jarang berlangsung selama lebih dari 3–4 hari. Rubella kongenital memiliki angka kematian janin yang tinggi, dan sebagian besar defek bawaan terkait bersifat permanen.

Kapan Merujuk

- Kehamilan.
- Meningitis / ensefalitis.
- Reaksi vaksinasi yang signifikan.
- Setiap kasus yang dicurigai harus dilaporkan ke otoritas kesehatan masyarakat.

Croce E et al. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation—a systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine*. 2017 Mar 1; 35(9):1216–26. [PMID: 28162821]

Grant GB et al. Progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination—worldwide, 2000–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Oct 4;68(39):855–9. [PMID: 31581161]

- Hinman AR. Measles and rubella eradication. *Vaccine*. 2018 Jan 2;36(1):1–3. [PMID: 29183733]
- Lao TT et al. Prior pregnancy and antenatal rubella seronegativity-evidence of persistent maternal immunologic alteration? *Am J Reprod Immunol*. 2017 Sep;78(3). [PMID: 28653441]
- Snell LB et al. Screening for potential susceptibility to rubella in an antenatal population: a multivariate analysis. *J Med Virol*. 2017 Sep;89(9):1532–8. [PMID: 28370103]
- World Health Organization. Rubella (CRS) reported cases: WHO vaccine preventable diseases: monitoring system 2018 global summary. Updated 2019 Jul 15. http://apps.who.int/immunization_monitoring/global_summary/timeseries/tsincidencecrs.html

4. Poliomiелitis

ESSENSIAL

- Periode inkubasi selama 7-14 hari setelah pajanan
- Nyeri kepala, kaku leher, demam, muntah, sakit tenggorokan
- Lesi lower motor neuron (mielitis flaksid) dengan penurunan refleks tendon dalam dan wasting otot; sensori masih intak.

Pertimbangan Umum

Virus poliomiелitis, suatu enterovirus, sangat menular melalui jalur fecal-oral, terutama selama minggu pertama

infeksi. Ada tiga serotipe virus polio liar; Namun, hanya virus polio liar tipe 1 yang bersifat endemik sejak 2012. Pakistan dan Afghanistan saat ini adalah satu-satunya negara dengan penularan virus polio tipe liar endemik. Sayangnya, baru-baru ini terjadi peningkatan yang mengkhawatirkan dalam jumlah kasus polio liar dan polio yang diturunkan dari vaksin. Pada 2019, terdapat 29 kasus polio tipe liar di Afghanistan dan 146 di Pakistan. Sejauh ini, ada 2 kasus polio tipe liar pada tahun 2020 di Afghanistan dan 21 kasus di Pakistan. Pada tahun 2019, terdapat 354 kasus polio yang diturunkan dari vaksin, sebagian besar berasal dari vaksin virus poliovirus (OPV) oral yang dilemahkan tipe 2, dilaporkan di 17 negara. Sejauh ini sudah ada 18 kasus polio yang diturunkan dari vaksin pada tahun 2020, yang dilaporkan di 7 negara.

Kasus mielitis flaksid akut (sebelumnya paralisis flaksid akut) yang menyerupai polio tetapi bukan karena virus poliomiелitis sedang dilaporkan (lihat Myelitis Flaksid Akut, di bawah).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Setidaknya 95% infeksi tidak bergejala. Pasien yang menjadi gejala dapat datang dengan poliomiелitis yang gagal, poliomiелitis nonparalitik, atau poliomiелitis paralitik. Sindrom pasca poliomiелitis adalah kumpulan gejala yang mempengaruhi penyintas polio dan tidak menular.

1. Poliomiелitis abortif — Gejala nonspesifik dari penyakit ringan ini termasuk demam, sakit kepala, muntah, diare, sembelit, dan sakit tenggorokan yang berlangsung selama 2-3 hari.

2. Poliomiелitis nonparalitik — Selain gejala di atas, tanda-tanda iritasi meningeal dan spasme otot terjadi tanpa adanya paralisis yang jelas.

3. Poliomiелitis paralitik — Ditandai sebagai paralisis asimetris lembek yang mempengaruhi sebagian besar otot proksimal ekstremitas bawah; periode demam terjadi selama 2-3 hari. Kehilangan sensorik sangat jarang. Poliomiелitis paralitik dibagi menjadi dua bentuk, yang dapat hidup berdampingan: (1) poliomiелitis tulang belakang melibatkan otot-otot yang dipersarafi oleh saraf tulang belakang, dan (2) poliomiелitis bulbar melibatkan otot-otot yang disuplai oleh saraf kranial (terutama saraf

IX dan X) dan dari pusat pernapasan dan vasomotor. Aspek yang paling mengancam jiwa dari bulbar poliomyelitis adalah paralisis pernafasan. Insiden poliomyelitis paralitik lebih tinggi bila infeksi didapat di kemudian hari.

4. Sindrom pasca poliomyelitis — Sindroma muncul dengan tanda-tanda denervasi kronis dan baru. Gejala yang paling sering adalah paresis otot tungkai progresif dengan atrofi otot, disertai fasikulasi dan fibrilasi selama aktivitas istirahat. Sindrom kaki gelisah juga dilaporkan.

B. Temuan Laboratorium

Virus dapat diambil dari pencucian tenggorokan (awal) dan feses (awal dan akhir) dan PCR dari pencucian, feses, atau cairan serebrospinal juga dapat memfasilitasi diagnosis. Temuan CSF meliputi: (1) tekanan dan protein normal atau sedikit meningkat, (2) glukosa tidak menurun, dan (3) sel darah putih biasanya berjumlah kurang dari 500 / mL dan pada dasarnya adalah limfosit setelah 24 jam pertama. Temuan CSF normal pada 5% pasien. Antibodi yang menetralkan dan memperbaiki komplemen muncul selama minggu pertama atau kedua

penyakit. Pemeriksaan serologis tidak dapat membedakan antara tipe liar dan infeksi virus yang terkait dengan vaksin.

Diagnosis Banding

Polineuritis inflamasi akut (sindrom Guillain-Barré), infeksi virus Japanese ensefalitis, infeksi virus West Nile, dan kelumpuhan kutu dapat menyerupai poliomyelitis. Pada sindrom Guillain-Barré (lihat Bab 24), kelemahannya lebih simetris dan menaik pada banyak kasus, tetapi varian Miller Fisher dari Guillain-Barré mirip dengan bulbar poliomyelitis. Paresthesia jarang terjadi pada poliomyelitis tetapi sering terjadi pada sindrom Guillain-Barré. CSF biasanya memiliki kandungan protein tinggi tetapi jumlah sel normal pada sindrom Guillain-Barré. Tidak ada bukti hubungan infeksi poliomyelitis pada myelitis flaksid akut yang menyerupai polio; enterovirus diisolasi dalam beberapa kasus ini.

Tatalaksana

Pada poliomyelitis paralitik fase akut, pasien harus dirawat di rumah sakit. Dalam kasus kelemahan atau kelumpuhan pernapasan, perawatan intensif diperlukan. Fisioterapi

intensif dapat membantu memulihkan beberapa fungsi motorik dengan kelumpuhan. Perhatian terhadap gangguan psikologis pada penyakit yang sudah berlangsung lama juga penting.

Individu dengan imunodefisiensi memiliki ekskresi virus polio yang lama sehingga menyebabkan peredaran virus dan mengancam upaya pemberantasan polio. Modulator imun, seperti prednison, interferon, dan IVIG, tidak menunjukkan manfaat yang jelas dalam pengobatan sindrom pasca poliomyelitis.

Prognosis

Rasio kematian terhadap kasus polio paralitik berkisar antara 2% dan 30%, tergantung pada usia. Bulbar poliomyelitis memiliki angka kematian hingga 75%.

Pencegahan

Mengingat distribusi epidemiologi poliomyelitis dan kekhawatiran berkelanjutan tentang penyakit terkait vaksin dengan OPV hidup trivalen, vaksin parenteral (Salk) parenteral (IPV) yang tidak aktif saat ini digunakan di Amerika Serikat untuk keempat dosis yang

direkomendasikan (pada usia 2 bulan, 4 bulan, 6–18 bulan, dan pada 4–6 tahun). Vaksin yang dilemahkan juga secara rutin digunakan di tempat lain di negara maju di mana satu dosis sering diberikan, meskipun imunogenisitas ditingkatkan dengan dosis tambahan.

Karena sebagian besar virus polio yang berasal dari vaksin yang bersirkulasi dan poliomielitis yang terkait dengan vaksin adalah OPV tipe 2 hidup, WHO mengganti OPV hidup trivalen di seluruh dunia (mengandung tipe 1, 2, dan 3) dengan OPV hidup bivalen (tipe 1 dan 3) pada tahun 2016. Tujuannya adalah mengganti semua OPV hidup dengan vaksinasi parenteral tidak aktif untuk menghilangkan peredaran virus polio. Keunggulan vaksinasi oral adalah kemudahan dalam pemberian, biaya rendah, imunitas gastrointestinal dan sirkulasi lokal yang efektif, serta imunitas kawanan. OPV monovalen tipe 2 (mOPV2) serta OPV trivalen digunakan untuk pengendalian di negara-negara dengan wabah tipe 2 yang diturunkan dari vaksin.

Imunisasi rutin orang dewasa di Amerika Serikat tidak lagi dianjurkan karena rendahnya insiden penyakit. Vaksinasi harus dipertimbangkan untuk diberikan pada

orang dewasa yang tidak divaksinasi dalam dekade sebelumnya yang terpapar poliomiелitis atau yang berencana bepergian ke daerah endemik dan orang dewasa yang terlibat dalam aktivitas berisiko tinggi (misalnya, pekerja laboratorium yang menangani feses).

Kapan Harus Merujuk

Setiap kasus yang mencurigakan harus dirujuk ke otoritas kesehatan masyarakat.

Collett MS et al. Antiviral activity of pocapavir in a randomized, blinded, placebo-controlled human oral poliovirus vaccine challenge model. *J Infect Dis*. 2017 Feb 1;215(3):335–43. [PMID: 27932608]

Dyer O. Polio: WHO declares type 3 poliovirus eradicated after 31 year campaign. *BMJ*. 2019 Oct 24;367:l6201. [PMID: 31649018]

Greene SA et al. Progress toward polio eradication—worldwide, January 2017–March 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 May 24;68(20):458–62. [PMID: 31120868]

McCarthy KA et al. The risk of type 2 oral polio vaccine use in post-cessation outbreak response. *BMC Med*. 2017 Oct 4;15(1):175. [PMID: 28974220]

Pallansch MA. Ending use of oral poliovirus vaccine—a difficult move in the polio endgame. *N Engl J Med*. 2018 Aug 30;379(9):801–3. [PMID: 30157390]

Razum O et al. Polio: from eradication to systematic, sustained control. *BMJ Glob Health*. 2019 Aug 20;4(4):e001633. [PMID: 31544903]
World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative. Polio today.
<http://polioeradication.org/polio-today>

5. Mielitis Flaksid Akut

ESSENSIAL

- Penyakit virus mendahului tanda-tanda neurologis.
- Kelumpuhan lembek biasanya mempengaruhi tungkai atas atau keempat tungkai.
- Enterovirus biasanya diisolasi; poliomyelitis harus disingkirkan.

Pertimbangan Umum

Sebelum vaksinasi polio yang meluas pada tahun 1950-an, polio merupakan penyebab paling umum dari myelitis flaksid akut (juga dikenal sebagai paralisis flaksid akut). Baru-baru ini, enterovirus nonpolio paling sering menjadi penyebab mielitis lembek akut. Penyakit ini telah dilaporkan di seluruh Afrika (20 negara), kawasan Mediterania Timur (5 negara), sebentar-sebentar di Eropa

(Jerman dan Prancis), dan Amerika Serikat (48 negara bagian dan Distrik Kolombia). CDC memulai pengawasan untuk myelitis lembek akut pada tahun 2014. Sejak itu, ada tiga wabah di Amerika Serikat. Kasus terbesar hingga saat ini terjadi pada 2018, dengan 80 kasus terkonfirmasi antara 1 Januari 2018 dan 1 November 2018; semua kecuali 1 kasus (99%) memiliki penyakit virus sebelumnya pada bulan sebelum munculnya tanda-tanda neurologis. Tanda neurologis paling sering melibatkan tungkai atas (47,5% kasus) atau keempat tungkai (28,8% kasus). Virus yang paling sering dikaitkan (di antara 50 kasus di mana virus diisolasi) adalah enterovirus A71 dan enterovirus D68. Dalam semua kasus, poliomielitis disingkirkan tetapi penyebab pasti dari myelitis flaksid akut tidak selalu diketahui.

Temuan Klinis

Mielitis flaksid akut biasanya merupakan penyakit masa kanak-kanak; usia rata-rata presentasi adalah 5 tahun. Kasus biasanya muncul pada akhir musim panas atau awal musim gugur. Ada tiga stadium klinis myelitis flaksid

akut: penyakit prodromal, diikuti oleh cedera neurologis akut, dan penyembuhan.

A. Gejala dan Tanda

Gejala prodromal biasanya terdiri dari demam, gejala pernapasan atas, dan gejala gastrointestinal. Satu sampai empat minggu kemudian, gejala neurologis mulai dan biasanya bermanifestasi sebagai kelemahan anggota tubuh yang lembek dengan refleks yang menurun. Demam bisa kambuh, dan pasien mengalami mialgia dan kelemahan flaksid pada satu atau lebih tungkai. Ekstremitas atas lebih sering terkena daripada ekstremitas bawah. Setelah gejala neurologis baru mereda, fase pemulihan dapat berlangsung selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Selama waktu ini, pasien mungkin mengalami kelemahan dan atrofi otot sisa.

B. Temuan Laboratorium

Analisis cairan serebrospinal menunjukkan pleositosis (sel darah putih lebih besar dari 5 / mL) sering dipasangkan dengan peningkatan kadar protein (dan konsentrasi glukosa normal).

Semua individu dengan dugaan myelitis lembek akut harus diuji enterovirus (termasuk D68 dan A71) dan rhinovirus dari situs anatomi yang relevan. Pemeriksaan arbovirus, adenovirus, dan herpesvirus juga harus dipertimbangkan. Semua kasus yang dicurigai harus dilaporkan ke departemen kesehatan negara bagian, CDC, atau keduanya.

C. Pencitraan

Pemeriksaan MRI otak dan sumsum tulang belakang harus disertai dengan pungsi lumbal. MRI biasanya menunjukkan penyakit materi abu-abu sentral di dalam sumsum tulang belakang di lokasi sel tanduk anterior.

Tatalaksana

Tidak ada pengobatan khusus untuk myelitis flaksid akut. Manajemen terdiri dari perawatan suportif. Banyak terapi tambahan telah digunakan, termasuk IVIG, kortikosteroid dosis tinggi, dan plasmaferesis, tetapi tidak ada yang menunjukkan kemanjuran. Ahli saraf yang berspesialisasi dalam penatalaksanaan mielitis flaksid akut dapat dihubungi melalui Portal Konsultasi dan Dukungan

Dokter AFM di situs web berikut:
<https://bit.ly/2Y2U3VR>.

Beberapa agen antivirus telah diuji kemanjurannya terhadap virus yang diduga menyebabkan penyakit ini. Fluoxetine memiliki aktivitas in vitro melawan enterovirus D68; Namun, penggunaannya belum dikaitkan dengan hasil neurologis yang lebih baik.

Terapi jangka panjang selama fase pemulihan harus mencakup terapi fisik dan bentuk rehabilitasi fisik lain yang diperlukan.

Pencegahan

Vaksin enterovirus-A71 yang efektif telah dikembangkan untuk anak-anak dan dalam uji coba fase 3 (NCT03865238).

Fatemi Y et al. Acute flaccid myelitis: a clinical overview for 2019. *Mayo Clin Proc.* 2019 May;94(5):875–81. [PMID: 31054607]

Guan X et al. Effectiveness and safety of an inactivated enterovirus 71 vaccine in children aged 6–71 months in a phase IV study. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 18. [Epub ahead of print] [PMID: 31734699]

McKay SL et al. Increase in acute flaccid myelitis—United States, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Nov 16;67(45):1273–5. [PMID:30439867]
Messacar K et al. Acute flaccid myelitis: a clinical review of US cases 2012–2015. Ann Neurol. 2016 Sep;80(3):326–38. [PMID: 27422805]

VIRUS NEUROTROPIK LAINNYA

1. Rabies

ESSENSIAL

- Sejarah gigitan hewan.
- Parestesia, hidrofovia, amarah bergantian dengan ketenangan.
- Kejang, kelumpuhan, air liur yang kental.

Pertimbangan Umum

Rabies adalah ensefalitis virus (rhabdovirus) yang ditularkan melalui air liur yang terinfeksi yang masuk ke tubuh melalui gigitan hewan atau luka terbuka. Di seluruh dunia, lebih dari 17 juta kasus gigitan hewan dilaporkan setiap tahun, dan diperkirakan sekitar 59.000 kematian setiap tahun disebabkan oleh rabies. Rabies mewabah di lebih dari 150 negara; berdasarkan wawancara, diperkirakan lebih dari 40% populasi dunia tinggal di

daerah tanpa pengawasan rabies. Sebagian besar kasus rabies terjadi di daerah pedesaan Afrika dan Asia. India memiliki insiden tertinggi, terhitung 36% dari kematian global (<http://www.who.int/rabies/epidemiology/en/>). Di negara berkembang, lebih dari 90% kasus manusia dan 99% kematian manusia akibat rabies adalah akibat gigitan dari anjing yang terinfeksi. Rabies di antara para pelancong ke daerah endemik rabies biasanya dikaitkan dengan cedera hewan (termasuk anjing di Afrika Utara dan India, kucing di Timur Tengah, dan primata bukan manusia di sub-Sahara Afrika dan Asia), dengan sebagian besar kasus terkait perjalanan terjadi dalam 10 hari kedatangan. Virus langka terkait dengan penyakit ini adalah lyssavirus Australia, yang ditularkan oleh kelelawar termasuk yang disebut sebagai black flying fox, dan telah menyebabkan tiga kematian selama 20 tahun terakhir, dan lyssavirus Eropa, dengan kasus dari Jerman dan Inggris. Area bebas rabies meliputi sebagian besar Eropa Barat, Australia, Selandia Baru, Jepang, dan negara bagian Hawaii di Amerika Serikat. Peta yang menguraikan area ini tersedia dengan Wikimedia Commons

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rabies_Free_Countries_and_Territories.svg)

Di Amerika Serikat, kasus rabies di dalam negeri jarang terjadi (sekitar 92% kasus terkait dengan satwa liar) tetapi mungkin tidak dilaporkan. Laporan yang sebagian besar berasal dari Pantai Timur menunjukkan peningkatan rabies di antara kucing, dengan sekitar 1% kucing yang diuji menunjukkan seropositif rabies. Beban kasus tahunan di Amerika Serikat adalah 1-3 kasus (https://www.cdc.gov/rabies/location/usa/surveillance/human_rabies.html). Antara 1960 dan 2018, total 125 kasus rabies pada manusia dilaporkan di Amerika Serikat. Ini termasuk 36 kasus (28%) dengan riwayat gigitan anjing selama perjalanan internasional. 89 kasus lainnya (72%) didapat di Amerika Serikat, paling sering oleh kelelawar. Surveilans rabies hewan pada 2017 menunjukkan 4454 hewan dan 2 kasus manusia terjadi di 49 negara bagian dan Puerto Rico. Hewan liar menyumbang 91% kasus, dan di antara hewan liar, kelelawar merupakan hewan yang paling umum (31,2%). Waduk satwa liar, dengan setiap spesies memiliki varian rabiesnya sendiri, mengikuti distribusi geografis yang khusus di Amerika

Serikat: rakun di Pantai Timur; sigung di Midwest, Barat Daya, dan California; dan rubah di Barat Daya dan di Alaska. Namun demikian, beberapa daerah memiliki ketiga reservoir satwa liar (misalnya, negara pegunungan Texas) https://www.cdc.gov/rabies/location/usa/surveillance/wild_animals.html.

Rakun, kelelawar, dan sigung pada tahun 2017 menyumbang 82% dari hewan rabies yang ditemukan di Amerika Serikat; hewan rabies lainnya termasuk rubah, kucing, sapi, dan anjing. Hewan pengerat dan lagomorf (misalnya kelinci) tidak mungkin menyebarkan rabies karena mereka tidak dapat bertahan dari penyakit cukup lama untuk menularkannya (pengecualian dari woodchuck dan groundhogs). Epizootik satwa liar menghadirkan ancaman kesehatan masyarakat yang konstan selain bahaya penyebaran kembali rabies ke hewan peliharaan. Vaksinasi merupakan kunci pengendalian rabies pada hewan kecil dan mencegah penularan rabies ke manusia.

Virus memasuki kelenjar ludah anjing 5-7 hari sebelum kematiannya karena rabies, sehingga membatasi masa infektivitasnya. Rute penularan yang kurang umum

termasuk kontaminasi selaput lendir dengan air liur atau jaringan otak, transmisi aerosol, dan transplantasi kornea. Mutasi yang diketahui pada protein virus rabies dapat merusak sistem kekebalan tubuh. Penularan melalui transplantasi organ padat dan segmen vaskular dari donor dengan infeksi yang tidak dikenali juga dilaporkan. Sejumlah kasus terkait transplantasi dilaporkan, termasuk dua kelompok di Amerika Serikat. Profilaksis pasca paparan dapat diberikan pada pasien ini dan dapat mencegah perkembangan penyakit.

Masa inkubasi dapat berkisar dari 10 hari sampai beberapa tahun tetapi biasanya 3–7 minggu tergantung pada jarak luka dari SSP. Virus menyebar di saraf ke otak, berkembang biak di sana, dan kemudian bermigrasi di sepanjang saraf eferen ke kelenjar ludah. Infeksi virus Rabies membentuk badan inklusi sitoplasma yang mirip dengan badan Negri. Badan Negri ini dianggap sebagai situs transkripsi dan replikasi virus.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Meskipun biasanya ada riwayat gigitan hewan, gigitan kelelawar mungkin tidak dikenali. Sindrom prodromal terdiri dari nyeri di tempat gigitan yang berhubungan dengan demam, malaise, sakit kepala, mual, dan muntah. Kulit sensitif terhadap perubahan suhu, terutama aliran udara (aerophobia). Myoedema perkusi (gundukan otot setelah stimulus pemberian tekanan ringan) dapat muncul dan bertahan selama penyakit. Perilaku seksual abnormal juga merupakan gejala rabies yang dikenali dan perilaku tersebut termasuk priapisme dan ejakulasi yang sering pada pria dan hiperseksualitas pada wanita.

Stadium SSP dimulai sekitar 10 hari setelah prodrome dan dapat berupa ensefalitik (“geram”) atau paralitik (“bisu”). Bentuk ensefalitik (sekitar 80% kasus) menghasilkan manifestasi rabies klasik delirium yang bergantian dengan periode tenang, kejang laring yang sangat menyakitkan saat mencoba minum (hidrofobia), stimulasi otonom (hipersalivasi), dan kejang. Dalam bentuk paralitik yang kurang umum, paralisis ascending akut yang menyerupai sindrom Guillain-Barré mendominasi dengan fungsi kortikal yang lebih tinggi pada awalnya. Kedua bentuk ini dapat berkembang

menjadi koma, disfungsi sistem saraf otonom, dan kematian.

B. Temuan Laboratorium

Hewan penggigit yang tampak sehat harus dikarantina dan diobservasi selama 10 hari. Hewan yang sakit atau mati harus diuji rabies. Seekor hewan liar, jika ditangkap, harus dikorbankan dan kepalanya dikirim dengan es ke laboratorium terdekat yang memenuhi syarat untuk memeriksa otak untuk mencari bukti virus rabies. Jika hewan tidak dapat diperiksa, rakun, sigung, kelelawar, dan rubah harus dianggap rabies.

Pemeriksaan antibodi fluoresen langsung terhadap bahan biopsi kulit dari leher posterior hewan yang berpotensi terinfeksi (di mana folikel rambut sangat dipersarafi) memiliki sensitivitas antara 60–80%.

RT-PCR kuantitatif, amplifikasi berbasis urutan asam nukleat, uji imunohistokimia cepat langsung, dan isolasi virus dari CSF atau air liur pasien dianjurkan sebagai uji diagnostik definitif. Antibodi dapat dideteksi dalam serum dan CSF. Spesimen patologis sering menunjukkan badan inklusi eosinofilik bulat atau oval

(badan Negri) dalam sitoplasma sel saraf, tetapi temuan ini tidak sensitif maupun spesifik. Tanda MRI menyebar dan tidak spesifik.

Pengobatan & Prognosis

Penatalaksanaan membutuhkan perawatan intensif dengan memperhatikan patensi jalan napas, pemeliharaan oksigenasi, dan kontrol kejang. Kewaspadaan universal sangat penting. Kortikosteroid tidak bermanfaat. Tingkat harapan hidup jarang, dan data yang ada tidak cukup untuk memberikan perkiraan keberhasilan.

Jika profilaksis pasca pajanan (dibahas di bawah) diberikan dengan segera, sebelum tanda klinis berkembang, hampir 100% berhasil dalam pencegahan penyakit. Begitu gejala muncul, kematian hampir pasti terjadi setelah 7 hari, biasanya karena gagal napas. Sebagian besar kematian terjadi pada orang dengan penyakit yang tidak dikenali yang tidak mencari perawatan medis atau pada individu yang tidak menerima profilaksis pasca pajanan. Kasus yang sangat jarang terjadi di mana pasien pulih tanpa perawatan intensif disebut sebagai "rabies abortif".

Pencegahan

Imunisasi anjing dan kucing rumah tangga dan imunisasi aktif bagi orang-orang dengan paparan hewan yang signifikan (misalnya, dokter hewan) adalah penting. Keputusan paling penting, bagaimanapun, menyangkut gigitan hewan. Hewan yang sering menjadi sumber penularan bagi para pelancong adalah anjing, kucing, dan primata bukan manusia.

Di negara berkembang, pendidikan, pengawasan, dan program vaksinasi hewan (terutama anjing) (pada interval berulang) lebih disukai daripada pemusnahan massal anjing, yang biasanya diikuti dengan invasi hewan liar yang rentan ke daerah perkotaan. Di beberapa negara Eropa Barat, kampanye vaksinasi oral pada hewan liar menyebabkan pemberantasan rabies pada satwa liar.

A. Pengobatan Lokal terhadap Gigitan dan Goresan Hewan

Pembersihan luka menyeluruh, debridemen, dan pembilasan luka berulang kali dengan sabun dan air adalah penting. Rabies imun globulin atau antiserum

harus diberikan seperti yang dinyatakan di bawah ini. Luka akibat gigitan hewan sebaiknya tidak dijahit.

B. Imunisasi Pasca Paparan

Keputusan untuk mengobati harus didasarkan pada keadaan gigitan, termasuk luas dan lokasi luka, hewan yang menggigit, riwayat vaksinasi sebelumnya, dan epidemiologi lokal rabies. Setiap kontak atau kontak yang dicurigai dengan kelelawar, sigung, atau rakun biasanya dianggap sebagai indikasi yang cukup untuk menjamin profilaksis. Direkomendasikan untuk berkonsultasi dengan departemen kesehatan negara bagian dan lokal. Perawatan pasca paparan termasuk imunoglobulin dan vaksinasi harus diberikan secepat mungkin bila diindikasikan.

Untuk pasien yang belum menerima vaksinasi rabies sebelum kemungkinan terpapar, bentuk optimal dari imunisasi pasif adalah human rabies immune globulin (HRIG; 20 international units / kg), yang diberikan satu kali. Sebisa mungkin dosis penuh harus diinfus di sekitar luka, dengan sisa yang disuntikkan secara intramuskuler di tempat yang jauh dari luka. Ruang

jari dapat disuntikkan dengan aman tanpa perkembangan sindrom kompartemen. Jika HRIG tidak tersedia dan tes yang sesuai untuk sensitivitas serum kuda dilakukan, antiserum rabies kuda (40 unit internasional / kg) dapat digunakan.

Dua vaksin yang mengandung virus rabies yang dilemahkan telah dilisensikan untuk imunisasi aktif dan tersedia untuk digunakan pada manusia di Amerika Serikat: vaksin sel diploid manusia (Immovax) dan vaksin sel embrio ayam yang dimurnikan (RabAvert). Ada beberapa strategi profilaksis pasca pajanan. Yang paling umum digunakan adalah strategi "Essen yang disingkat", di mana salah satu dari vaksin saat ini diberikan sebagai empat suntikan intramuskular 1 mL di deltoid atau, pada anak kecil, ke otot paha anterolateral pada hari ke 0, 3, 7, dan 14 setelah pemaparan. (Dosis kelima pada 28 hari setelah pajanan tidak lagi direkomendasikan kecuali di antara pasien yang mengalami immunosupresi.) Vaksin tidak boleh diberikan di daerah gluteal karena respons yang kurang optimal. Strategi vaksinasi intramuskular alternatif yang hanya membutuhkan waktu 1 minggu, dengan suntikan pada hari 0, 3, dan 7 setelah terpapar

dengan vaksin sel Vero (Verorab) dilaporkan berhasil mencapai titer penetral yang memadai pada hari ke 14 dan 28 dalam sebuah penelitian dari Thailand; vaksin ini saat ini tidak tersedia di Amerika Serikat.

WHO mendukung strategi vaksinasi intradermal menggunakan Verorab dan vaksin virus rabies yang dilemahkan Rabipur (formulasi alternatif dari sel embrio ayam yang dimurnikan) (0,1 mL per injeksi intradermal) untuk wilayah di dunia yang kekurangan vaksin; vaksin mana pun dapat diberikan di dua lokasi pada hari ke 0, 3, 7, dan 28.

Vaksin rabies dan HRIG tidak boleh diberikan dalam jarum suntik yang sama atau di tempat yang sama. Reaksi alergi terhadap vaksin jarang terjadi dan termasuk laporan gangguan pendengaran sensorineural unilateral mendadak dan purpura trombositopenik imun, meskipun reaksi lokal (pruritus, eritema, nyeri tekan) terjadi pada sekitar 25% dan reaksi sistemik ringan (sakit kepala, mialgia, mual) di sekitar 20% penerima. Kasus langka ensefalitis pasca imunisasi telah dilaporkan. Vaksin intradermal tampaknya lebih dapat ditoleransi daripada vaksin intramuskular, terutama di antara anak-anak

(sementara titer yang dicapai dengan vaksinasi intramuskular lebih tinggi, titer yang dicapai dengan vaksinasi intradermal dianggap cukup untuk perlindungan terhadap rabies klinis). Vaksin tersedia secara komersial atau dapat diperoleh melalui departemen kesehatan. Reaksi yang merugikan terhadap HRIG tampaknya lebih sering terjadi pada wanita dan jarang terjadi pada anak kecil.

Pada pasien dengan riwayat vaksinasi sebelumnya, kebutuhan akan HRIG dihilangkan (HRIG terbatas di seluruh dunia), tetapi vaksinasi pasca pajanan tetap diperlukan. Vaksin harus diberikan 1 mL dalam deltoid sebanyak dua kali (pada hari ke 0 dan 3). Baik bentuk pasif maupun aktif dari profilaksis pasca pajanan tidak terkait dengan kelainan janin dan dengan demikian kehamilan tidak dianggap sebagai kontraindikasi terhadap vaksinasi. Penularan rabies peripartum terjadi tetapi jarang terjadi. Neonatus juga dapat menerima kedua bentuk profilaksis pasca pajanan saat lahir.

WHO memiliki program untuk memberantas rabies pada manusia yang ditularkan oleh anjing pada tahun 2030.

C. Imunisasi Sebelum Paparan

Profilaksis pra-paparan dengan tiga suntikan vaksin sel diploid manusia (Immovax) secara intramuskular (1 mL pada hari ke 0, 7, dan 21 atau 28) direkomendasikan untuk orang yang berisiko tinggi terpapar: dokter hewan (yang harus memeriksa titer antibodi rabies setiap 2 tahun dan ditingkatkan dengan 1 mL secara intramuskular); penanganan hewan; pekerja laboratorium; Pekerja Peace Corps; dan pelancong dengan masa inap lebih dari 1 bulan ke daerah terpencil di negara endemik di Afrika, Asia, dan Amerika Latin. Rute intradermal juga tersedia (0,1 mL pada hari ke 0, 7, dan 21 melalui deltoid) tetapi tidak di Amerika Serikat. Penyakit dan agen immunosupresif termasuk kortikosteroid serta antimalaria — khususnya klorokuin — dapat mengurangi respons antibodi. Booster dosis tunggal pada 10 tahun setelah imunisasi awal meningkatkan tingkat titer antibodi. Sayangnya, data dari layanan perjalanan menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil pelancong dengan perkiraan masa tinggal lama di daerah yang terkena rabies menerima vaksin seperti yang direkomendasikan.

Kapan Merujuk

Kecurigaan rabies memerlukan kontak dengan petugas kesehatan masyarakat untuk memulai profilaksis pasif dan aktif yang sesuai dan observasi kasus yang dicurigai.

Kapan Harus Dirawat

- Disfungsi pernapasan, neuromuskuler, atau SSP terkait rabies.
- Penderita suspek rabies memerlukan inisiasi terapi sampai penyakit disingkirkan pada hewan tersangka, dan ini membutuhkan koordinasi perawatan berdasarkan kemungkinan kepatuhan pasien, ketersediaan fasilitas rawat inap dan rawat jalan, dan respon tim kesehatan masyarakat setempat.

Alberer M et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1511–20. [PMID: 28754494]

Davis BM et al. Everything you always wanted to know about rabies virus (but were afraid to ask). *Annu Rev Virol*. 2015 Nov;2(1):451–71. [PMID: 26958924]

- Ma X et al. Rabies surveillance in the United States during 2017. *J Am Vet Med Assoc.* 2018 Dec 15;253(12):1555–68. [PMID: 30668262]
- Pieracci EG et al. Vital Signs: Trends in human rabies deaths and exposures—United States, 1938–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Jun 14;68(23):524–8. [PMID: 31194721]
- Tian Z et al. Clinical features of rabies patients with abnormal sexual behaviors as the presenting manifestations: a case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2019 Aug 1;19(1):679. [PMID: 31370800]

2. Ensefalitis Arbovirus

ESSENSIAL

- Penyakit demam akut; ruam mungkin ada; leher kaku berkembang menjadi pingsan, koma, dan kejang.
- Tanda-tanda lesi neuron motorik atas: refleks tendon dalam yang berlebihan, refleks superfisial tidak ada, dan paralisis spastik.
- Tekanan pembukaan LCS dan protein sering meningkat dengan pleositosis limfositik.

Pertimbangan Umum

Arbovirus adalah patogen virus yang dibawa oleh arthropoda yang dibawa oleh nyamuk atau kutu yang menghasilkan manifestasi klinis pada manusia. Patogen

yang ditularkan oleh nyamuk termasuk togavirus (ensefalitis kuda Barat, Timur, dan Venezuela), flavivirus (West Nile, St.Louis ensefalitis, Japanese ensefalitis, Murray Valley ensefalitis, demam berdarah, Zika, demam kuning, dan virus Rocio), Serogrup virus California, termasuk Jamestown Canyon [sebagian besar terlihat di negara bagian Utara], La Crosse [terutama terlihat di Midwest bagian atas dan Atlantik tengah], virus Oropouche, dan Keystone), dan alphavirus (chikungunya, virus ensefalitis kuda Venezuela, dan virus Mayaro). Penyebab ensefalitis yang ditularkan melalui kutu termasuk flavivirus dari ensefalitis Powassan (Timur Laut Amerika Utara dan Danau Besar), virus ensefalitis tickborne (Eropa dan Asia), dan reovirus demam kutu Colorado. Hanya virus yang menyebabkan ensefalitis utama di Amerika Serikat yang dibahas di sini. Arbovirus yang paling sering ditemui dari tahun 2018 di Amerika Serikat adalah virus West Nile (2647 kasus, 92% penyakit neuroinvasif arboviral), virus Jamestown Canyon (41 kasus), virus La Crosse (86 kasus), dan virus Powassan (21 kasus). Penyebab langka arbovirus domestik adalah

virus St Louis ensefalitis (8 kasus) dan penyakit virus ensefalitis kuda timur (6 kasus).

Virus West Nile adalah penyebab utama penyakit arboviral yang didapat di dalam negeri di Amerika Serikat. Penyakit virus West Nile adalah kondisi yang dapat diberitahukan secara nasional. Di antara 2.647 kasus yang dilaporkan pada 2018, kasus dilaporkan ke CDC dari 48 negara bagian dan District of Columbia, 1658 (63%) diklasifikasikan sebagai penyakit neuroinvasif. Negara bagian yang paling banyak melaporkan kasus penyakit neuroinvasif termasuk California (154 kasus), Illinois (126 kasus), Nebraska (124 kasus), Texas (108 kasus), dan Pennsylvania (95 kasus). Serokonversi asimtomatik adalah norma dan tidak dilaporkan.

Wabah infeksi West Nile cenderung terjadi antara pertengahan Juli dan awal September. Faktor iklim, termasuk peningkatan suhu rata-rata dan curah hujan, berkorelasi dengan peningkatan infeksi West Nile. Virus West Nile bersirkulasi di antara nyamuk (terutama spesies *Culex*) dan burung. Dalam kasus wabah virus West Nile, unggas yang terinfeksi mengembangkan viremia tingkat

tinggi yang menyebabkan kematian unggas yang substansial dan insiden infeksi nyamuk yang tinggi. Nyamuk yang terinfeksi menggigit dan menginfeksi manusia dan mamalia lain. Namun, manusia dan mamalia lain adalah inang “buntu”, karena mereka tidak menularkan virus ke nyamuk penggigit lainnya; hanya virus dengue dan ensefalitis kuda Venezuela yang menghasilkan viremia yang cukup tinggi untuk memungkinkan penularan terus menerus ke nyamuk lain dan kutu antara manusia dan vektor. Penularan dari manusia ke manusia biasanya terkait dengan transfusi darah dan transplantasi organ. Sejak 2003, semua donor darah di Amerika Serikat disaring dengan tes amplifikasi asam nukleat untuk virus West Nile. *Eastern equine encephalitis* sekarang juga terbukti ditularkan melalui transplantasi organ.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Infeksi virus West Nile memiliki masa inkubasi 2-14 hari. Infeksi ini bergejala tidak lebih dari 10% kasus; di antaranya, sekitar 10% berkembang menjadi penyakit

neuroinvasif, termasuk meningitis, ensefalitis, dan paralisis flaksid. Angka kematian kasus adalah 3-15% pada pasien dengan gejala.

Gejala termasuk penyakit demam akut, dan ruam makulopapular nonpruritic bervariasi. Meningitis tidak dapat dibedakan dari meningitis virus lainnya. Ensefalitis virus West Nile muncul dengan demam dan perubahan status mental. Tanda-tanda lain termasuk tremor, kejang, kelumpuhan saraf kranial, dan refleks patologis. Kelumpuhan flaksid akut (mirip poliomyelitis), yang asimetris dan dapat melibatkan otot wajah dan pernapasan, merupakan komplikasi umum dan lebih jarang terlihat pada infeksi arboviruses lainnya. Virus West Nile juga dapat muncul sebagai sindrom Guillain-Barré dengan radikulopati. Manifestasi penyakit yang terkait dengan infeksi virus West Nile sangat bergantung pada usia: sindrom demam akut dan gejala neurologis ringan lebih sering terjadi pada orang muda, meningitis aseptik dan sindrom mirip poliomyelitis terlihat pada orang paruh baya, dan ensefalopati yang jelas terlihat lebih sering pada orang dewasa yang lebih tua. Semua bentuk penyakit cenderung menjadi parah pada orang

dengan gangguan sistem kekebalan di mana manifestasi neuroinvasif dan mortalitas tinggi terkait lebih mungkin untuk berkembang. Faktor risiko lain untuk perkembangan penyakit neuroinvasif dan peningkatan mortalitas termasuk ras kulit hitam, diabetes, penyakit ginjal kronis, dan infeksi virus hepatitis C.

Variasi genetik inang dalam jalur respons interferon dikaitkan dengan risiko infeksi virus West Nile bergejala dan peningkatan kemungkinan progresivitas penyakit virus West Nile.

B. Temuan Laboratorium

Jumlah leukosit perifer biasanya normal. Biasanya terdapat pleositosis limfositik CSF, dan sel polimorfonuklear mendominasi lebih awal. Diagnosis ensefalitida arboviral bergantung pada tes serologis. Untuk virus West Nile, *IgM-capture* ELISA dalam serum atau CSF hampir selalu positif pada saat penyakit terbukti secara klinis, dan kehadiran IgM dalam CSF menunjukkan penyakit neuroinvasif. Dokumentasi peningkatan empat kali lipat pada titer IgG akut / pemulihan merupakan konfirmasi untuk semua arbovirus.

Antibodi terhadap arbovirus bertahan seumur hidup, dan kehadiran IgG dengan tidak adanya titer IgM yang meningkat mungkin menunjukkan pajanan di masa lalu daripada infeksi akut. Tes serologi tersedia secara komersial dan melalui departemen kesehatan lokal dan negara bagian. Reaktivitas silang terjadi di antara flavivirus yang berbeda, jadi *plaque reduction assay* mungkin diperlukan untuk membedakan secara pasti antara demam West Nile, ensefalitis St. Louis, dan lainnya. Tes PCR (tersedia melalui laboratorium negara bagian dan CDC) dapat digunakan untuk mendeteksi RNA virus dalam serum, CSF, atau jaringan lebih dini setelah onset penyakit dan mungkin sangat berguna pada pasien dengan gangguan kekebalan dengan respons antibodi abnormal. Produk darah paling baik disaring menggunakan tes asam nukleat. Pemeriksaan MRI otak dapat menunjukkan peningkatan leptomeningeal, ganglia basal, talamus, atau periventrikular.

Diagnosis Banding

Bentuk ringan dari ensefalitis harus dibedakan dari meningitis aseptik, koriomeningitis limfositik, dan poliomielitis nonparalitik.

Bentuk parah dari ensefalitida arbovirus harus dibedakan dari penyebab lain dari ensefalitis virus (HSV, virus gondong, virus polio atau enterovirus lainnya, HIV), ensefalitis yang menyertai penyakit eksantematosa pada masa kanak-kanak (campak, varisela, mononukleosis menular, rubella), ensefalitis setelah vaksinasi atau infeksi (jenis demielinasi yang terlihat setelah rabies, campak, vaksinasi pertusis), ensefalitis toksik (dari obat-obatan, racun, atau racun bakteri seperti *Shigella dysenteriae* tipe 1), sindrom Reye, dan bentuk stroke yang parah, tumor otak, abses otak, autoimun proses seperti lupus cerebritis, dan keracunan. Dalam Proyek Ensefalitis California, ensefalitis reseptor anti- N-methyl-D-aspartate (anti-NMDAR) merupakan penyebab ensefalitis yang lebih umum daripada penyakit virus, terutama pada orang muda, dengan 65% kasus ensefalitis disebabkan karena anti-NMDAR terjadi di antara pasien berusia 18 tahun ke bawah.

Komplikasi

Pneumonia bronkial, retensi urin dan infeksi, kelemahan tubuh berkepanjangan, dan cedera tekanan dapat terjadi. Retinopati terjadi pada 24% pasien dengan riwayat infeksi virus West Nile dan dikaitkan dengan peningkatan risiko pada mereka yang menderita ensefalitis. Individu dengan gejala kronis setelah infeksi virus West Nile mungkin menunjukkan infeksi ginjal persisten hingga 6 tahun dengan RNA virus West Nile hadir dalam urin; Infeksi ginjal dapat menyebabkan patologi ginjal progresif.

Pengobatan

Meskipun terapi antivirus khusus tidak tersedia untuk sebagian besar penyebab, tindakan suportif yang adekuat dapat membantu. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang lebih baik dengan penggunaan IVIG yang diperkaya dengan antibodi virus West Nile; namun, uji coba IVIG secara acak dan terkontrol tidak menunjukkan manfaat.

Prognosis

Meskipun sebagian besar infeksi ringan atau asimtomatik, penyakit ini harus selalu diwaspadai, terutama pada usia

ekstrem. Kebanyakan kematian terjadi dengan penyakit neuroinvasif. Mayoritas pasien dengan penyakit virus West Nile non-neuroinvasif atau meningitis virus West Nile sembuh total, tetapi sindrom kelelahan, malaise, dan kelemahan dapat bertahan selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan. Pasien yang sembuh dari ensefalitis virus West Nile atau poliomyelitis sering mengalami defisit neurologis sisa. Pemulihan orang dengan gangguan neurologis yang parah mungkin membutuhkan waktu 6 bulan atau lebih. Gejala sisa infeksi virus West Nile termasuk sindrom mirip poliomyelitis, keluhan kognitif, gangguan pergerakan, epilepsi, dan depresi; dan mereka mungkin menjadi jelas di akhir perjalanan dari apa yang tampak sebagai pemulihan yang berhasil.

Entitas lain (infeksi nonprimer), ditandai dengan peningkatan IgG serum, IgM serum tidak ada, dan deteksi sesekali RNA virus West Nile dalam darah atau CSF, dikaitkan dengan gangguan kejiwaan yang mendasari, rawat inap selama waktu tidak terkait dengan puncak transmisi West Nile, demam, dan peningkatan mortalitas di rumah sakit.

Prognosis jangka panjang umumnya lebih baik untuk kuda Barat daripada untuk kuda Timur atau ensefalitis St. Louis.

Pencegahan

Menghindari paparan nyamuk (pengusir nyamuk, menggunakan pakaian pelindung, dan penyemprotan insektisida) adalah pencegahan yang efektif. Tindakan pencegahan laboratorium diindikasikan untuk menangani semua patogen ini. Saat ini tidak ada vaksin yang tersedia untuk arbovirus yang lazim di Amerika Utara. Vaksin virus West Nile hidup dilemahkan chimeric diuji dalam uji klinis fase I dan terbukti aman dan imunogenik pada orang dewasa yang sehat.

Lednický JA et al. Keystone virus isolated from a Florida teenager with rash and subjective fever: another endemic arbovirus in the southeastern United States? Clin Infect Dis. 2019 Jan 1;68(1):143–5. [PMID: 29893806]

McDonald E et al. West Nile virus and other domestic nationally notifiable arboviral diseases—United States, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Aug 9;68(31):673–8. [PMID: 31393865]

- Morens DM. Eastern equine encephalitis virus—another emergent arbovirus in the United States. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1989–92. [PMID: 31747726]
- Musso D et al. Unexpected outbreaks of arbovirus infections: lessons learned from the Pacific and tropical America. *Lancet Infect Dis*. 2018 Nov;18(11):e355–61. [PMID: 29934112]
- Yeung MW et al. Health-related quality of life in persons with West Nile virus infection: a longitudinal cohort study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017 Oct 23;15(1):210. [PMID: 29061146]

3. Japanese Encephalitis

ESSENSIAL

- Penyebab ensefalitis terpending yang dapat dicegah dengan vaksin di kawasan Asia-Pasifik.
- Virus tersebut ditularkan oleh nyamuk, terutama spesies *Culex*.
- Spektrum gejala yang luas; kebanyakan infeksi tidak bergejala.

Pertimbangan Umum

Virus ensefalitis Jepang adalah flavivirus yang mirip dengan yang menyebabkan infeksi West Nile dan ensefalitis St. Louis. Ini adalah penyebab ensefalitis paling umum di Asia Timur dengan perkiraan lebih dari 68.000 kasus tahunan dan hingga 20.400 kematian

tahunan. Secara geografis terbatas pada Asia Timur. Sebagian besar kasus terjadi pada musim panas dan akhir musim gugur, meskipun di daerah tropis dan subtropis penularan terjadi sepanjang tahun. Wabah besar setiap 2–15 tahun sering berkorelasi dengan pola pembangunan pertanian. Virus tersebut ditularkan oleh nyamuk, terutama spesies *Culex*. Daerah dengan endemisitas tinggi adalah yang cenderung beriklim hangat, daerah semi tropis atau tropis dengan curah hujan tahunan yang tinggi. Burung yang mengarang (seperti bangau) dan babi lebih sering menopang infeksi sebagai reservoir di alam, karena viremia pada manusia bersifat sementara dan biasanya tidak cukup tinggi untuk mempertahankan penularan. Di negara endemik, Japanese ensefalitis terutama merupakan penyakit anak-anak. Wisatawan ke daerah perkotaan utama selama kurang dari 1 bulan memiliki risiko minimal untuk ensefalitis Jepang. Penularan melalui transfusi darah didokumentasikan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Masa inkubasi rata-rata adalah 5–15 hari. Kebanyakan orang mengalami serokonversi tanpa gejala. 1% pasien yang penyakitnya berkembang melaporkan sakit kepala tiba-tiba, mual, dan muntah, diikuti oleh perubahan status mental, gangguan pergerakan parkinsonian, dan dalam persentase yang lebih kecil, kejang, biasanya pada anak-anak.

Ensefalitis Jepang paling mirip dengan ensefalitis St. Louis dan ensefalitis West Nile, meskipun data epidemiologi dengan mudah membedakan infeksi ini dalam banyak kasus. Perjalanan klinis tidak terlalu parah pada pasien dengan riwayat infeksi virus dengue.

B. Temuan dan Diagnosis Laboratorium

Penyakit ini harus dicurigai pada orang dengan gejala infeksi SSP yang baru saja berkunjung atau yang bertempat tinggal di daerah endemis.

Kelainan laboratorium yang umum ditemukan termasuk leukositosis, anemia ringan, dan hiponatremia. CSF biasanya memiliki pleositosis ringan sampai sedang dengan dominasi limfositik, protein sedikit meningkat, dan glukosa normal.

Diagnosis dipastikan dengan menemukan IgM ensefalitis anti-Jepang dalam cairan serebrospinal atau serum menggunakan ELISA. Diagnosis pasti membutuhkan peningkatan empat kali lipat pada IgG spesifik virus yang dikonfirmasi dengan uji netralisasi pengurangan plak. Karena tingkat viremia yang rendah pada manusia, RT-PCR tidak dianjurkan.

Pada penyakit yang parah, pencitraan otak menunjukkan lesi talamus, dengan hipokampus, otak tengah, ganglia basal, dan korteks serebral yang terpengaruh dengan derajat yang berbeda-beda.

Komplikasi

Berbagai komplikasi kognitif, neurologis, dan psikiatri, termasuk gangguan memori dan gangguan intelektual pada orang dewasa dan anak-anak, diketahui terjadi pada sebanyak 50% orang yang selamat dan bertahan setidaknya 1-2 tahun setelah infeksi akut. Komplikasi yang jarang dilaporkan termasuk sindrom opsoclonus myoclonus dan fenomena koagulopati konsumtif Kasabach-Merritt. Angka kematian setinggi 30%.

Tatalaksana

Pengobatan bersifat suportif, termasuk pemberian antipiretik, analgesik, istirahat di tempat tidur, dan pemberian cairan. Kortikosteroid mungkin diperlukan untuk komplikasi yang jarang terjadi, seperti sindrom opsoclonus myoclonus.

Pencegahan

Menggunakan pengusir nyamuk; memakai baju lengan panjang, celana panjang, dan kaus kaki; dan menggunakan fasilitas ber-AC dan kelambu merupakan tindakan perlindungan penting yang dapat dilakukan.

Di Amerika Serikat, vaksin ensefalitis Jepang (IXIARO) yang diturunkan dari kultur sel Vero dilisensikan untuk pencegahan Japanese ensefalitis pada orang berusia 2 bulan ke atas. Wisatawan yang berencana menghabiskan lebih dari 1 bulan di pedesaan Asia Timur selama musim penularan virus ensefalitis Jepang harus menerima vaksin. Vaksin juga harus dipertimbangkan bagi pelancong yang berencana menghabiskan waktu kurang dari 1 bulan di pedesaan Asia Timur tetapi berisiko tinggi terkena Japanese ensefalitis (mis., Musim, lokasi,

aktivitas). Vaksinasi primer membutuhkan dua dosis yang diberikan dengan jarak 28 hari, harus diselesaikan lebih dari 1 minggu sebelum perjalanan. Untuk orang dewasa, dosis penguat dianjurkan jika terjadi potensi pajanan kembali atau risiko terus berlanjut untuk infeksi jika rangkaian utama vaksin diberikan lebih dari 1 tahun sebelumnya.

Empat jenis vaksin yang efektif melawan Japanese ensefalitis telah tersedia di seluruh dunia, termasuk vaksin hidup yang dilemahkan dan yang tidak aktif. Risiko reaksi serius, termasuk potensi ensefalitis dengan vaksin hidup, rendah dan menurun seiring bertambahnya usia. Reaksi neurologis yang jarang dilaporkan tidak secara definitif terkait dengan vaksinasi. Belum ada penelitian tentang keamanan IXIARO pada wanita hamil. Oleh karena itu, pemberian vaksin ini kepada wanita hamil harus ditunda, kecuali risiko infeksi lebih besar daripada risiko komplikasi vaksin.

Barzon L et al. Recent developments in vaccines and biological therapies against Japanese encephalitis virus. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Aug;18(8):851–64. [PMID: 29991325]

Caldwell JP et al. Evolving epidemiology of Japanese encephalitis: implications for vaccination. *Curr Infect Dis Rep* 2018 Jun 29;20(9):30. [PMID: 29959548]

Cheng VCC et al. Japanese encephalitis virus transmitted via blood transfusion, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis.* 2018 Jan;24(1):49–57. [PMID: 29043965]

Hills SL et al. Japanese encephalitis vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2019 Jul 19;68(2):1–33. [PMID: 31518342]

World Health Organization. Japanese encephalitis: fact sheet. May 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis>

4. Ensefalitis Tick-Borne

ESSENSIAL

- Ensefalitis flaviviral ditemukan di Timur, Tengah, dan kadang-kadang Eropa dan Asia Utara.
- Ditularkan melalui kutu atau konsumsi susu yang tidak dipasteurisasi.
- Gejala sisa neurologis jangka panjang pada 2-25% kasus.
- Terapi sebagian besar bersifat suportif.
- Pencegahan: hindari paparan kutu, pasteurisasi susu, dan vaksinasi.

Pertimbangan Umum

Tick-borne encephalitis (TBE) adalah infeksi flaviviral yang disebabkan oleh virus TBE dengan tiga sub tipe: Eropa, Siberia, dan Timur Jauh. Reservoir dan vektor utama untuk virus TBE adalah kutu dengan tikus kecil sebagai inang yang menguatkan; manusia adalah inang yang tidak disengaja. Vektor untuk kebanyakan kasus adalah *Ixodes ricinus* (sub tipe Eropa) dan *Ixodes persulcatus* (sub tipe Siberia dan Timur Jauh). Infeksi terjadi akibat gigitan kutu selama aktivitas luar ruangan di kawasan hutan, terutama pada akhir musim semi hingga musim gugur. Konsumsi susu yang tidak dipasteurisasi dari ternak viremic (kambing, domba, dan sapi) juga merupakan cara penularan yang diakui. Penularan melalui transplantasi organ padat dilaporkan menyebabkan hasil yang fatal. TBE adalah endemik di beberapa bagian Eropa (di mana prevalensinya telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir; misalnya, pada tahun 2018, 377 kasus tercatat di Swiss, 40% lebih banyak dari pada tahun 2017) dan Asia (terutama Cina tetapi beberapa kasus dari Jepang sebagai baik). Jumlah kasus yang dilaporkan setiap tahun berfluktuasi secara signifikan tergantung pada surveilans, aktivitas manusia, faktor sosial ekonomi, ekologi, dan

iklim. Masa inkubasi adalah 7-14 hari untuk paparan tick-borne tetapi hanya 3-4 hari untuk konsumsi susu.

Virus Powassan adalah satu-satunya anggota encephalitides tick-borne di Amerika Utara. Vektornya adalah beberapa kutu spesies Ixodes. Sebagian besar kasus terjadi pada pria yang lebih tua (usia median, 62; semua kematian terjadi pada orang yang berusia di atas 50), terutama dari negara bagian Timur Laut dan Tengah Utara (terutama Minnesota, New York, dan Wisconsin). Sebagian besar kasus yang dilaporkan bersifat neuroinvasif dengan gejala seperti ensefalitis akut dan meningitis aseptik. Masa inkubasi dapat berkisar dari 1 hingga 5 minggu, meskipun menentukan waktu paparan yang sebenarnya seringkali sulit.

Demam berdarah Alkhurma juga disebabkan oleh flavivirus yang pertama kali ditemukan di Jeddah, Arab Saudi, 1995 dan muncul kembali di Timur Tengah dengan kejadian pada turis ke Mesir, Djibouti, dan mungkin India. Luasnya distribusi geografisnya saat ini tidak diketahui.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kebanyakan kasus bersifat subklinis, dan banyak yang menyerupai sindrom mirip influenza dengan demam 2–10 hari (biasanya disertai malaise, sakit kepala, dan mialgia). Dalam beberapa kasus, penyakit ini bersifat bifasik di mana periode awal mirip flu diikuti dengan interval bebas gejala selama 1 hingga 21 hari diikuti oleh fase kedua dengan demam dan gejala neurologis (kasus dari Asia tampaknya tidak menunjukkan pola bifasik ini). Manifestasi neurologis berkisar dari sakit kepala demam hingga meningitis aseptik dan ensefalitis dengan atau tanpa mielitis (terutama pada tanduk anterior serviks) dan kelumpuhan tulang belakang (biasanya lembek). Bentuk myeloradiculitic juga bisa berkembang tetapi lebih jarang. Kelumpuhan wajah perifer, kadang bilateral, cenderung jarang terjadi pada akhir perjalanan infeksi, biasanya setelah ensefalitis dan umumnya dikaitkan dengan hasil yang menguntungkan dalam 30-90 hari. Sekuel utama penyakit adalah paresis. Penyebab lain dari morbiditas jangka panjang termasuk disfungsi kognitif yang berkepanjangan dan kelumpuhan saraf tulang belakang yang persisten. Sindrom postensefalitik ditandai dengan

sakit kepala, kesulitan berkonsentrasi, gangguan keseimbangan, disfasia, gangguan pendengaran, dan kelelahan kronis. Penyakit neuron motorik progresif dan epilepsi parsial kontinyu merupakan komplikasi. Komplikasi psikiatri yang sudah berlangsung lama dilaporkan dan termasuk defisit perhatian, kelambatan berpikir dan gangguan belajar, depresi, labilitas, dan mutisme.

Kematian akibat TBE biasanya merupakan akibat dari edema otak atau adanya keterlibatan bulbar.

B. Temuan dan Diagnosis Laboratorium

Leukositosis dan neutrofilia sering ditemukan. Temuan CSF yang abnormal termasuk pleositosis yang tidak konsisten yang dapat bertahan hingga 4 bulan. Hiponatremia lebih sering terlihat dibandingkan dengan ensefalitis virus lainnya. Pencitraan saraf mungkin menunjukkan lesi hiperintens di talamus, batang otak, dan ganglia basal, dan atrofi serebral.

Ketika gejala neurologis berkembang, virus TBE biasanya tidak lagi terdeteksi dalam sampel darah dan cairan serebrospinal. Deteksi virus dengan RT-PCR pada

kutu dari pasien TBE, jika tersedia, dapat membantu diagnosis. IgM dan IgG virus TBE terdeteksi oleh ELISA ketika gejala neurologis terjadi.

Reaktivitas silang dengan flavivirus lain atau status vaksinasi mungkin memerlukan konfirmasi dengan mendeteksi antibodi spesifik virus TBE dengan tes netralisasi pengurangan plak.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding mencakup penyebab lain dari meningitis aseptik, seperti infeksi enteroviral; poliomyelitis (tidak lagi dilaporkan dari Eropa Timur); ensefalitis herpes simpleks; dan berbagai patogen yang ditularkan melalui kutu, termasuk tularemia, penyakit riketsia, babesiosis, penyakit Lyme, dan infeksi flaviviral lainnya. Koinfeksi didokumentasikan dengan infeksi Anaplasma, Babesia, dan Borrelia.

Pengobatan

Tidak ada pengobatan antivirus khusus, dan sebagian besar terapi bersifat suportif.

Prognosis

Ketiga sub tipe TPE memiliki prognosis yang berbeda. Sub tipe Eropa biasanya lebih ringan dengan mortalitas hingga 2% dan penyakit neuroinvasif 30%. Sub tipe Siberia dikaitkan dengan 3% mortalitas dan penyakit kronis yang progresif. Sub tipe Timur Jauh biasanya lebih parah dengan mortalitas hingga 40% dan kemungkinan keterlibatan neurologis yang lebih tinggi. Ketiga sub tipe lebih parah pada orang dewasa lanjut usia dibandingkan dengan anak-anak. Koinfeksi dengan *Borrelia burgdorferi* (agen penyakit Lyme; ditularkan oleh vektor kutu yang sama) dapat menyebabkan penyakit yang lebih parah.

Pencegahan

Tidak ada vaksin TBE yang tersedia di Amerika Serikat. Ada empat vaksin virus TBE yang dilemahkan untuk orang dewasa dan anak-anak yang telah dilisensi di Eropa (dua di Austria dan Jerman dan dua di Rusia) dan satu tersedia di China. Vaksin ini aman dan efektif dan harus memberikan perlindungan silang terhadap ketiga sub tipe virus TBE. Jadwal vaksinasi awal memerlukan dua hingga tiga dosis yang diberikan selama 6 bulan atau lebih

dengan booster setiap 1-5 tahun, interval bergantung pada vaksin dan pedoman nasional. Terjangkitnya TBE pada individu yang telah divaksinasi telah dilaporkan, terutama terjadi pada penerima yang berusia di atas 50 tahun dan di antara orang yang mengalami immunosupresi, seperti mereka yang menerima terapi anti-TNF atau metotreksat, yang menunjukkan perlunya strategi imunisasi yang dimodifikasi pada pasien tersebut. Data terbaru mendukung penambahan dosis vaksin penguat ekstra untuk individu berusia 50 tahun ke atas. Neuritis dan neuropati saraf perifer (neuropati pleksus — paresis otot tungkai bawah, poliradikulopati) merupakan komplikasi yang diketahui dari vaksinasi TBE.

Rendahnya dukungan populer untuk vaksin di negara-negara endemik bertanggung jawab menyebabkan terbatasnya kemampuan untuk mengendalikan penyakit. Rekomendasi pencegahan lainnya termasuk menghindari paparan kutu dan pasteurisasi susu sapi dan kambing.

Fischer M et al. Tickborne encephalitis. In: Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 3 (83): CDC Health Information for International Travel 2018. New York: Oxford University Press, 2018.

- <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-relatedto-travel/tickborne-encephalitis>
- Hansson KE et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine failures: a ten-year retrospective study supporting the rationale for adding an extra priming dose in individuals at age 50 years. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 2;70(2):245– 51. [PMID: 30843030]
- Krow-Lucal ER et al. Powassan virus disease in the United States, 2006–2016. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2018 Jun;18(6):286–90. [PMID: 29652642]
- Kunze U et al. Report of the 21st Annual Meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE): TBE - record year 2018. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020 Jan;11(1):101287. [PMID: 31522919]
- Tambo E et al. Defeating re-emerging Alkhurma hemorrhagic fever virus outbreak in Saudi Arabia and worldwide. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Sep 27;12(9):e0006707. [PMID: 30260960]

5. Koriomeningitis Limfositik

ESSENSIAL

- Demam, menggigil, dan batuk yang “mirip influenza”, diikuti dengan fase meningeal.
- Meningitis aseptik: leher kaku, sakit kepala, muntah, lesu.
- CSF: protein sedikit meningkat, pleositosis limfositik (500 3000 / mL).
- Antibodi pengikat komplemen dalam 2 minggu.

Pertimbangan Umum

Virus limfositik choriomeningitis adalah sebuah arenavirus (terkait dengan patogen penyebab demam Lassa, dibahas di bawah) yang terutama menginfeksi SSP. Reservoir utamanya adalah tikus rumah (*Mus musculus*). Hewan pengerat lain (seperti tikus, marmot, dan bahkan hamster peliharaan), monyet, anjing, dan babi juga merupakan reservoir potensial. Hewan yang terinfeksi melepaskan virus choriomeningitis limfositik dalam sekresi hidung, urin, dan feses; penularan ke manusia mungkin terjadi melalui partikel aerosol dan paparan mukosa, inokulasi perkutan, kontak langsung, atau gigitan hewan. Penyakit pada manusia kurang terdiagnosis dan paling sering terjadi pada musim gugur. Virus limfositik choriomeningitis biasanya tidak menyebar dari orang ke orang, meskipun penularan vertikal telah dilaporkan, dan itu dianggap sebagai teratogen yang kurang dikenali. Kasus langka terkait dengan transplantasi organ padat dan otopsi individu yang terinfeksi juga dilaporkan. Semua kasus yang dilaporkan berasal dari donor. Wabah jarang terjadi, dan biasanya terjadi di lingkungan laboratorium di

antara pekerja dengan paparan hewan pengerat yang signifikan.

Sifat reservoir yang ada di mana-mana dan distribusi kasus yang besar menunjukkan risiko geografis yang luas dari infeksi virus limfositik choriomeningitis. Survei serologis di Amerika Serikat bagian selatan dan timur menunjukkan infeksi masa lalu pada sekitar 3-5% dari mereka yang diuji, meskipun data kemudian dari bagian utara New York menunjukkan seroprevalensi kurang dari 1%. Risiko infeksi dapat dikurangi dengan membatasi kontak dengan hewan pengerat dan menggunakan perangkap terhadap hewan pengerat.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Masa inkubasi adalah 8-13 hari sampai munculnya manifestasi sistemik dan 15-21 hari sampai munculnya gejala meningeal. Gejalanya bifasik, dengan penyakit prodromal yang ditandai dengan demam, menggigil, sakit kepala, mialgia, batuk, dan muntah, kadang disertai limfadenopati dan ruam makulopapular. Setelah 3-5 hari, demam mereda hanya kembali setelah 2-4 hari bersamaan

dengan fase meningeal, ditandai dengan sakit kepala, mual dan muntah, lesu, dan gejala meningeal yang bervariasi. Arthralgia dapat muncul di akhir perjalanan penyakit. Myelitis transversal, tuli, sindrom Guillain-Barré, dan hidrocefalus sementara dan permanen dilaporkan. Virus choriomeningitis limfositik adalah penyebab infeksi kongenital terkenal yang infeksiya sering dipersulit dengan keterlibatan hidrocefalus obstruktif dan korioretinitis. Pada janin dan bayi baru lahir dengan ventrikulomegali atau temuan neuroimaging abnormal lainnya, penapisan untuk choriomeningitis limfositik kongenital dapat dipertimbangkan karena sebagian besar ibu tidak menunjukkan gejala. Di lebih dari sepertiga kasus, paparan hewan pengerat dilaporkan secara retrospektif. Kadang-kadang, sindrom yang menyerupai demam berdarah virus ditemukan pada penerima transplantasi organ yang terinfeksi dan pada pasien dengan limfoma.

B. Temuan Laboratorium

Leukositosis atau leukopenia dan trombositopenia mungkin awalnya ada. Selama fase meningeal, analisis

CSF sering menunjukkan pleositosis limfositik (jumlah total sering 500-3000 / mcL) dengan sedikit peningkatan protein, sementara glukosa rendah ke normal terlihat pada sedikitnya 25%. Virus dapat ditemukan dari darah dan cairan serebrospinal dengan inokulasi tikus. Antibodi pengikat komplemen muncul selama atau setelah minggu kedua. Deteksi IgM spesifik dengan ELISA banyak digunakan. Deteksi virus choriomeningitis limfositik oleh PCR tersedia dalam pengaturan penelitian.

Diagnosis Banding

Prodroma mirip influenza dan periode laten dapat membedakannya dari meningitis aseptik lainnya, serta meningitis bakterial dan granulomatosa. Riwayat pajanan terhadap tikus atau vektor potensial lainnya merupakan petunjuk diagnostik yang penting.

Pengobatan

Pengobatan bersifat suportif. Pada beberapa orang yang selamat dari wabah terkait transplantasi, pemberian ribavirin (yang efektif melawan virus arena lain) telah

berhasil digunakan bersama dengan penurunan imunosupresi.

Prognosis

Komplikasi dan kematian jarang terjadi pada populasi umum. Penyakit ini biasanya berlangsung selama 1–2 minggu, meskipun penyembuhannya dapat berlangsung lama. Koriomeningitis limfositik pada penerima transplantasi organ padat dikaitkan dengan prognosis yang buruk; angka kematian bisa melebihi 80%.

Pencegahan

Wanita hamil harus diberi tahu tentang bahaya bagi anak-anak mereka yang belum lahir terkait dengan paparan mereka terhadap hewan pengerat.

Aebischer O et al. Lymphocytic choriomeningitis virus infection induced by percutaneous exposure. *Occup Med (Lond)*. 2016 Mar;66(2):171–3. [PMID: 26416845]

Tanveer F et al. Lymphocytic choriomeningitis virus meningoencephalitis in a renal transplant recipient following exposure to mice. *Transpl Infect Dis*. 2018 Dec;29(6):e13013. [PMID: 30325104]

6. Penyakit Prion

ESSENSIAL

- Langka pada manusia.
- Penurunan kognitif.
- Fasikulasi mioklonik, ataksia, gangguan penglihatan, gejala piramidal dan ekstrapiramidal.
- Bentuk varian muncul pada orang yang lebih muda dengan gejala psikiatri atau sensorik yang menonjol.
- Pola EEG khusus.

Pertimbangan Umum

Ensefalopati spongiform menular adalah sekelompok penyakit neurodegeneratif fatal yang menyerang manusia dan hewan. Mereka disebabkan oleh partikel atau prion infeksius berprotein. Agen ini menunjukkan kapasitas replikatif yang lambat dan interval laten yang panjang di inang. Mereka menginduksi perubahan konformasi ("misfolding") dari protein otak normal (protein prion; PrP [C]) menjadi isoform abnormal (PrP [Sc]) yang terakumulasi dan menyebabkan vakuolasi neuronal (spongiosis), proliferasi astrosit dan mikroglia yang

reaktif , dan, dalam beberapa kasus, pengendapan plak oligomer beta-amiloid.

Penyakit prion bisa diturunkan, sporadis, atau menular pada manusia. Gangguan herediter disebabkan oleh mutasi garis kuman pada gen PrP [C] yang menyebabkan penyakit Creutzfeldt-Jakob familial (fCJD), sindrom Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), dan insomnia familial yang fatal. Gangguan herediter lain yang tidak umum adalah amiloidosis sistemik PrP.

Penyakit Sporadis Creutzfeldt-Jakob (sCJD) adalah penyakit prion manusia yang paling umum, terhitung sekitar 85% kasus; itu tidak diketahui penyebabnya. Penyakit prion menular dijelaskan hanya untuk penyakit kuru dan Creutzfeldt-Jakob dalam bentuk iatrogenik (iCJD) dan varian (vCJD). Transmisi CJD iatrogenik dikaitkan dengan kornea manusia yang terkontaminasi prion, cangkang duramater, hormon pertumbuhan yang diturunkan dari hipofisis, gonadotropin, elektroensefalografi stereotaktik, elektroda, dan instrumen bedah saraf. Protein prion abnormal telah terdeteksi di mukosa hidung dan urin pasien dengan

penyakit Creutzfeldt-Jakob, meningkatkan kekhawatiran kesehatan tentang kemungkinan penularan.

Kuru, yang dulu lazim di Nugini tengah, namun sekarang jarang dilakukan berkaitan dengan penurunan prevalensi yang dimulai setelah ditinggalkannya kanibalisme pada akhir 1950-an (alel pelindung gen PrP sekarang diidentifikasi pada kodon 127).

Lebih dari 200 kasus vCJD (*bovine spongiform encephalopathy* [BSE] atau “penyakit sapi gila”) dilaporkan di Inggris sejak kasus pertama yang didokumentasikan di sana pada pertengahan 1990-an. Ini jauh lebih jarang terjadi di Amerika Utara, dengan hanya empat kasus yang dilaporkan di Amerika Serikat (yang terakhir pada tahun 2015) dan dua kematian di Kanada akibat vCJD tertentu atau kemungkinan. Dari kasus yang dilaporkan di AS, tidak ada yang dipastikan tertular penyakit secara lokal (dua di antaranya tertular di Inggris Raya, satu di Arab Saudi, satu mungkin di negara Timur Tengah atau Eropa Timur). Insiden tahunan keseluruhan penyakit prion di seluruh dunia adalah sekitar 1-2 orang per juta. Penyakit ini ditandai dengan penularan dari sapi ke manusia melalui konsumsi daging dari sapi yang

terinfeksi BSE. Tidak ada penularan BSE dari hewan ke hewan, dan susu serta produk turunannya tidak dianggap menular. Laporan penularan sekunder vCJD karena transfusi darah dari donor tanpa gejala dilaporkan di Inggris. Meskipun iCJD dan vCJD tidak terkait dengan mutasi gen PrP yang diketahui, polimorfisme pada kodon 129 lazim dan tampaknya menentukan kerentanan dan ekspresi penyakit klinis.

Penyakit wasting kronis yang juga disebabkan oleh agen ensefalopati spongiformis yang dapat menular; terjadi di antara rusa, rusa besar, dan rusa besar; dan dilaporkan dari 26 negara bagian termasuk sebagian besar Wyoming dan sebagian Colorado tetapi juga ada di Timur dan Selatan. Meskipun tidak ada kasus penularan ke manusia yang terdokumentasi, penularan di laboratorium ke monyet tupai telah terjadi, dan CDC merekomendasikan untuk menahan diri dari membunuh hewan yang bertindak aneh, tidak menangani atau memakan roadkill, dan mengenakan sarung tangan saat mengenakan pakaian hewan liar. Deteksi virus pada hewan buruan mungkin berguna, tetapi keuntungannya belum diketahui.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Baik sCJD dan fCJD biasanya muncul pada dekade keenam atau ketujuh kehidupan, sedangkan bentuk iCJD cenderung terjadi pada populasi yang jauh lebih muda. Gambaran klinis dari ketiga bentuk penyakit ini biasanya melibatkan kemunduran mental (demensia, perubahan perilaku, hilangnya fungsi kortikal) yang progresif selama beberapa bulan, serta mioklonus dan ekstrapiramidal (hipokinesia) dan manifestasi serebelar (ataksia, disartria). Akhirnya, koma terjadi, biasanya terkait dengan keadaan serupa dan postur decerebrate / decorticate yang lebih jarang. Seperti iCJD, vCJD biasanya mempengaruhi pasien yang lebih muda (rata-rata ~ 28 tahun), tetapi durasi penyakit lebih lama (sekitar 1 tahun). Tingkat keterlibatan organ seringkali luas, dan gejala klinisnya khusus, terutama ditandai dengan gejala psikiatri dan sensorik yang menonjol.

B. Temuan Laboratorium

CJD harus didiagnosis dalam skenario klinis yang tepat, jika tidak ada diagnosis alternatif setelah pemeriksaan rutin. Abnormalitas pada CSF tidak kentara dan jarang membantu. Deteksi protein 14-3-3 di CSF berguna untuk diagnosis sCJD tetapi tidak untuk vCJD dan fCJD. Sensitivitas dan spesifisitasnya sangat bervariasi di antara studi yang berbeda dan dapat ditingkatkan dengan penggunaan tes protein tau. Deteksi CSF dari PrP total dapat membedakan CJD dari penyakit Alzheimer atipikal dengan sensitivitas 82% dan spesifisitas 91%.

Tes berbasis darah dan PCR di CSF dapat membantu menegakkan diagnosis vCJD dengan spesifisitas tinggi tetapi sensitivitas 71%. Pemeriksaan ini serta pemeriksaan protein 14-3-3 dan pemeriksaan "*quaking induced conversion*" semuanya tersedia melalui Pusat Pengawasan Penyakit Prion Nasional di Case Western University di Cleveland. Pemeriksaan laboratorium rujukan lain dengan ketersediaan tes yang bervariasi termasuk departemen kesehatan negara bagian, pusat akademik, dan Klinik Prion Nasional di Inggris Raya. Diketahui juga bahwa adanya varian dengan titer rendah ("kolonisasi prion perifer sangat rendah") di

jaringan perifer, termasuk jaringan tonsil yang sering dibiopsi, mungkin bertanggung jawab atas kurangnya pengenalan vCJD.

Kemungkinan diagnosis memerlukan ditemukannya demensia progresif cepat ditambah dua dari empat gambaran klinis (mioklonus, tanda visual atau serebelar, tanda piramidal / ekstrapiramidal, dan mutisme akinetik) serta uji laboratorium positif (EEG tipikal, CSF 14-3-3 positif uji dengan durasi di bawah 2 tahun) dan sinyal tinggi MRI di caudate dan / atau putamen pada pencitraan difusi-tertimbang (DWI) atau pencitraan pemulihan inversi dilemahkan cairan (FLAIR). Dalam sCJD, EEG biasanya menunjukkan pola paroksisme bertegangan tinggi dan gelombang lambat, sedangkan pada MRI dengan karakteristik area bilateral dengan intensitas sinyal yang meningkat, terutama di caudate dan putamen. MRI dapat meningkatkan diagnosis dini sCJD karena temuan klinis sering terlewat. Ketika ahli saraf berpengalaman atau ahli penyakit prion meninjau MRI, sensitivitas diagnostik MRI untuk sCJD meningkat menjadi 91%.

Diagnosis Banding

Ensefalitis autoimun dapat memiliki gambaran klinis yang serupa. Adanya autoantibodi titer tinggi (misalnya, pada reseptor NMDA) di CSF konsisten dengan ensefalitis autoimun.

Perawatan & Pencegahan

Tidak ada pengobatan khusus untuk CJD. Begitu gejala muncul, infeksi selalu menyebabkan kematian. Flupirtine (obat analgesik) terkadang berguna dalam memperlambat penurunan kognitif terkait tetapi tidak mempengaruhi harapan hidup. Quinacrine (mepacrine) tidak terbukti meningkatkan harapan hidup orang dengan sCJD. Antibodi terhadap PrP juga diusulkan sebagai strategi terapeutik. Studi sedang berlangsung untuk mengidentifikasi epitop untuk pengembangan vaksin, tetapi tidak ada kandidat yang menjanjikan hingga saat ini.

CJD iatrogenik dapat dicegah dengan membatasi paparan pasien pada sumber yang berpotensi infeksius seperti yang disebutkan di atas. Pencegahan vCJD bergantung pada pengawasan kemungkinan infeksi pada

ternak. Palang Merah Amerika tidak menerima donor darah dari orang-orang dengan riwayat keluarga CJD atau dengan riwayat cangkok dural atau suntikan hormon pertumbuhan yang diturunkan dari hipofisis.

Rujukan dan database internasional untuk CJD tersedia di <http://www.cjdsurveillance.com>.

Annus Á et al. Prion diseases: new considerations. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Nov;150:125–32. [PMID: 27656779]

Bardelli M et al. A bispecific immunotweezer prevents soluble PrP oligomers and abolishes prion toxicity. *PLoS Pathog*. 2018 Oct 1;14(10):e1007335. [PMID: 30273408]

Giles K et al. Developing therapeutics for PrP prion diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 Apr 3;7(4):a023747. [PMID: 28096242]

Houston F et al. Animal prion diseases: the risks to human health. *Brain Pathol*. 2019 Mar;29(2):248–62. [PMID: 30588682]

Tee BL et al. Prion diseases. *Neurol Clin*. 2018 Nov;36(4):865–97. [PMID: 30366560]

7. Leukoensefalopati multifokal progresif (PML)

PML adalah gangguan SSP demielinasi langka yang disebabkan oleh pengaktifan kembali dua virus polio, virus JC (virus John Cunningham atau JCV) dan, lebih

jarang, virus BK (terkait dengan nefropati). Virus JC biasanya menyebabkan infeksi primernya selama masa kanak-kanak dengan sekitar 80% orang dewasa biasanya seropositif. Virus tetap laten di ginjal, jaringan limfoid, sel epitel, leukosit darah tepi, sumsum tulang, dan mungkin otak sampai terjadi reaktivasi dan gejala menjadi jelas. Reaktivasi ini biasanya terlihat pada orang dewasa dengan gangguan imunitas seluler, terutama pasien AIDS (5-10% di antaranya mengembangkan PML), serta mereka dengan sindrom limfopenia CD4 idiopatik. Hal ini juga dilaporkan di antara mereka dengan gangguan limfoproliferatif dan mieloproliferatif; pada mereka yang menderita penyakit granulomatosa, inflamasi, dan rematik (lupus eritematosus sistemik dan artritis reumatoid khususnya); pada mereka yang telah menjalani transplantasi sel padat dan hematopoietik; dan kadang-kadang pada mereka yang memiliki kondisi medis lain, termasuk sirosis dan penyakit ginjal. Kriteria diagnostik yang menggunakan manifestasi klinis, pencitraan, patologis, dan virologi JCV tersedia dari American Academy of Neurology.

PML terkait obat ditemukan pada penggunaan natalizumab, rituximab, infliximab (satu kasus), azathioprine dengan kortikosteroid (satu kasus), dan mycophenolate mofetil. Natalizumab, antibodi monoklonal yang digunakan dalam pengobatan multiple sclerosis, dikaitkan dengan risiko pengembangan PML pada 4 dari 1000 pasien yang diobati, dengan angka yang meningkat seiring dengan durasi terapi. Risiko PML klinis tampaknya meningkat hingga 36 bulan terapi dan tingkat setelahnya menurun. Interval rata-rata antara penggunaan obat hingga diagnosis PML adalah 5,5 bulan. JCV terdeteksi di CSF hingga satu-setengah dari semua pasien yang diobati dengan natalizumab. Keadaan inflamasi pemulihan kekebalan (IRIS) dapat terjadi setelah penghentian natalizumab atau terapi antibodi monoklonal lainnya, meskipun kehadiran JCV dan defisit neurologis sisa mungkin tidak hilang selama bertahun-tahun setelah terapi dihentikan. Risiko mengalami PML yang terkait dengan rituximab adalah setidaknya 1 dari 25.000 pasien yang terpajan dengan kasus yang dilaporkan dalam berbagai kondisi autoimun yang diobati

dengan rituximab (lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid, sklerosis multipel).

Merokok dilaporkan dapat meningkatkan risiko terjadinya PML.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

JCV menyebabkan infeksi litik pada oligodendrosit pada materi putih dan gejala yang muncul secara subakut mencerminkan berbagai area keterlibatan SSP. Gejala berupa perubahan status mental, afasia, ataksia, hemiparesis atau hemiplegia, dan gangguan lapang pandang. Kejang terjadi pada sekitar 18%. Keterlibatan saraf kranial dan tulang belakang servikal jarang terjadi.

B. Temuan Laboratorium

PCR kuantitatif untuk JCV di CSF digunakan untuk diagnosis pada pasien dengan temuan klinis dan radiologis yang kompatibel. Viremia JC persisten dan peningkatan DNA JCV urin dapat menjadi prediksi PML. IgG anti-JCV lebih tinggi 6 bulan sebelum diagnosis

tetapi tidak memprediksi PML pada kohort orang yang hidup dengan infeksi HIV.

C. Pencitraan

MRI otak menunjukkan area multifokal demielinasi white matter tanpa efek massa atau, biasanya, disertai dengan peningkatan kontras. Temuan ini mungkin tidak dapat dibedakan dari IRIS. Peningkatan penyerapan metionin dengan penurunan serapan fluorodeoxyglucose secara bersamaan dalam tomografi emisi positron dapat membantu untuk diagnosis. Pada orang yang hidup dengan infeksi HIV, sindrom degenerasi serebelar dijelaskan. Laporan kasus membuktikan variabilitas temuan MRI dan seseorang tidak boleh mengandalkannya hanya untuk diagnosis.

Perawatan & Pencegahan

Membatasi keadaan immunosupresi tanpa menyebabkan IRIS merupakan terapi andalan untuk PML terkait HIV. Pengobatan HIV dengan ART mengurangi kejadian PML, memperbaiki gejala klinis, membalikkan beberapa kelainan radiografi, dan meningkatkan angka kematian 1

tahun, terlepas dari jumlah CD4 pada awal. Pemulihan kekebalan dapat menyebabkan memburuknya gambaran klinis dalam sejumlah kecil kasus. Sindrom pemulihan kekebalan tidak mengubah tingkat mortalitas tetapi berhubungan dengan bentuk PML yang disebut leukoensefalopati terkait polimorfisme kemokin. Gejala sisa neurologis yang signifikan terhadap infeksi PML pasti terjadi dan defisit ini dapat bertahan selama bertahun-tahun.

Penurunan imunosupresi pada pasien non-AIDS dengan PML (misalnya, pasien sklerosis ganda atau transplantasi) juga penting. Cidofovir mungkin bermanfaat pada kasus yang tidak terkait AIDS, sementara kortikosteroid mungkin berguna dengan pemulihan kekebalan. Karena JCV menginfeksi sel melalui reseptor serotonin, beberapa dokter merekomendasikan penggunaan risperidone dan mirtazapine. Laporan anekdot menunjukkan bahwa penghentian kelahiran prematur pada sklerosis multipel dengan sendirinya dapat menyebabkan keadaan IRIS. Pertukaran plasma, yang secara teoritis mengurangi tingkat plasma agen yang terkait dengan PML, mungkin

berguna dalam PML terkait natalizumab tetapi dikaitkan dengan risiko tinggi IRIS. Pada pasien transplantasi ginjal, rejimen preinduksi dengan IVIG dan rituximab dan transplantasi dengan sel yang kekurangan limfosit tampaknya mengurangi risiko PML. Demikian pula, titer antibodi JC tidak terbukti meningkat secara signifikan sebelum timbulnya PML secara klinis.

Terapi baru untuk PML memerlukan penghambatan protein apoptosis (PD-1), regulator negatif klirens imun. Downregulator PD-1, pembrolizumab dapat mengurangi viral load JC dan meningkatkan aktivitas CD4 + dan CD8 + melawan virus pada delapan pasien PML awal dengan predisposisi berbeda. Selain itu, sel T spesifik virus BK alogenik berguna dalam menurunkan viral load JC.

Cortese I et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597–605. [PMID: 30969503]

Grebenciucova E et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 2018 Nov;36(4):739–50. [PMID: 30366552]

Muftuoglu M et al. Allogeneic BK virus-specific T cells for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2018 Oct 11;379(15):1443–51. [PMID: 30304652]

8. Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV)

HTLV-1 dan -2 adalah retrovirus yang masing-masing menginfeksi sel CD4 dan CD8, di mana mereka bertahan sebagai infeksi laten seumur hidup. HTLV-1 saat ini menginfeksi sekitar 20 juta orang di seluruh dunia. Ini endemik di banyak wilayah di dunia termasuk Jepang selatan, Karibia, sebagian besar Afrika sub-Sahara, Amerika Selatan, Eropa Timur, dan Oseania. Cekungan Karibia dan Jepang barat daya menunjukkan prevalensi infeksi tertinggi (4–37%). Sebaliknya, HTLV-2 terutama ditemukan pada populasi asli Selatan (1-58%), Tengah (8-10%), dan Amerika Utara (2-13%) serta suku kerdil Afrika. Di beberapa wilayah Afrika (mis., Malawi), seroprevalensi HTLV-2 lebih tinggi daripada seroprevalensi HTLV-1.

Di Amerika Serikat, penelitian yang dilakukan pada donor darah menunjukkan seroprevalensi HTLV-1 sebesar 0,005% dan HTLV-2 sebesar 0,014%, penurunan sejak awal 1990-an. Virus ditularkan secara horizontal (jenis kelamin), vertikal (intrauterine, peripartum, dan pemberian ASI lama), dan parenteral (penggunaan

narkoba suntikan dan transfusi darah). Oleh karena itu, prevalensi yang lebih tinggi terlihat di antara pengguna narkoba suntikan. Koinfeksi dengan HIV-1 terjadi (kurang dari 5% pada seri dari Spanyol) tetapi sering kurang dikenali. Penularan melalui transplantasi organ telah dilaporkan. Penyakit bisa kambuh ketika agen biologis digunakan untuk kondisi rheumatoid. Infeksi HTLV-1 dikaitkan dengan HTLV-1 dewasa sel T limfoma / leukemia (ATL) dan HTLV-1 terkait-myelopathy / tropical spastic paraparesis (HAM / TSP). Sebaliknya, HTLV-2 secara signifikan kurang patogen, dengan sedikit laporan kasus HAM / TSP serta manifestasi neurologis lainnya. Hubungan kausatif HTLV-1 dengan ATL, dikaitkan dengan *pajak* oncoprotein yang dikodekan secara viral, sudah dengan jelas dilaporkan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Risiko seumur hidup untuk mengalami ATL di antara orang-orang yang seropositif HTLV-1 diperkirakan sebanyak 3% pada wanita dan 7% pada pria, dengan masa

inkubasi minimal 15 tahun. Usia rata-rata saat diagnosis ATL adalah 40-50 tahun di Amerika Tengah dan Selatan dan 60 tahun di Jepang.

Sindrom klinis ATL dapat diklasifikasikan sebagai kronis, akut (leukemia), membara, atau limfomatosus. Sebuah tumor kulit primer juga dijelaskan (dengan penampilan mulai dari lesi populer hingga eritroderma eksfoliatif) dan menunjukkan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan tipe yang membara. Gambaran klinis ATL termasuk limfadenopati difus, lesi kulit makulopapular yang dapat berkembang menjadi eritroderma, periodontitis, gangguan bronchoalveolar, organomegali, lesi tulang litik, dan hiperkalsemia. Infeksi oportunistik, seperti pneumonia *P jirovecii* dan meningitis kriptokokus, sering terjadi.

HAM / TSP, terkait dengan HTLV-1 dan HTLV-2, berkembang pada 0,3–4% individu seropositif dan lebih sering terjadi pada wanita dan individu yang lebih tua. Peradangan kronis pada SSP dan sumsum tulang belakang menyebabkan kelemahan motorik yang intens dan progresif serta paraparesis spastik simetris, kelumpuhan wajah bilateral, gangguan kognitif, jatuh, nyeri punggung

bawah nosiseptif, dan paraplegia dengan hiperrefleksia. Gangguan kandung kemih dan seksual (mis. Dispareunia, disfungsi ereksi), gangguan sensorik, dan sembelit juga sering terjadi. Kedua virus juga dapat menyebabkan kelainan motorik, seperti kelemahan kaki, gangguan berjalan tandem, dan sensasi getaran, tanpa mielopati terkait HTLV.

Penelitian terkini dari Brazil menunjukkan bahwa subset dari pasien peradangan kronis dengan infeksi HTLV-1 mungkin asimtomatik atau memiliki gejala sedang namun dapat berkembang menjadi myelopathy yang parah.

Seropositif HTLV-1 dikaitkan dengan peningkatan risiko mengalami tuberkulosis, hiperinfeksi *Strongyloides stercoralis*, skabies berkrusta, dan dermatitis infeksi. Keadaan inflamasi yang terkait dengan infeksi HTLV-1 termasuk artropati, kelumpuhan wajah berulang, polymyositis, uveitis, dan sicca, tetapi sindrom Sjögren, vaskulitis, cryoglobulinemia, pneumonitis infiltratif, dan iktiosis tidak konsisten. Karsinoma bronkioloalveolar meningkat frekuensinya dengan adanya HTLV-1.

HTLV-2 tampaknya menyebabkan mielopati yang lebih ringan dan lambat berkembang dibandingkan dengan HAM. Semua penyebab dan kematian akibat kanker lebih tinggi di antara pasien HTLV-2 seropositif.

Koinfeksi HTLV-1 / HIV dikaitkan dengan jumlah CD4 yang lebih tinggi dan risiko HAM yang lebih tinggi.

B. Temuan Laboratorium

Apusan darah tepi dapat menunjukkan sel limfoid atipikal dengan sitoplasma basofilik dan inti berbelit-belit (sel bunga) tetapi standar diagnostiknya adalah bukti integrasi klonal dari genom DNA proviral ke dalam sel tumor. Identifikasi antibodi HTLV-1 mendukung diagnosis. Kadar neopterin serum dapat mengindikasikan aktivitas penyakit. Provirus HTLV-1 memuat dalam sel mononuklear darah perifer dan sel CSF dan beban HTLV-1 mRNA diusulkan sebagai penanda risiko dan perkembangan HAM. Kepositifan HTLV dikaitkan dengan eritrositosis, limfositosis (HTLV-2), dan trombositosis (HTLV-1).

Pengobatan, Pencegahan & Prognosis

Saat ini tidak ada vaksin atau terapi antivirus untuk pencegahan dan pengobatan infeksi HTLV, meskipun penelitian yang cukup besar di Jepang tentang penggunaan pajak produk virus dalam imunoterapi masih terus dilakukan.

Penatalaksanaan ATL terutama terdiri dari kemoterapi, dengan transplantasi sel induk alogenetik dan penggunaan antibodi monoklonal (anti-CCR4 inhibitor mogamulizumab, agen anti-CD25), dan dual SYK / JAK (limpa tirosin kinase / Janus kinase) inhibitor cerdulatinib. Regimen kemoterapi di Jepang yang menggunakan delapan agen berbeda menunjukkan tingkat respons yang lebih tinggi daripada CHOP dua mingguan tradisional (40% vs 25%). Terapi kombinasi dengan interferon-alpha digunakan dengan sukses. Profilaksis terhadap infeksi diperlukan pada ATL karena pasien menunjukkan defisiensi imun yang dalam. Pasien koinfeksi HIV-1 dan HTLV dilaporkan merespons ART.

HAM diobati dengan berbagai agen modulasi imun (termasuk kortikosteroid) namun tidak menunjukkan hasil yang konsisten. Modalitas terapi yang dipelajari saat ini, tidak satupun yang diterima secara seragam sebagai terapi

andalan, termasuk terapi kombinasi dengan raltegravir antiretroviral saja atau dalam kombinasi dengan AZT; interferon-alpha; dan kombinasi prednisolon, interferon pegilasi, dan natrium valproat; pentoxifylline, cyclosporine, dan retinoid tamibarotene. Penelitian kecil dan tanpa terkontrol menunjukkan manfaat plasmaferesis dalam perbaikan gaya berjalan dan gangguan sensorik di antara beberapa pasien dan perbaikan nyeri otot dengan metilprednisolon berdenyut.

Skrining suplai darah untuk HTLV-1 diperlukan di Amerika Serikat.

Terdapat reaktivitas silang yang signifikan antara HTLV-1 dan HTLV-2 dengan pemeriksaan serologis, tetapi PCR dapat membedakan keduanya. Pemeriksaan yang lebih baik untuk skrining donor organ untuk infeksi HTLV-1 dan -2 diperlukan, meskipun skrining seperti itu saat ini tidak diperlukan. Skrining antenatal dan menghindari menyusui (di mana virus dapat ditularkan) juga merupakan tindakan pencegahan yang penting.

Boostani R et al. Triple therapy with prednisolone, pegylated interferon and sodium valproate improves

- clinical outcome and reduces human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) proviral load, tax and HBZ mRNA expression in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct;12(4):887–95. [PMID: 26174324]
- Champs APS. Cognitive impairment in HTLV-1-associated myelopathy, proviral load and inflammatory markers. *Int J Infect Dis*. 2019 Jul;84:121–6. [PMID: 31085316]
- Haziot ME et al. Detection of clinical and neurological signs in apparently asymptomatic HTLV-1 infected carriers: association with high proviral load. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 May 1;13(5):e0006967. [PMID: 31042700]
- Kannagi M et al. Impact of host immunity on HTLV-1 pathogenesis: potential of Tax-targeted immunotherapy against ATL. *Retrovirology*. 2019 Aug 22;16(1):23. [PMID: 31438973]
- Katsuya H et al. Treatment advances and prognosis for patients with adult Tcell leukemia-lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2017 Dec 27;57(3):87–97. [PMID: 28592744]
- Khan MY et al. HTLV-1 associated neurological disorders. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(12):1320–30. [PMID: 28017149]

DEMAM BERDARAH VIRAL

1. Ebola Viral Disease (EVD)

ESSENSIAL

- EVD tahap awal: penyakit demam nonspesifik.
- EVD stadium lanjut: gejala gastrointestinal parah, kemudian gejala neurologis dan syok hipovolemik.
- Manifestasi hemoragik adalah manifestasi tahap akhir.
- Uveitis.
- Riwayat perjalanan dan kontak dari negara yang terkena dampak Ebola menimbulkan kecurigaan.
- Virus terdeteksi dengan RT-PCR.

Pertimbangan Umum

Genus Ebolavirus adalah virus RNA untai tunggal dalam keluarga Filoviridae. Empat spesies berbeda dari Ebolavirus telah diidentifikasi menyebabkan penyakit pada manusia. Kelelawar buah mungkin merupakan reservoir untuk Ebolavirus. Penularan zoonosis ke manusia terjadi melalui kontak dengan reservoir atau primata yang terinfeksi. Ebolavirus dapat terus ditularkan di antara manusia yang bersentuhan langsung dengan cairan tubuh yang terinfeksi. Untuk berkembang menjadi EVD, virus harus masuk ke tubuh melalui selaput lendir, kulit tidak utuh, hubungan seksual, menyusui, atau jarum

suntik. Praktik penguburan tradisional di Afrika (yang memerlukan banyak kontak dengan jenazah) dan perawatan langsung tanpa pelindung orang-orang dengan EVD dikaitkan dengan risiko penularan tertinggi. Ebolavirus telah terdeteksi dalam air mani hingga 9 bulan setelah sembuh dari infeksi.

EVD memiliki masa inkubasi 2–21 hari. Sebelum gejala muncul, Ebolavirus tidak dapat ditularkan. Bahkan pada permulaan gejala, risiko penularannya rendah tetapi meningkat seiring waktu.

Wabah Ebola pertama kali terjadi pada tahun 1976 sebagai epidemi simultan di Republik Demokratik Kongo dan Sudan Selatan. Wabah berikutnya terbatas di Republik Demokratik Kongo, Uganda, dan Sudan hingga Maret 2014 ketika kasus Ebola pertama di Afrika Barat teridentifikasi di Guinea. Zaire ebolavirus adalah spesies terkait. Wabah Ebola ini berkembang menjadi lebih besar dari gabungan semua wabah Ebola sebelumnya. Jumlah kasus EVD menyebar dengan cepat; setidaknya ada 10 negara yang terkena dampak, terutama Guinea, Liberia, dan Sierra Leone. Banyak kasus dan kematian di negara-negara ini terjadi di antara petugas kesehatan. Di Amerika

Serikat, 11 orang dirawat karena Ebola. Sebagian besar adalah petugas kesehatan yang dievakuasi ke Amerika Serikat dan 4 pasien didiagnosis di Amerika Serikat. Secara total, 35 wabah Ebola telah terjadi di Afrika sejak tahun 1976.

Sierra Leone mengatasi wabah EVD terakhir pada Maret 2016. Guinea dinyatakan bebas dari penularan EVD pada Juni 2016. Liberia mengumumkan akhir wabah terakhirnya pada Juni 2016. WHO melaporkan bahwa wabah Ebola Afrika Barat dikaitkan dengan 28.616 kasus dan 11.310 kematian selama interval sekitar 2 tahun wabah antara Maret 2014 dan Maret 2016.

Dua wabah dilaporkan pada Mei dan Agustus 2018, keduanya berasal dari Republik Demokratik Kongo (di mana wabah juga dilaporkan pada 2014 dan 2017), dan sementara isolat dari kedua wabah tersebut adalah spesies yang sama, homogenitas genetik lengkap antara isolat tidak hadir. Pada 9 Maret 2020, 3444 kasus (3310 dikonfirmasi dan 134 kemungkinan) dan 2264 kematian dilaporkan dari 29 zona kesehatan di Republik Demokratik Kongo, termasuk 171 kasus di antara petugas kesehatan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pada permulaan gejala, EVD tahap awal biasanya muncul sebagai penyakit demam nonspesifik. Seiring dengan demam, pasien cenderung mengalami sakit kepala, lemas, pusing, malaise, kelelahan, mialgia, dan artralgia. Setelah 3-5 hari, pasien dengan EVD stadium lanjut dapat mengalami nyeri abdomen, mual parah, muntah, dan diare yang menyertai penyakit demam. Tahap penyakit ini dapat berlanjut selama seminggu selama gejala neurologis semakin menonjol. Ensefalitis biasanya diamati dan dimanifestasikan sebagai kebingungan, keterlambatan kognisi, agitasi, dan kejang sesekali. Syok hipovolemik berkembang pada kebanyakan pasien, tetapi manifestasi hemoragik (perdarahan gastrointestinal, perdarahan mukosa difus, perdarahan konjungtiva) berkembang hanya pada 1-5% pasien. Gejala pernapasan tidak khas untuk EVD, meskipun pneumonia interstitial dan kegagalan pernapasan dilaporkan.

B. Temuan Laboratorium

Selama beberapa hari pertama gejala, diagnosis dapat dibuat melalui beberapa modalitas, termasuk ELISA yang menangkap antigen, ELISA IgM, RT-PCR, atau isolasi virus. Sampel darah yang diperoleh dalam 3 hari pertama penyakit dan diuji dengan RT-PCR harus diulang jika hasilnya negatif dan gejala dan tanda klinis tetap ada. Tingkat RNA mencapai puncaknya pada median 7 hari setelah onset penyakit. Kemudian dalam perjalanan penyakit atau setelah pemulihan, tes serologi IgM dan IgG dapat dikirim. Setelah sekitar 10 hari, antibodi IgM mulai muncul, dan setelah sekitar 2 minggu, respons antibodi IgG mulai muncul. Diagnosis postmortem dapat dibuat dengan menggunakan imunohistokimia, RT-PCR, atau isolasi virus.

Mengingat bahwa filovirus menginfeksi sel dendritik dan kemudian hepatosit dan sel kortikal ginjal, temuan laboratorium biasanya mencakup jumlah trombosit yang rendah (dan sindrom purpura trombositopenik trombotik identik dengan kemungkinan penyebab multifaktorial), leukopenia, dan transaminitis (aspartate aminotransferase [AST] lebih besar dari alanine aminotransferase [ALT]). Ketika gejala nonspesifik

berubah menjadi respon inflamasi sistemik yang parah, koagulopati dengan bukti disfungsi platelet dan koagulopati intravaskular diseminata (DIC) sering berkembang. Apakah DIC merupakan penyebab umum perdarahan belum dipastikan secara pasti karena pengukuran klinis fibrinogen, waktu protrombin, produk pemecahan fibrin, dan trombosit tidak secara rutin diambil di komunitas tempat sebagian besar wabah telah terjadi. Kelainan laboratorium tambahan yang diamati termasuk hipoalbuminemia, ketidakseimbangan elektrolit, dan peningkatan kadar kreatinin serum. Nitrogen urea darah yang meningkat, AST, dan kreatinin saat muncul dikaitkan dengan kematian yang lebih tinggi.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding bervariasi sesuai dengan stadium penyakit. EVD tahap awal biasanya disalahartikan sebagai malaria, tifus, dan penyakit virus lainnya. Ketika gejala gastrointestinal ditemui, tenaga kesehatan juga harus mempertimbangkan virus hepatitis, racun, leptospirosis, dan penyakit ricketsia. Pada EVD stadium lanjut, penyakit bakteri, virus, dan parasit, termasuk

kolera dan, pada anak-anak, infeksi rotavirus dapat muncul dengan gastroenteritis dan syok yang parah. Ensefalitis harus dibedakan dari defisit mental yang terkait dengan uremia. Manifestasi hemoragik dapat menjadi kecurigaan untuk EVD tetapi bisa disebabkan karena leukemia, purpura trombositopenik trombotik, sindrom hemolitik-uremik, atau koagulasi intravaskular diseminata. Riwayat perjalanan dan kontak sangat penting saat mempertimbangkan diagnosis banding di daerah di mana Ebola tidak endemik.

Komplikasi

Syok hipovolemik dan kegagalan multiorgan adalah komplikasi EVD yang paling umum. Perdarahan bisa terjadi pada stadium lanjut. Rhabdomyolysis sering dilaporkan dan mungkin menjelaskan banyak dari kelainan laboratorium terkait. Koinfeksi dengan malaria atau bakteri (atau keduanya) adalah pertimbangan penting dan dapat terjadi sebelum presentasi dan selama pengobatan EVD. Virus diketahui bertahan di situs yang memiliki hak imunologis, seperti SSP, mata, dan testis; namun, kambuh virus jarang terjadi. Nyeri

muskuloskeletal pasca-EVD, sakit kepala, gejala pendengaran termasuk gangguan pendengaran, dan gejala mata (uveitis menjadi temuan mata yang paling umum) dapat terjadi. Orang yang selamat dari EVD menunjukkan tingkat gejala sisa neuropsikologis yang tinggi termasuk depresi, kecemasan, dan gangguan stres pasca trauma.

Tatalaksana

Tatalaksana bersifat suportif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian cairan infus dapat menurunkan angka kematian hingga kurang dari 50%. Meskipun garam rehidrasi oral tersedia secara luas, angka kematian mendekati 70% di daerah endemik. Dalam studi ini, jumlah penggantian cairan intravena relatif lebih sedikit daripada yang akan digunakan di negara-negara dengan sistem kesehatan yang maju. Di antara pasien yang dirawat di Amerika Serikat atau Eropa, hampir semua menerima cairan infus, suplementasi elektrolit, dan terapi antibiotik empiris. Ventilasi mekanis invasif atau non-invasif dan terapi penggantian ginjal berkelanjutan diperlukan dalam banyak kasus. Tingkat perawatan yang meningkat ini kemungkinan besar berkontribusi pada

penurunan mortalitas (19%) di antara pasien ini. Penggunaan bilik biosecure ber-AC individu lebih disukai daripada peralatan pelindung yang memberatkan yang digunakan selama wabah Afrika Barat 2014 dan memungkinkan lebih banyak waktu dihabiskan dengan pasien.

Tidak ada obat yang disetujui untuk pengobatan EVD. Pemberian plasma pemulihan tidak meningkatkan angka bertahan hidup. Beberapa obat telah maju ke uji klinis; namun, beberapa uji coba dihentikan karena pendaftaran yang rendah atau kurangnya kemanjuran. Antibodi monoklonal yang telah diuji termasuk mAb114 (antibodi monoklonal yang diisolasi dari orang yang selamat dari wabah 1995 di Republik Demokratik Kongo), ZMapp (campuran dari tiga antibodi monoklonal chimeric melawan Z ebolavirus), dan REGN-EB3 (koktail lain dari tiga antibodi monoklonal melawan Z ebolavirus). ZMapp menunjukkan beberapa manfaat terapeutik, tetapi banyak dari pasien ini menerima banyak agen dan bukan bagian dari uji coba terkontrol secara acak. Studi PREVAIL II mengevaluasi ZMapp untuk pengobatan EVD dan menemukan bahwa itu aman dan

dapat ditoleransi dengan baik tetapi gagal untuk membangun kemanjuran karena jumlah pendaftaran yang rendah. REGN-EB3 diberikan dalam dosis tunggal, tidak memerlukan pembekuan, dan menunjukkan khasiat pada primata bukan manusia, termasuk penurunan angka kematian. Mulai November 2018, uji coba Pamoja Tulinde Maisha (PALM) mendaftarkan 681 pasien Kongo untuk menerima satu dari empat obat yang diteliti: mAb114, ZMapp, REGN-EB3, atau remdesivir (GS-5734; prodrug analog nukleotida baru). Pada Agustus 2019, data independen penelitian dan dewan pemantauan keamanan merekomendasikan untuk menghentikan uji coba lebih awal karena hasil awal dari 499 pasien menunjukkan bahwa mereka yang memakai REGN-EB3 atau mAb114 memiliki peluang lebih besar untuk bertahan hidup daripada pasien yang menerima dua obat lainnya (kematian dengan mAb). -114 atau REGN-EB3 adalah 6-11% dibandingkan dengan 24-33% kematian pada mereka yang menerima ZMapp atau remdesivir).

Pada wabah 2018 di Republik Demokratik Kongo, dua antivirus yang digunakan adalah remdesivir dan favipiravir penghambat RNA polimerase yang

bergantung pada RNA. Model matematika menunjukkan kemungkinan kemanjuran yang tinggi untuk kedua obat terhadap EVD jika diberikan dalam waktu 3-4 hari setelah infeksi, dan kemanjuran remdesivir secara teoritis 100% sedangkan favipiravir adalah 60%. Meskipun kedua agen efektif pada primata bukan manusia dan satu penelitian pada manusia menemukan favipiravir efektif pada pasien dengan viremia rendah hingga sedang, uji coba favipiravir yang lebih baru pada 99 peserta tidak menemukan perbedaan dalam kematian pada orang dengan viral load rendah atau tinggi dibandingkan dengan kontrol sejarah.

Selain pengobatan suportif dan terapi eksperimental, pasien biasanya menerima agen antimalaria empiris di daerah endemik dan antibiotik spektrum luas.

Prognosis

Anak-anak di bawah usia 5 tahun dan orang dewasa yang berusia di atas 40 tahun memiliki risiko kematian yang tinggi akibat EVD. Kehamilan merupakan faktor risiko manifestasi penyakit yang lebih parah dan kematian. Pada KLB 2014-2016, rata-rata kematian ibu adalah 86%.

Pasien dengan immunosupresi memiliki waktu inkubasi yang lebih pendek, perkembangan penyakit yang cepat, dan hasil yang buruk. Viral load awal yang lebih tinggi adalah prediktor yang kuat untuk kematian. Secara umum, perawatan medis yang buruk secara keseluruhan memberikan prognosis yang buruk. Di antara yang selamat, antibodi pelindung bertahan setidaknya selama 10 tahun.

Pencegahan

Pengurangan risiko harus fokus pada pencegahan penularan satwa liar ke manusia dan mengurangi penularan dari manusia ke manusia dengan pengawasan, deteksi dini dan isolasi kasus, pelacakan kontak, tindakan penahanan (desinfeksi, kebersihan, dan sanitasi), pencegahan droplet dan kontak yang ketat dalam pengaturan perawatan kesehatan, dan pengurangan penularan seksual pada korban Ebola. WHO merekomendasikan agar pria menghindari aktivitas seksual atau menggunakan pelindung penghalang selama hubungan seksual selama 12 bulan sejak timbulnya gejala

atau sampai hasil tes air mani mereka negatif dua kali untuk virus Ebola.

Ada dua vaksin Ebola yang digunakan dalam epidemi yang sedang berlangsung di Republik Demokratik Kongo. Vaksin rekombinan vesikuler stomatitis virus (rVSV) yang mengekspresikan glikoprotein Z ebolavirus (ZEBOV) ditemukan sangat efektif dalam pencegahan penyakit setelah 10 hari sejak menerima vaksin. Efek samping seperti demam, mialgia, menggigil, kelelahan, sakit kepala, dan oligoarthritis, berkembang pada sebagian besar orang yang menerima vaksin. rVSVZEBOV (dipasarkan sebagai Ervebo) menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam uji klinis fase III (sebagian besar peserta penelitian memiliki tingkat antibodi yang persisten pada 1 tahun; NCT02503202). Selain itu, telah diuji dalam uji klinis yang dilakukan di Guinea selama wabah Ebola 2014-16 di Afrika Barat dan ditemukan menawarkan perlindungan tingkat tinggi terhadap Ebola (kemanjuran 100%). rVSV-ZEBOV adalah satu-satunya kandidat vaksin Ebola yang sejauh ini mampu menunjukkan keefektifan klinis. Ini sedang digunakan dalam wabah yang sedang berlangsung di

Republik Demokratik Kongo (di mana lebih dari 250.000 orang telah divaksinasi pada 11 November 2019 termasuk wanita hamil dan anak kecil) dan telah disetujui oleh European Medicines Agency (EMA) pada November. 11, 2019 dan oleh FDA AS pada 19 Desember 2019.

Vaksin vektor virus adenovirus / vaksinia juga digunakan untuk wabah saat ini di Republik Demokratik Kongo; Persetujuan EMA untuk vaksin ini sedang menunggu keputusan. Vaksin vektor virus adenovirus / vaksinia sebenarnya adalah rangkaian dua dosis dari dua vaksin berbeda, Ad26.ZEBOV (replikasi-inkombinan rekombinan adenovirus 26 yang mengekspresikan ZEBOV [strain Mayinga] glikoprotein) dan MVABN-Filo (vaksin yang dimodifikasi tidak mereplikasi Ankara-Bavarian Vektor virus Nordik yang mengekspresikan glikoprotein virus ebola Zaire dan Sudan, virus Marburg, dan nukleoprotein virus Tai Forest), diberikan selang waktu sekitar 6 minggu (NCT03140774). Vaksin ini sedang diuji dalam uji klinis di Republik Demokratik Kongo dengan dosis yang telah menunjukkan tingkat perlindungan 100% dalam penelitian terhadap primata (bukan manusia) dan dapat ditoleransi dengan baik serta

bersifat imunogenik dalam uji coba fase I-II yang ekstensif. Namun demikian, kekhawatiran tetap tentang penerimaan publik dari vaksin dua dosis yang diteliti ketika vaksin satu dosis yang disetujui (rVSV-ZEBOV) sudah tersedia.

Ada 11 vaksin Ebola lainnya dalam berbagai tahap pemeriksaan klinis, termasuk nanopartikel glikoprotein virus Ebola rekombinan yang diformulasikan dengan bahan pembantu Matrix-M berbasis saponin.

Stratifikasi risiko mungkin berguna dalam memutuskan kapan dan kepada siapa akan diberikan profilaksis antiviral pasca pajanan. Pajanan berisiko tinggi didefinisikan sebagai luka tembus benda tajam dari perangkat bekas atau melalui sarung tangan atau pakaian yang terkontaminasi, kontak langsung dengan pasien yang terinfeksi (hidup atau sudah meninggal) atau cairan tubuh mereka dengan kulit yang rusak atau selaput lendir seperti mata, hidung, atau mulut. . Vaksin ZEBOV digunakan dalam pengaturan profilaksis pasca pajanan di antara petugas kesehatan dan terbukti efektif, tetapi buktinya terbatas pada rangkaian kasus. Kekebalan yang dimediasi oleh vaksin membutuhkan rata-rata 10 hari

untuk berkembang dan mungkin tidak cukup cepat dalam kasus tertentu untuk mencegah infeksi.

Studi saat ini berfokus pada isolasi antibodi monoklonal reaktif silang di seluruh spesies virus Ebola. Penggunaan preparat yang berbeda dari kombinasi antibodi monoklonal (ZMapp dan MIL-77E) sebagai profilaksis pasca pajanan selama wabah Afrika Barat gagal menunjukkan signifikansi statistik, dan kesimpulannya adalah bahwa manfaatnya sederhana, paling banter. Bentuk antibodi monoklonal yang lebih baru termasuk partikel mirip virus (VLP), glikoprotein yang dihapus musin, dan protein pengikat bispesifik (yang mengikat protein Ebola serta virus terkait seperti virus Sudan). Penggunaan agen antivirus dalam profilaksis pasca pajanan adalah alternatif lain yang, sampai saat ini, juga tidak menunjukkan manfaat harapan hidup yang jelas. Agen brincidofovir, misalnya, tidak dipelajari lebih lanjut karena ukuran sampel yang tidak memadai di Liberia.

Kapan Harus Dirawat

Individu yang tinggal di atau kembali dari negara dengan tingkat penularan Ebola yang tinggi harus dipantau selama 21 hari dan dirawat di fasilitas perawatan kesehatan ketika gejala yang memenuhi definisi kasus WHO dari kasus dugaan EVD berkembang, sesuai dengan protokol skrining yang ditetapkan oleh badan pembuat keputusan kesehatan pemerintah negara masing-masing.

Callaway E. ‘Make Ebola a thing of the past’: first vaccine against deadly virus approved. *Nature*. 2019 Nov;575(7783):425–6. [PMID: 31745354]

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Ebola reports. https://www.cdc.gov/mmwr/ebola_reports.html

Chertow DS. Understanding long-term effects of Ebola virus disease. *Nat Med*. 2019 May;25(5):714–5. [PMID: 31036880]

Fischer WA 2nd et al. Ebola virus disease: an update on post-exposure prophylaxis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jun;18(6):e183–92. [PMID:29153266]

Fries L. A randomized, blinded, dose-ranging trial of an Ebola virus glycoprotein (EBOV GP) nanoparticle vaccine with matrix-M™ adjuvant in healthy adults. *J Infect Dis*. 2019 Oct 11. [Epub ahead of print] [PMID: 31603201]

Ilunga Kalenga O et al. The ongoing Ebola epidemic in the Democratic Republic of Congo, 2018–2019. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):373–83. [PMID: 31141654]

Kuehn B. Early success in Ebola trial. JAMA. 2019 Oct 15;322(15):1441. [PMID: 31613352]
Shantha JG et al. An update on ocular complications of Ebola virus disease. Curr Opin Ophthalmol. 2017 Nov;28(6):600–6. [PMID: 28872492]
World Health Organization. Disease outbreak news: update. Ebola virus disease—Democratic Republic of the Congo. <https://www.who.int/csr/don/21-november-2019-ebola-drc/en/>

2. Demam Berdarah Lainnya

Kelompok penyakit yang beragam ini disebabkan oleh infeksi salah satu dari beberapa virus RNA untai tunggal (anggota famili Arenaviridae, Bunyaviridae, Filoviridae, dan Flaviviridae). Flavivirus, seperti patogen penyebab demam berdarah dan demam kuning, dan Filoviridae, penyebab EVD, dibahas dalam bagian terpisah.

Demam Lassa adalah penyakit terkait hewan pengerat yang disebabkan oleh Old-World *arenavirus*. Hewan pengerat mengeluarkan virus dalam urin dan kotorannya dan menularkan virus ke manusia baik melalui kontak langsung dengan bahan-bahan ini, menelan, atau menghirup partikel aerosol. Demam Lassa sebagian besar endemik di Afrika Barat, di mana 500.000 kasus dan 10.000 kematian terlihat setiap tahun. Angka

kematian kasus pada pasien rawat inap di Afrika Barat mencapai 50%. Arenavirus lainnya termasuk virus Junin (penyebab demam berdarah Argentina) dan virus Lujo. Virus Lujo pertama kali dideskripsikan pada tahun 2008 di Zambia di mana ia menyebabkan sekelompok kecil infeksi nosokomial.

Demam berdarah bunyavirus termasuk hantavirus (dibahas secara terpisah), **Crimean Congo hemorrhagic fever** (CCHF), demam Rift Valley, dan beberapa virus baru yang muncul seperti yang menyebabkan demam parah dengan sindrom trombositopenia (SFTS).

CCHF adalah penyakit yang ditularkan dari kutu dan ternak. Penularan dari manusia ke manusia dapat terjadi di lingkungan masyarakat atau rumah sakit melalui kontak dengan sekresi tubuh yang terinfeksi. Distribusi geografis tersebar luas dengan kasus yang dilaporkan dari Afrika, Asia, Timur Tengah, dan Eropa Timur, dengan peningkatan insiden baru-baru ini di kawasan Mediterania Timur. Tukang jagal dan pekerja rumah jagal di tenggara Iran berisiko tinggi terinfeksi patogen CCHF. Turki melaporkan wabah terbesar pada tahun 2002, dengan hampir 10.000 kasus yang tercatat.

Demam Rift Valley ditularkan dari hewan ternak, nyamuk yang terinfeksi, dan lalat. Sampai saat ini, tidak ada penularan dari manusia ke manusia. Faktor risiko terkena demam Rift Valley termasuk bekerja dengan jaringan hewan yang gagal; menyembelih, menguliti, atau melindungi hewan; dan minum susu yang tidak dipasteurisasi. Demam Rift Valley menyebabkan wabah di Afrika, Madagaskar, dan Semenanjung Arab.

Sebuah Bunyavirus baru diidentifikasi pada 2010 di Cina tengah dan timur laut dan dinamai berdasarkan gejalanya: demam parah dengan virus sindrom trombositopenia (*severe fever with thrombocytopenia syndrome* (SFTS)). SFTS ditularkan melalui gigitan kutu (famili Ixodidae, termasuk kutu *Haemaphysalis longicornis*, yang ditemukan di Asia serta di antara hewan [jarang manusia] di Amerika Serikat bagian timur). Ini juga dapat ditularkan antar manusia melalui kontak langsung dengan darah atau sekresi yang terinfeksi. Virus lain (virus Heartland), yang diidentifikasi di Amerika Serikat, mirip dengan virus SFTS. Penularan terjadi melalui centang Lone Star (*Amblyomma americanum*). Virus ini tampaknya makin diperkuat pada rusa dan

rakun. Di Amerika Serikat, kebanyakan kasus dilaporkan dari negara bagian barat tengah dan negara bagian selatan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Masa inkubasi bervariasi antar spesies, mulai dari 2 hingga 21 hari. Gejala klinis pada fase awal demam berdarah virus tidak dapat dibedakan dari penyakit virus lainnya. Karena kurangnya gejala spesifik pada presentasi klinisnya, demam berdarah virus merupakan penyebab penting untuk dipertimbangkan pada demam yang tidak diketahui asalnya pada anak-anak di daerah endemik. Fase akhir lebih spesifik dan ditandai dengan kegagalan organ, perubahan status mental, dan perdarahan. Eksantema dan lesi mukosa dapat ditemukan.

Pada stadium lanjut, edema signifikan, efusi pleura, dan lebih sedikit manifestasi hemoragik yang dibandingkan dengan EVD dapat berkembang pada pasien demam Lassa dan infeksi virus Lujo. Kehilangan pendengaran dalam berbagai derajat adalah komplikasi paling umum dari infeksi demam Lassa. Kematian pada

pasien hamil selama trimester ketiga dan kematian janin sangat tinggi.

CCHF memiliki manifestasi hemoragik yang lebih menonjol. Pasien memiliki mata merah, wajah memerah, tenggorokan merah, dan petechiae yang berkembang menjadi perdarahan hebat yang tidak terkendali. Sakit kepala parah sering terjadi pada CCHF dan berhubungan dengan tingkat keparahan kerusakan vaskular, vasodilatasi, dan pelepasan sitokin.

Penyakit demam Rift Valley dapat muncul dengan tiga sindrom berbeda: (1) penyakit mata; retinitis adalah komplikasi yang paling umum dan kehilangan penglihatan permanen terjadi pada 1–10% pasien; (2) meningoensefalitis terjadi pada kurang dari 1% kasus; pasien ini mengalami sakit kepala, koma, atau kejang 1–4 minggu setelah gejala awal dan mortalitas rendah tetapi morbiditas tinggi dengan defisit neurologis yang dapat menjadi parah; dan (3) demam berdarah; pasien datang 2–4 hari setelah sakit dan menunjukkan bukti kerusakan hati yang parah dan kemudian terjadi perdarahan; keadaan hemoragik terjadi pada kurang dari 1% pasien, tetapi rasio kasus fatalitas pasien tersebut mencapai sekitar 50%.

B. Temuan Laboratorium

Gambaran laboratorium biasanya meliputi trombositopenia, leukopenia (walaupun dengan leukositosis demam Lassa dicatat), anemia, peningkatan tes biokimia hati, dan kelainan yang konsisten dengan koagulasi intravaskular diseminata.

Perhatian khusus harus diberikan untuk menangani spesimen klinis dari kasus yang dicurigai. Personel laboratorium harus diperingatkan tentang kecurigaan diagnostik, dan CDC harus dihubungi untuk mendapatkan panduan. Diagnosis dapat dibuat dengan deteksi antigen (dengan ELISA), kultur virus ("standar emas" untuk diagnosis virus Lassa), PCR, atau demonstrasi peningkatan titer antibodi empat kali lipat. CCHF paling baik didiagnosis dengan serologi IgM, meskipun IgG ELISA atau imunofluoresensi dan RT-PCR kuantitatif hampir sama efektifnya. Isolasi virus dalam kultur membutuhkan laboratorium tingkat keamanan hayati 4. Tes serologis disertai dengan tes awal negatif palsu dan positif palsu akhir.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding untuk demam berdarah termasuk meningococemia atau septicemias lainnya, demam berbintik Rocky Mountain, demam berdarah, demam tifoid, dan malaria. Diagnosis banding SFTS meliputi anaplasmosis, demam berdarah dengan sindrom ginjal, atau leptospirosis. Kemungkinan terkena demam berdarah di kalangan wisatawan rendah.

Perawatan & Pencegahan

Pasien harus ditempatkan di kamar pribadi dengan kontak standar dan kewaspadaan tetesan. Tindakan pencegahan penghalang untuk mencegah kontaminasi kulit atau selaput lendir juga harus diterapkan oleh personel perawatan. Kewaspadaan yang ditularkan melalui udara harus dipertimbangkan pada pasien dengan keterlibatan paru yang signifikan atau menjalani prosedur yang merangsang batuk.

Perawatan suportif adalah terapi utama. Tidak ada obat antivirus yang disetujui, tetapi ribavirin terbukti efektif secara in vitro dan in vivo melawan virus tertentu (virus Lassa, CCHF, dan patogen demam Rift Valley).

Diagnosis dan penatalaksanaan dini dapat menurunkan mortalitas.

Profilaksis pasca pajanan dengan ribavirin dalam penatalaksanaan CCHF tampaknya efektif; Namun, sedikit data yang ada untuk mendukung kemanjurannya untuk demam Lassa dan arenavirus lainnya. Agen antitrypanosomal suramin mungkin efektif melawan virus demam Rift Valley. Sorafenib, penghambat tirosin kinase yang disetujui untuk pengobatan sel ginjal dan karsinoma hepatoseluler, memiliki aktivitas antivirus terhadap virus demam Rift Valley. Kombinasi antibodi monoklonal yang bereaksi silang dengan glikoprotein virus Lassa telah diuji pada kera dengan hasil yang menjanjikan.

Vaksin yang tidak aktif tersedia untuk demam Rift Valley tetapi tidak dilisensikan dan tidak tersedia secara komersial. Tidak ada vaksin yang disetujui untuk virus lain yang menyebabkan demam berdarah virus. Beberapa vaksin telah dikembangkan untuk virus Lassa tetapi hanya satu yang telah memasuki uji klinis. Vaksin satu dosis untuk virus Lassa yang terdiri dari vektor campak yang secara bersamaan mengekspresikan glikoprotein dan nukleoprotein LASV berhasil diuji pada monyet dan

sedang menjalani evaluasi klinis lebih lanjut (NCT04055454).

Metode utama untuk mencegah demam Lembah Rift adalah vaksinasi ternak yang rentan sebelum terjadi wabah. Beberapa vaksin telah dikembangkan untuk pengendalian demam Rift Valley pada ternak, tetapi hanya satu, vaksin Smithburn (virus hidup yang dilemahkan), diproduksi secara komersial dan digunakan di Afrika Timur. Vaksin yang tidak aktif telah dikembangkan untuk manusia tetapi tidak dilisensikan atau tidak tersedia secara komersial.

Kapan Harus Dirawat

- Orang dengan gejala demam berdarah dan yang mungkin berada di daerah endemik harus diisolasi untuk diagnosis dan pengobatan simptomatik.
- Isolasi sangat penting karena penyakit yang disebabkan oleh beberapa agen ini, seperti virus Lassa, sangat mudah menular ke petugas kesehatan.

Ergönül Ö. Systematic review and meta-analysis of postexposure prophylaxis for Crimean-Congo

- Hemorrhagic fever virus among healthcare workers. *Emerg Infect Dis.* 2018 Sep;24(9):1642–8. [PMID: 30124196]
- Fill MA et al. Novel clinical and pathologic findings in a Heartland virus-associated death. *Clin Infect Dis.* 2017 Feb 15;64(4):510–2. [PMID: 27927857]
- Mateo M et al. Vaccines inducing immunity to Lassa virus glycoprotein and nucleoprotein protect macaques after a single shot. *Sci Transl Med.* 2019 Oct 2;11(512):eaaw3163. [PMID: 31578242]
- Qi R et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome can masquerade as hemorrhagic fever with renal syndrome. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Mar 29;13(3):e0007308. [PMID: 30925154]
- Silvas JA et al. The emergence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Oct; 97(4):992–6. [PMID: 28820686]
- Smith DR et al. Attenuation and efficacy of live-attenuated Rift Valley fever virus vaccine candidates in non-human primates. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 May 9;12(5):e0006474. [PMID: 29742102]
- Zakham F et al. Viral haemorrhagic fevers in the Middle East. *Rev Sci Tech.* 2019 May;38(1):185–8. [PMID: 31564731]

3. Demam Berdarah Dengue

ESSENSIAL

- Masa inkubasi 7-10 hari.
- Tiba-tiba demam tinggi, menggigil, mialgia dan artralgia berat, sakit kepala, dan nyeri retroorbital.

-
- Dengue parah ditentukan oleh adanya kebocoran plasma, perdarahan, atau keterlibatan organ.
 - Tanda-tanda perdarahan seperti ekimosis, perdarahan gastrointestinal, dan epistaksis muncul kemudian pada penyakit ini.
-

Pertimbangan Umum

Virus dengue termasuk dalam genus *Flavivirus* dan memiliki empat serotipe berbeda yang dapat menyebabkan infeksi. Infeksi dengan satu serotipe tidak memberikan kekebalan terhadap serotipe lainnya. Demam berdarah ditularkan terutama dari manusia ke manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes*. Penularan terkait perawatan kesehatan (pajanan jarum atau mukokutan) dan penularan vertikal jarang terjadi. Penularan melalui transplantasi sumsum tulang dan transplantasi organ padat juga diketahui terjadi. WHO melaporkan bahwa demam berdarah saat ini mewabah di 128 negara, sebagian besar di daerah tropis dan subtropis dengan 3,9 miliar orang berisiko terinfeksi. Diperkirakan 390 juta kasus demam berdarah terjadi setiap tahun (dengan 96 juta manifestasi penyakit klinis termasuk setidaknya 500.000 dengan

penyakit parah dan hingga 25.000 kematian). Lonjakan kasus tersebut terkait dengan faktor iklim, perjalanan, dan urbanisasi. Jadi, bersama dengan malaria, demam berdarah adalah salah satu dari dua penyakit yang ditularkan melalui vektor pada manusia. Demam berdarah juga merupakan penyebab keseluruhan kedua dari penyakit demam (setelah malaria dan tidak termasuk infeksi virus saluran pernapasan atas yang umum) pada pelancong yang kembali dari negara berkembang.

Kasus DBD terbanyak terjadi di Asia (75% kasus) dan Amerika Latin Bangladesh saat ini sedang mengalami KLB DBD yang parah. Hingga 30 November 2019, terdapat 100.107 kasus termasuk 129 kematian yang sebagian besar disebabkan oleh serotipe 3.

Ada beberapa faktor yang berkontribusi terhadap KLB intermiten di wilayah ini, antara lain musim dalam setahun saat curah hujan optimal untuk perkembangbiakan nyamuk, adanya populasi besar yang sebelumnya tidak memiliki kekebalan terhadap serotipe tertentu, dan seringnya kontak antara manusia dengan vektornya.

Di Amerika Serikat, meskipun demam berdarah endemik di Meksiko Utara dan nyamuk *Aedes* umum di negara bagian selatan, wabah jarang terjadi. Sebagian besar kasus terjadi di pelancong, imigran, atau penduduk wilayah AS yang endemik virus dengue. Puerto Rico mengalami wabah besar secara berkala, seperti yang terjadi di Hawaii pada 2015 dan 2016.

Masa inkubasi biasanya 7-10 hari. Ketika virus masuk ke populasi yang rentan, biasanya oleh pelancong virus dari negara endemik, tingkat serangan epidemi berkisar dari 50% hingga 70%.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Riwayat perjalanan ke daerah endemik dengue dalam waktu 14 hari sejak timbulnya gejala sangat membantu dalam menegakkan diagnosis. Kebanyakan pasien yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala. Hanya 20% yang mengalami gejala mulai dari penyakit ringan (demam berdarah) hingga demam berdarah parah hingga syok yang fatal (sindrom syok dengue). Klasifikasi demam berdarah WHO 2009 adalah sebagai berikut: demam

berdarah tanpa tanda bahaya; demam berdarah dengan tanda bahaya; dan demam berdarah parah.

Setelah masa inkubasi, fase demam dimulai secara tiba-tiba dengan gejala nonspesifik, demam tinggi, menggigil, kemerahan pada wajah, malaise, nyeri mata retroorbital, nyeri tubuh menyeluruh, dan artralgia. Beberapa pasien mungkin mengalami ruam makulopapular, sakit tenggorokan, dan injeksi konjungtiva. Tidak semua pasien mengalami semua gejala atau demam. Manifestasi hemoragik ringan dapat dilihat. Sebagian besar pasien akan pulih, dan demam biasanya hilang pada hari ke-8.

Sebagian pasien, terutama mereka dengan diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol secara optimal, dapat berkembang menjadi demam berdarah berat, yang ditentukan dengan adanya kebocoran plasma, perdarahan, atau keterlibatan organ. Penurunan hematokrit mungkin merupakan tanda paling awal dan indikator tingkat keparahan kebocoran plasma. Efusi pleura dan asites dapat berkembang dan dapat dideteksi dengan radiografi dada dekubitus lateral atau USG sebelum deteksi klinis. Peningkatan ukuran hati, muntah terus-menerus, dan sakit

abdomen yang parah merupakan indikasi kebocoran plasma. Muncul tanda-tanda perdarahan seperti ekimosis, perdarahan gastrointestinal, dan epistaksis. Dapat terjadi keterlibatan organ yang parah, seperti hepatitis, ensefalitis, dan miokarditis.

Syok berkembang pada pasien ketika volume kritis plasma hilang melalui kebocoran. Penurunan tingkat kesadaran, hipotermia, hipoperfusi yang mengakibatkan asidosis metabolik, kerusakan organ progresif, dan koagulasi intravaskular diseminata yang menyebabkan perdarahan hebat harus meningkatkan perhatian terhadap syok. Cedera ginjal akut pada DBD sebagian besar terjadi dengan sindrom syok dan menunjukkan angka kematian yang tinggi.

B. Temuan Laboratorium

Leukopenia merupakan karakteristik, dan peningkatan transaminase sering ditemukan pada demam berdarah. Trombositopenia, fibrinolisis, dan hemokonsentrasi lebih sering terjadi pada bentuk penyakit hemoragik. Pada bentuk penyakit lain, terutama pada anak-anak, anemia

lebih sering terjadi. Laju sedimentasi eritrosit (LED) seringkali normal dalam banyak kasus.

Sifat nonspesifik dari penyakit ini memerlukan verifikasi laboratorium untuk diagnosis, biasanya dengan IgM dan IgG ELISA setelah fase demam. Virus dipulihkan dari darah dengan PCR atau deteksi protein virus spesifik NS1 dengan ELISA selama beberapa hari pertama infeksi. Imunohistokimia untuk deteksi antigen dalam sampel jaringan dan noda darah kering juga dapat digunakan. Trombositopenia dan kerapuhan pembuluh darah dalam pengaturan jarak jauh dapat dinilai dengan tes manset tourniquet.

Diagnosis Banding

Sulit untuk membedakan antara demam berdarah dan penyebab penyakit demam lainnya di daerah endemis. Demam akibat dengue lebih sering dikaitkan dengan neutropenia dan trombositopenia serta dengan mialgia, artralgia / artritis, dan kelesuan pada orang dewasa. Chikungunya lebih cenderung mengembangkan artritis kronis. Ensefalitida arboviral memerlukan informasi epidemiologi tambahan dan data serologis untuk

membuat diagnosis. Influenza dan malaria mudah disalahartikan pada awal penyakit, meskipun rinitis dan rasa tidak enak badan seharusnya membantu membedakan influenza, dan siklus demam serta adanya splenomegali seharusnya menunjukkan adanya malaria.

Komplikasi

Komplikasi biasa termasuk pneumonia, kegagalan sumsum tulang, hepatitis, iritis, perdarahan retinal dan makulopati, orkitis, dan ooforitis. Komplikasi neurologis (seperti ensefalitis, sindrom Guillain-Barré, neuropati frenikus, hematoma subdural, vaskulitis serebral, dan mielitis transversal) lebih jarang. Ensefalomielitis akut disebarluaskan telah dikaitkan dengan infeksi dan vaksin dengue hidup. Superinfeksi bakteri dapat terjadi. Komplikasi oral termasuk gingivitis akut, perdarahan palatal, plak lidah, xerostomia, dan jarang osteonekrosis rahang.

Infeksi pada ibu menimbulkan risiko perdarahan pada ibu dan bayi jika infeksi terjadi dalam waktu dekat. Dengue berat merupakan faktor risiko komplikasi kebidanan, sesar, gawat janin, dan morbiditas ibu.

Tatalaksana

Tidak ada pilihan terapeutik khusus untuk manajemen klinis demam berdarah selain perawatan suportif. Perawatan memerlukan penggunaan penggantian volume, produk darah, dan vasopresor yang tepat. Asetaminofen direkomendasikan untuk pengobatan analgesik dan antipiretik. Penggunaan NSAID harus diminimalkan dan sebaiknya dihindari untuk mengurangi risiko gastritis dan perdarahan, terutama pada pasien dengan predileksi perdarahan atau bila ada kelainan pada trombosit, fungsi hati, atau faktor pembekuan.

Jumlah trombosit tidak berguna dalam memprediksi perdarahan yang signifikan secara klinis. Transfusi trombosit dapat dipertimbangkan untuk trombositopenia berat (kurang dari 10.000 / mcL) atau bila ada bukti perdarahan. Namun, manfaat dengan tidak adanya perdarahan mungkin tidak diamati, dan bahaya dapat disebabkan oleh penundaan pemulihan hitungan. Pemantauan tanda-tanda vital dan volume darah dapat membantu dalam mengantisipasi komplikasi demam berdarah dengue atau sindrom syok.

Obat-obatan yang digunakan kembali, seperti chloroquine, statin, dan balapiravir, sedang dieksplorasi untuk pengobatan demam berdarah, meskipun tidak ada yang menunjukkan manfaat terapeutik yang jelas. Penelitian baru berfokus pada antibodi monoklonal sebagai pilihan terapeutik serta obat-obatan termasuk agen peptida yang menargetkan protein struktural dan nonstruktural dari virus dengue yang penting untuk replikasinya.

Prognosis

Meskipun kematian terjadi karena penyakit yang parah, perkiraan kematian (2,5% dari kasus yang parah) tampaknya berkurang, kemungkinan karena pengenalan penyakit yang lebih baik dan ketersediaan perawatan pendukung yang lebih luas. Penyebab kematian termasuk demam berdarah (terlihat dengan penyakit berulang) dan kadang-kadang hepatitis fulminan. Trombositopenia dan hepatitis akut merupakan prediktor dari demam berdarah berat dan mortalitas yang lebih tinggi. Cedera ginjal akut pada sindrom syok dengue menandakan prognosis yang buruk. Secara umum, bentuk penyakit yang lebih parah

(demam berdarah dan syok) lebih sering terjadi di Asia daripada di Amerika. Komorbiditas penyakit kardiovaskular, diabetes, stroke, penyakit paru, penyakit ginjal, dan usia lanjut berhubungan dengan demam berdarah yang lebih parah.

Pencegahan

Tindakan pencegahan harus diupayakan, seperti pengendalian nyamuk dengan penyaring dan pengusir serangga termasuk insektisida tahan lama, terutama selama paparan pagi dan sore hari. Skrining transfusi darah untuk demam berdarah penting, terutama di daerah endemik.

Dengvaxia (CYD-TDV), vaksin demam berdarah tetravalen, rekombinan, hidup, dilemahkan, telah disetujui FDA untuk digunakan pada anak-anak berusia 9-16 tahun dengan riwayat infeksi dengue sebelumnya dan yang tinggal di daerah endemik. Vaksin ini pertama kali dilisensikan pada tahun 2015 dan sekarang disetujui di lebih dari 20 negara. Percobaan yang mengevaluasi kemanjuran vaksin ini melaporkan kemanjuran 56% secara keseluruhan; namun, efikasi lebih rendah pada

kelompok usia yang lebih muda, individu yang seronegatif pada saat vaksinasi, dan mereka yang terinfeksi dengue serotipe 2. Vaksin ini diberikan dalam seri 0-, 6-, dan 12 bulan. Efek samping yang serius tidak lebih umum daripada pada penerima plasebo. Vaksinasi diindikasikan untuk mereka yang berusia antara 9 dan 45 tahun. Namun, Dengvaxia meningkatkan risiko demam berdarah parah pada mereka yang mengalami infeksi dengue alami pertama setelah vaksinasi (mereka yang seronegatif pada saat vaksinasi). Oleh karena itu, WHO merekomendasikan untuk membatasi vaksin bagi mereka yang pernah mengalami setidaknya satu infeksi dengue sebelum vaksinasi dan, bagi negara-negara yang mempertimbangkan untuk menggunakan Dengvaxia sebagai bagian dari program pengendalian demam berdarah mereka, merekomendasikan skrining pra-vaksinasi menggunakan serologi dengue. Wanita hamil dan orang yang mengalami immunosupresi sebaiknya tidak divaksinasi. Vaksin demam berdarah tetravalen lainnya, dua dosis TAK-003, saat ini sedang dalam uji klinis fase 3 dan telah menunjukkan hasil yang menjanjikan (kemanjuran 80,2%; NCT02747927).

Sejak 2011, para peneliti telah menyuntikkan bakteri yang menghalangi kemampuan nyamuk untuk menularkan virus (seperti demam berdarah dan *Wolbachia pipientis*) ke dalam telur nyamuk *Aedes aegypti*. Di beberapa wilayah studi, sebanyak 76% penurunan angka demam berdarah telah diamati.

Biswall S et al; TIDES Study Group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):2009–19. [PMID: 31693803]

Lee IK et al. Diabetic patients suffering dengue are at risk for development of dengue shock syndrome/severe dengue: emphasizing the impacts of coexisting comorbidity(ies) and glycemic control on dengue severity. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Feb;53(1):69–78. [PMID: 30146413]

Mamun MA et al. The dengue epidemic in Bangladesh: risk factors and actionable items. *Lancet.* 2019 Dec 14;394(10215):2149–50. [PMID: 31839186]

Rosso S et al. Dengue virus infection in solid organ transplant recipients: a case series and literature review. *Am J Trop Med Hyg.* 2019 Dec;101(6):1226–31. [PMID: 31628736]

Sridhar S et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med.* 2018 Jul 26;379(4):327–40. [PMID: 29897841]

Wilder-Smith A et al. Misguided approach to dengue vaccine risk. *Science*. 2019 Nov 29;366(6469):1082–3. [PMID: 31780549]

World Health Organization. Dengue and severe dengue. 2019 Dec 3. <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/dengue-and-severedengue>

World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018—Recommendations. *Vaccine*. 2019 Aug 14;37(35):4848–9. [PMID: 30424888]

4. Hantavirus

ESSENSIAL

Disseminasikan oleh hewan pengerat dan menyebabkan dua sindrom klinis.

- Demam berdarah dengan sindrom ginjal (HFRS): penyakit ringan sampai berat.
- Hantavirus pulmonary syndrome (HPS): angka kematian 40%.

Pertimbangan Umum

Hantavirus adalah RNA bunyavirus yang secara alami berada pada hewan pengerat, moles, dan tikus. Infeksi hantavirus pada manusia dapat menyebabkan beberapa sindrom penyakit. HFRS terutama disebabkan oleh virus Dobrava-Belgrade, virus Puumala, virus Seoul, dan virus Hantaan di Asia dan Eropa. Virus ini disebut hantavirus

Dunia Lama. Nephropathia epidemica adalah bentuk HFRS yang lebih ringan. Virus Puumala adalah patogen yang paling umum dan terdapat di seluruh Eropa. HPS, juga dikenal sebagai sindrom kardiopulmoner hantavirus, disebabkan terutama oleh virus Sin Nombre dan virus Andes, Hantaviruses Dunia Baru di Amerika. Meskipun mereka memiliki banyak gambaran klinis, strain tertentu tidak terkait dengan sindrom tertentu dan terlihat tumpang tindih di antara sindrom-sindrom tersebut. Reservoir utama termasuk tikus lapangan untuk HFRS virus Hantaan, tikus bank untuk virus Puumala, dan tikus rusa untuk SNV HPS.

Aerosol dari urin dan kotoran hewan pengerat yang terkontaminasi virus dianggap sebagai media utama penularan ke manusia. Penularan dari orang ke orang hanya diamati dengan virus Andes. Pekerjaan adalah faktor risiko utama penularan semua hantavirus: penjerat hewan, pekerja kehutanan, personel laboratorium, petani, dan personel militer berada pada risiko tertinggi. Perubahan iklim tampaknya mempengaruhi kejadian infeksi hantavirus terutama melalui efek pada ekologi reservoir.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kebocoran vaskular adalah ciri khas penyakit untuk kedua sindrom, dengan ginjal menjadi target utama dengan varian yang terkait dengan HFRS dan paru-paru dengan varian yang terkait dengan HPS.

1. HFRS — HFRS bermanifestasi sebagai penyakit ringan, sedang, atau berat tergantung pada regangan penyebabnya. Masa inkubasi 2 hingga 3 minggu diikuti dengan perjalanan klinis yang berlarut-larut, biasanya terdiri dari lima fase berbeda: periode demam, hipotensi, oliguria, diuresis, dan fase pemulihan. Berbagai derajat keterlibatan ginjal biasanya terlihat. Infeksi virus puumala sering disebut dengan nephropathia epidemica. Komponen gagal ginjal tampaknya berkorelasi dengan kadar resistin adipokin plasma, yang dapat diinternalisasi atau difus (sebagai sindrom kebocoran kapiler) dan sering membingungkan dengan komplikasi koagulasi intravaskular diseminata. Fenomena tromboemboli juga merupakan komplikasi yang dikenali. Limfohistiositosis

hemofagositik sekunder dapat dilihat dengan HFRS. Edema paru biasanya tidak terlihat tetapi bila ada biasanya terjadi pada tahap akhir penyakit (fase oligurik dan diuretik). Ensefalitis dan keterlibatan hipofisis jarang ditemukan pada infeksi hantavirus, meskipun beberapa kasus dilaporkan dengan infeksi virus Puumala. Pasien mungkin mengalami hematuria persisten, proteinuria, atau hipertensi hingga 35 bulan setelah infeksi. Merokok tampaknya memperburuk viremia dengan infeksi virus Puumala, dan bradikardia juga bisa menonjol.

2. HPS — Perjalanan klinis HPS dibagi menjadi demam prodromal, stadium kardiopulmoner, fase oliguria dan diuretik, diikuti dengan penyembuhan. Masa inkubasi 14 sampai 17 hari diikuti oleh fase prodromal, biasanya berlangsung selama 3-6 hari, yang berhubungan dengan mialgia; rasa tidak enak; sakit abdomen disertai mual, muntah, dan diare; sakit kepala; panas dingin; dan demam yang tiba-tiba. Fase kardiopulmoner berikutnya ditandai dengan onset akut dari edema paru. Pada tahap ini, batuk umumnya hadir, nyeri abdomen dan gejala seperti di atas dapat mendominasi presentasi klinis, dan pada kasus yang

parah, depresi miokard yang signifikan terjadi. Cedera ginjal akut dan miositis dapat terjadi. Gejala sisa termasuk gangguan neuropsikologis pada beberapa penderita HPS.

B. Temuan Laboratorium

Gambaran laboratorium meliputi hemokonsentrasi dan peningkatan dehidrogenase laktat, laktat serum, dan enzim hepatoseluler. Trombositopenia dan leukositosis dini (setinggi 90.000 sel / mcL dalam HPS) ditemui pada HFRS dan HPS. Dalam HPS, imunoblas (limfosit teraktivasi dengan fitur plasmacytoid) dapat ditemui di darah, paru-paru, ginjal, sumsum tulang, hati, dan limpa.

Tes fluoresen indirek dan enzim immunoassay tersedia untuk mendeteksi IgM spesifik atau antibodi spesifik virus IgG aviditas rendah. Tersedia RT-PCR kuantitatif; namun, viremia infeksi hantavirus manusia bersifat jangka pendek, dan oleh karena itu, viral load tidak dapat langsung dideteksi dalam darah atau urin pasien kecuali untuk viremia awal varian Andes yang lebih mudah dideteksi.

Tes netralisasi *plaque reduction* tetap menjadi tes serologi standar baku emas dan membedakan antara

spesies hantavirus yang berbeda, meskipun ada reaksi silang antara virus Dunia Lama dan Baru. Tes ini perlu dilakukan di laboratorium dengan biosafety yang sesuai (level 3).

Diagnosis Banding

Diagnosis banding sindrom demam akut yang terlihat dengan HFRS atau HPS dini termasuk scrub typhus, leptospirosis, dan dengue. HPS memerlukan diferensiasi dari infeksi saluran pernapasan lain yang disebabkan oleh patogen seperti *Legionella*, *Chlamydia*, dan *Mycoplasma*. Infeksi Coxsackievirus juga harus dipertimbangkan sebagai diagnosis banding.

Tatalaksana

Tatalaksana terutama bersifat suportif. Dukungan kardiorespirasi dengan vasopressor sering dibutuhkan; oksigenasi membran ekstrakorporeal mungkin diperlukan pada kasus HPS yang parah. Ribavirin intravena digunakan dalam HFRS (virus Hantaan) dengan beberapa keberhasilan dalam mengurangi keparahan cedera ginjal. Efektivitasnya dalam HPS, bagaimanapun, tidak

ditetapkan. Peran reseptor masuk protocadherein-1 di HPS adalah titik baru untuk perkembangan penyelidikan dan pengendalian penyakit ini kedepannya.

Pencegahan

Karena penularan diduga terjadi dengan menghirup limbah hewan pengerat, pencegahan ditujukan untuk pemberantasan hewan pengerat di dalam rumah dan menghindari paparan kotoran hewan pengerat, termasuk fasilitas pelayanan kehutanan. Perubahan iklim seringkali membutuhkan perhatian khusus pada populasi hewan pengerat di taman. Vaksin inaktif digunakan di beberapa negara Asia di mana pasien berisiko terkena HFRS.

Prognosis

Hasilnya sangat bervariasi tergantung pada tingkat keparahan penyakit. HPS adalah penyakit yang lebih parah daripada HFRS, dengan angka kematian sekitar 40%. Pada infeksi virus Sin Nombre, peningkatan titer IgG yang terus-menerus berkorelasi dengan hasil yang baik.

- de St Maurice A et al. Exposure characteristics of hantavirus pulmonary syndrome patients, United States, 1993–2015. *Emerg Infect Dis.* 2017 May;23(5):733–9. [PMID: 28418312]
- Noh JY et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Infect Chemother.* 2019 Dec;51(4):405–13. [PMID: 31668027]
- Tian H et al. The ecological dynamics of hantavirus diseases: from environmental variability to disease prevention largely based on data from China. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Feb 21;13(2):e0006901. [PMID: 30789905]

5. Demam Kuning (Yellow Fever)

ESSENSIAL

- Paparan daerah endemik: Amerika Selatan dan Afrika tropis dan subtropis.
- Tiba-tiba muncul sakit kepala parah, nyeri di kaki, dan takikardia.
- Remisi singkat (1 hari), diikuti bradikardia, hipotensi, ikterus, kecenderungan hemoragik.
- Albuminuria, leukopenia, bilirubinemia.

Pertimbangan Umum

Demam kuning adalah infeksi flavivirus zoonosis yang ditularkan oleh gigitan nyamuk *Aedes*. Ada tiga jenis siklus penularan: sylvatic (atau hutan; manusia yang bekerja atau bepergian di hutan digigit oleh nyamuk yang

terinfeksi), intermediate (jenis wabah yang paling umum di Afrika; nyamuk menginfeksi kedua monyet dan manusia yang menyebabkan wabah di desa terpisah), dan perkotaan (terlihat dalam epidemi besar; nyamuk yang terinfeksi menularkan virus dari orang ke orang). Temperatur yang meningkat dan curah hujan yang meningkat merupakan penentu utama penularan.

Demam kuning terjadi di 47 negara endemik di Afrika serta di Amerika Tengah dan Selatan. Sekitar 90% kasus yang dilaporkan setiap tahun terjadi di sub-Sahara Afrika. Orang dewasa dan anak-anak sama-sama rentan, meskipun tingkat serangan paling tinggi di antara pria dewasa karena kebiasaan kerja mereka. Data pemodelan dari Afrika pada tahun 2013 memperkirakan jumlah kasus tahunan adalah 84.000 hingga 170.000 kasus tahunan dengan 29.000 hingga 60.000 kematian. Jumlah vaksin yang rentan di seluruh dunia diperkirakan antara 394 juta dan 473 juta.

Dekade ini telah menunjukkan adanya kebangkitan munculnya demam kuning, kemungkinan karena cakupan vaksinasi yang kurang optimal bersama dengan penurunan kekebalan tingkat populasi. Nigeria

melaporkan wabah demam kuning pada 2019; antara 29 Agustus dan 22 September, 231 kasus yang dicurigai dilaporkan, termasuk 24 kasus yang dikonfirmasi (ada 6 kematian). Telah terjadi wabah demam kuning di Brasil sejak 2016. Antara Januari 2016 dan Juni 2018, 2.153 kasus dilaporkan, termasuk 744 kematian.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kebanyakan orang tidak memiliki penyakit atau hanya penyakit ringan. Masa inkubasi adalah 3-6 hari pada orang yang mengalami gejala.

1. Bentuk ringan — Gejala berupa malaise, sakit kepala, demam, nyeri retroorbital, mual, muntah, dan fotofobia. Bradikardia relatif (peningkatan denyut jantung kurang dari 10 denyut / menit untuk peningkatan suhu 1°C), injeksi konjungtiva, dan kemerahan pada wajah mungkin ada.

2. Bentuk parah — Penyakit parah berkembang pada sekitar 15%. Gejala awal mirip dengan bentuk ringan,

tetapi remisi demam singkat yang berlangsung beberapa jam hingga beberapa hari diikuti oleh "periode keracunan" yang dimanifestasikan oleh demam dan bradikardia relatif (tanda Faget), hipotensi, ikterus, perdarahan (gastrointestinal, nasal, oral).), dan delirium yang dapat berkembang menjadi koma.

B. Temuan Laboratorium

Leukopenia, peningkatan enzim hati, dan bilirubin dapat terjadi. Proteinuria hadir dan biasanya menghilang sepenuhnya dengan pemulihan. Diskrasia perdarahan dengan peningkatan protrombin dan waktu tromboplastin parsial, penurunan jumlah trombosit, dan adanya produk pemecahan fibrin, juga dapat terjadi.

Pada tahap awal penyakit (hingga 10 hari), diagnosis dipastikan jika RNA virus demam kuning terdeteksi oleh RT-PCR dalam darah dari seseorang yang tidak memiliki riwayat vaksinasi demam kuning baru-baru ini. Determinan PCR dapat membedakan antara virus tipe liar dan strain yang terkait dengan vaksin.

Pada tahap selanjutnya, diagnosis serologis dapat dilakukan dengan menggunakan ELISA untuk mengukur

IgM 3 hari setelah timbulnya gejala; namun, vaksin demam kuning dan flavivirus lainnya, termasuk virus dengue, West Nile, dan Zika, dapat memberikan hasil tes ELISA positif palsu. Dengan demikian, keberadaan antibodi IgM spesifik virus demam kuning dan panel ELISA negatif untuk flavivirus lain yang relevan mengkonfirmasi diagnosis. Jika ELISA positif untuk flavivirus lain, uji netralisasi pengurangan plak yang lebih spesifik harus dilakukan di laboratorium rujukan, yang mengukur titer antibodi penetral dalam serum terhadap virus yang menginfeksi.

Diagnosis Banding

Mungkin sulit untuk membedakan demam kuning dari hepatitis virus lainnya, malaria, leptospirosis, demam yang ditularkan oleh kutu, demam berdarah, dan demam berdarah lainnya berdasarkan bukti klinis saja. Albuminuria adalah ciri konstan pada pasien demam kuning, dan kehadirannya membantu membedakan demam kuning dari hepatitis virus lainnya. Konfirmasi serologis seringkali diperlukan.

Tatalaksana

Tidak ada terapi antivirus khusus yang tersedia. Pengobatan diarahkan untuk meredakan gejala dan penanganan komplikasi. Uji klinis sofosbuvir untuk pengobatan demam kuning sedang dilakukan di Brasil.

Prognosis

Angka kematian dari bentuk parah adalah 20-50%, dengan kematian paling sering terjadi antara hari keenam dan kesepuluh. Pemulihan berkepanjangan, termasuk astenia selama 1-2 minggu. Infeksi memberikan kekebalan seumur hidup bagi mereka yang sembuh.

Pencegahan

Vaksin demam kuning, yang berasal dari strain 17D hidup yang dilemahkan (dengan substrain 17D-204 dan 17DD serupa dalam kemanjuran dan efek sampingnya) dan saat ini diberikan sebagai dosis tunggal seumur hidup, adalah cara paling efektif untuk mencegah dan mengendalikan penyakit. . Vaksin dosis tunggal di masa lalu dianggap memberikan kekebalan seumur hidup. Sementara dosis booster 10 tahun tidak lagi direkomendasikan untuk

kebanyakan orang, seropositif yang menetap pada 8 tahun pasca vaksinasi hanya 85% (dan di bawah 60% pada anak-anak yang divaksinasi pada usia 9-12 bulan). Oleh karena itu, kelompok berisiko dengan kekebalan yang menurun dan kemungkinan paparan yang tinggi dapat mempertimbangkan untuk menerima dosis kedua vaksin setelah 10 tahun (kelompok ini terdaftar di <https://www.cdc.gov/yellowfever/healthcareproviders/vaccineinfo.html>) .

Vaksin demam kuning direkomendasikan untuk diberikan pada orang yang berusia di atas 9 bulan yang bepergian ke atau tinggal di daerah yang berisiko tertular virus demam kuning. Vaksin ini tidak boleh diberikan kepada anak di bawah 6 bulan karena risiko lebih tinggi terkena ensefalitis terkait dengan vaksin. WHO merekomendasikan bahwa semua negara endemik harus memasukkan vaksin demam kuning dalam program imunisasi nasional mereka.

Vaksin dikontraindikasikan diberikan pada orang-orang dengan alergi telur yang parah atau yang imunokompromais parah, termasuk pasien dengan imunodefisiensi primer, infeksi HIV dengan jumlah CD4

di bawah 200 / mL, gangguan timus dengan fungsi kekebalan yang abnormal, neoplasma ganas, transplantasi, atau terapi immunosupresif dan immunomodulator. Vaksin tidak boleh diberikan kepada wanita menyusui atau pasien berusia di atas 60 tahun karena kelompok usia ini berisiko lebih tinggi terkena penyakit viscerotropik dan neurologis. Ini harus diberikan setidaknya 24 jam setelah vaksin campak. Wanita hamil harus menerima vaksin hanya jika mereka tidak dapat menunda perjalanan ke daerah endemis (Bab 30). Dokter harus waspada terhadap reaksi yang disebabkan oleh vaksin yang jarang tetapi seringkali fatal, termasuk anafilaksis, penyakit viscerotropik terkait vaksin demam kuning, dan penyakit neurologis terkait vaksin demam kuning.

Inisiatif tahun 2017, program Eliminate Yellow Fever, terdiri dari 50 organisasi dan dirancang untuk meningkatkan pengawasan dan pengendalian di 40 negara Afrika dan Amerika dalam upaya menjangkau satu miliar individu berisiko dengan seroproteksi pada tahun 2026.

Tindakan perlindungan diri terbaik adalah menghindari gigitan nyamuk. Jika tidak berada di daerah

endemis, penderita harus diisolasi dari nyamuk untuk mencegah penularan, karena darah pada fase akut berpotensi menularkan.

Campi-Azevedo AC et al. Short-lived immunity after 17DD yellow fever single dose indicates that booster vaccination may be required to guarantee protective immunity in children. *Front Immunol.* 2019 Sep 26;10:2192. [PMID: 31616412]

Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE): a global strategy, 2017–2026. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017 Apr 21;92(16):193–204. [PMID: 28429585]

Figueiredo-Mello C et al. Efficacy of sofosbuvir as treatment for yellow fever: protocol for a randomised controlled trial in Brazil (SOFFA study). *BMJ Open.* 2019 Nov 25;9(11):e027207. [PMID: 31772079]

World Health Organization. Yellow fever. 2019 Sep 16. <https://www.who.int/csr/disease/yellowfev>

PENYAKIT VIRUS SISTEMIK LAINNYA

1. Virus Zika

ESSENSIAL

- Kebanyakan orang yang terinfeksi mengalami serokonversi tanpa gejala.
- Gejala klinis mirip dengan infeksi virus chikungunya tetapi dengan artritis yang lebih sedikit.

-
- Komplikasi termasuk kelainan mikrosefali dan mata pada bayi yang lahir dari ibu yang terinfeksi selama kehamilan serta Guillain-Barré.
 - Tidak ada antivirus atau vaksin yang efektif.
-

Pertimbangan Umum

Virus Zika adalah flavivirus, mirip dengan virus penyebab demam berdarah, Japanese ensefalitis, dan infeksi West Nile.

Virus ini tercatat di Afrika dan Asia selama 1950-an-1980-an, tetapi pertama kali menyebar ke luar kedua benua itu selama 2007 ketika wabah terjadi di Negara Bagian Yap, Negara Federasi Mikronesia. Wabah besar terjadi di Polinesia Prancis pada 2013. Virus tersebut kemudian menyebar ke belahan bumi Barat dan pertama kali ditemukan di timur laut Brasil pada 2015, dan 239.742 kasus kemudian dilaporkan antara 2015 dan 2018. Virus Zika menyebar dengan cepat ke seluruh Amerika, termasuk Amerika Serikat. Serikat dan seluruh dunia (<http://www.who.int/csr/disease/zika/en/>). Meskipun garis keturunan berbeda, virus Zika hanya ada sebagai satu serotipe.

Nyamuk spesies *Aedes*, terutama *Aedes aegypti*, merupakan penyebab utama penularan virus Zika. Biodistribusi spesies nyamuk ini sangat menentukan wilayah prevalensi virus Zika. Nyamuk spesies *Aedes* ditemukan terutama di Amerika Serikat bagian tenggara, tetapi satu spesies *Aedes albopictus* dapat terlihat di utara hingga Pennsylvania dan New Jersey. Jarang, beberapa spesies nyamuk lain termasuk *Anopheles* dan *Culex* mungkin kompeten untuk virus Zika. Penularan seksual dilaporkan dari pria dan wanita ke pasangan melalui seks vaginal, anal, atau oral. Penularan vertikal dari wanita hamil ke janin menonjol. Penularan melalui transfusi trombosit juga dilaporkan.

Sejak dimulainya kasus pertama yang dilaporkan di Amerika Serikat pada tahun 2015, jumlah kasus Zika yang dilaporkan lebih dari 43.000, dengan sebagian besar kasus berasal dari wilayah AS (sebagian besar Puerto Riko). Kasus teritorial sebagian besar diperoleh secara lokal dan sebagian besar kasus negara bagian AS diperoleh dari perjalanan. Jumlah kasus tahunan menurun tajam di Amerika Serikat dengan puncak pada 2016 sebanyak 4897 kasus terkait perjalanan dan 224 kasus

yang didapat secara lokal (Florida, 218; Texas, 6). Pada 7 November 2019, ada 15 kasus (14 di pelancong dan 1 kasus yang diperoleh laboratorium) di negara bagian AS dan 51 (49 kasus yang didapat secara lokal dan 2 kasus terkait perjalanan) di wilayah AS.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Masa inkubasi adalah 3-14 hari. Mayoritas (50–80%) dari infeksi virus Zika tidak bergejala. Gejala termasuk demam onset akut, ruam makulopapular yang biasanya gatal, konjungtivitis nonpurulen, dan artralgia, yang terakhir meniru gejala virus chikungunya. Ruam dapat bertahan lebih lama dari demam tetapi tidak selalu ada. Gejala berlangsung hingga 7 hari. Kebanyakan infeksi tidak bergejala. Infeksi virus yang paling sering disalahartikan dengan Zika termasuk infeksi virus dengue dan chikungunya.

B. Temuan Laboratorium dan Studi Diagnostik

CDC merekomendasikan bahwa orang dengan gejala infeksi Zika dites jika mereka tinggal atau baru-baru ini

bepergian ke daerah dengan penularan aktif. CDC tidak lagi merekomendasikan pemeriksaan untuk wanita hamil tanpa gejala.

Diagnosis ditegakkan dengan mendeteksi viral load (tes asam nukleat) pada pasien dengan onset gejala kurang dari 7 hari. Pemeriksaan asam nukleat dapat dilakukan dalam 14 hari setelah timbulnya penyakit. Orang yang dites 14 hari atau lebih setelah onset gejala harus diuji menggunakan serologi IgM. Uji Trioplex RT-PCR, yang mendeteksi virus Zika, virus chikungunya, dan virus dengue RNA, dan Zika MAC-ELISA, yang mendeteksi antibodi IgM virus Zika (biasanya muncul hingga 12 minggu setelah onset penyakit), tersedia. Serum yang cocok dan spesimen urin harus diuji secara bersamaan. Meski tidak direkomendasikan secara rutin, RT-PCR dapat dilakukan pada cairan ketuban, CSF, dan jaringan plasenta. Tes RT-PCR yang positif secara definitif membuat diagnosis infeksi virus Zika dan tidak memerlukan tes konfirmasi tambahan. Hasil tes negatif tidak mengecualikan keberadaan virus di jaringan lain dan tidak menyingkirkan infeksi. Orang dengan tes asam nukleat negatif dan gejala infeksi Zika harus menjalani tes

lebih lanjut untuk antibodi IgM virus Zika dan infeksi arboviral lainnya. Pemeriksaan serologi virus Zika sebaiknya hanya dilakukan oleh laboratorium yang berpengalaman dalam melakukan serologi virus flavivirus. Tes serologi yang direkomendasikan termasuk tes immunoassay enzim dan imunofluoresensi (yang mendeteksi antibodi IgM menggunakan lisat virus, supernatan kultur sel, atau protein rekombinan) serta tes netralisasi (seperti *plaque-reduction neutralization tests*). Zika MAC-ELISA dapat dilakukan pada serum atau CSF. Antibodi penetral dapat bereaksi silang dengan dengue dan virus flavi lain, jadi sampel yang dites positif harus dikirim ke laboratorium kesehatan masyarakat untuk konfirmasi.

Di Amerika Serikat, pemeriksaan pada wanita hamil asimtomatik saat ini tidak direkomendasikan oleh CDC bahkan setelah melakukan perjalanan ke suatu daerah dengan aktivitas Zika. Namun WHO masih merekomendasikan pemeriksaan melalui antibodi IgM untuk wanita hamil tanpa gejala yang mungkin telah melakukan kontak dengan virus Zika yang ditularkan melalui vektor atau seksual. Di daerah dengan penularan

Zika aktif, wanita hamil tanpa gejala harus menjalani tes antibodi IgM sebagai bagian dari perawatan kebidanan rutin. RNA virus Zika persisten dalam serum telah dilaporkan pada kehamilan. Wanita hamil dengan konfirmasi atau dugaan infeksi virus Zika dapat dipantau dengan ultrasound serial dengan interval 3 hingga 4 minggu, menilai anatomi dan pertumbuhan janin. Dengan penurunan prevalensi infeksi virus Zika, tes antibodi positif berisiko lebih besar menjadi positif palsu dan oleh karena itu diperlukan penilaian yang diuraikan.

Komplikasi

Dua komplikasi neurologi yang menjadi perhatian khusus: (1) mikrosefali kongenital, sering dikaitkan dengan kalsifikasi otak dan kelainan lainnya, pertama kali dicatat selama wabah di Brasil dan kemudian diketahui juga terjadi di Polinesia Prancis; dan (2) sindrom Guillain-Barré, pertama kali ditemukan selama wabah di Polinesia Prancis. Insiden sindrom Guillain-Barré diperkirakan 2-3 kasus per 10.000 infeksi virus Zika. Selain mikrosefali, Zika menyebabkan spektrum defek lahir pada SSP yang secara kolektif disebut "sindrom Zika bawaan". Ini

termasuk urutan gangguan otak janin, kalsifikasi subkortikal, tanda piramidal dan ekstrapiramidal, lesi mata pada atrofi koriorretinal, dan bintik pigmen fokal retina, dan kontraktur kongenital. Bayi baru lahir dari wanita yang terinfeksi virus Zika selama kehamilan memiliki risiko 5–14% untuk sindrom Zika kongenital dan 4–6% risiko mikrosefali terkait virus Zika. Aborsi spontan dan kematian langka terkait dengan infeksi virus Zika dilaporkan.

Seperti virus Ebola, virus Zika dapat bertahan dalam air mani selama berbulan-bulan; di saluran reproduksi pria, kelenjar prostat dan testis dianggap sebagai reservoir. Kegigihan tampaknya tidak terjadi pada saluran reproduksi wanita.

Tatalaksana

Tidak ada antivirus yang disetujui untuk pengobatan virus Zika; dengan demikian, manajemen harus fokus pada perawatan suportif. Sofosbuvir, yang disetujui FDA untuk mengobati hepatitis C, flavivirus lain, menunjukkan beberapa kemampuan untuk menghambat replikasi dan infeksi Zika secara in vitro dan pada tikus serta tampaknya

juga bersinergi dengan interferonalpha dan interferon-beta. Sofosbuvir juga mencegah penularan vertikal pada model tikus. Aspirin dan NSAID dihindari selama sakit yang disebabkan oleh demam berdarah flavivirus karena cenderung menyebabkan perdarahan. Namun, infeksi virus Zika tampaknya tidak terkait dengan komplikasi hemoragik mayor.

Pencegahan

Cara yang paling efektif adalah pengendalian lingkungan terhadap nyamuk dan pemindahan area di mana air tergenang atau menumpuk. Tindakan tersebut termasuk penggunaan kain pelindung di rumah; menghilangkan ban bekas dan puing-puing dari daerah endemik infeksi; dan pergerakan menuju kondisi kehidupan yang lebih baik, termasuk penyejuk udara di daerah miskin. Karena adanya hubungan antara mikrosefali dan infeksi virus Zika selama kehamilan, ibu hamil disarankan untuk menghindari perjalanan ke daerah tempat peredaran virus Zika (<http://www.who.int/csr/disease/zika/information-for-travelers/en/>). Panduan untuk memeriksa wanita hamil yang berpotensi terpajan tersedia di CDC. Orang

yang terinfeksi tidak boleh mendonorkan darahnya selama beberapa bulan.

Tidak ada vaksin yang disetujui untuk melawan virus Zika; namun, lebih dari 10 kandidat vaksin telah maju ke uji klinis fase 1 dan satu telah memulai uji klinis fase 2. Evaluasi calon vaksin terhambat oleh penurunan insiden virus Zika. Antibodi monoklonal tampaknya memberikan sedikit kelegaan.

Abbink P et al. Zika virus vaccines. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Oct;16(10):594–600. [PMID: 29921914]

Bullard-Feibelman KM et al. The FDA-approved drug sofosbuvir inhibits Zika virus infection. *Antiviral Res*. 2017 Jan; 137:134–40. [PMID: 27902933]

Giron S et al. Vector-borne transmission of Zika virus in Europe, southern France, August 2019. *Eurosurveillance*. 2019 Nov;24(45):1900655. [PMID: 31718742]

Kovacs A. Zika, the newest TORCH infectious disease in the Americas. *Clin Infect Dis*. 2019 Jul 26. [Epub ahead of print] [PMID: 31346608]

Musso D et al. Zika Virus infection—after the pandemic. *N Engl J Med*. 2019 Oct 10;381(15):1444–57. [PMID: 31597021]

Sánchez-Montalvá A et al. Persistence of Zika virus in body fluids—final report. *N Engl J Med*. 2019 Jan 10;380(2):198. [PMID: 30628425]

Stone L. Zika virus causes prostatitis. Nat Rev Urol. 2019 Dec;16(12):694. [PMID: 31712766]

2. Demam Chikungunya

Demam Chikungunya (“yang membengkok” dalam bahasa Bantu Kimakonde) adalah infeksi alphavirus yang ditularkan ke manusia oleh *A aegypti* dan *A albopictus* dan dianggap sebagai virus “artritogenik” klasik. Virus ini berasal dari dua strain, satu di Afrika Barat dan yang lainnya di Afrika Timur / Tengah / Selatan. Pada tahun 2013, kasus chikungunya autochthonous pertama yang dilaporkan di belahan barat terjadi di Saint Martin di Karibia, dengan isolat turunan dari strain Afrika Timur / Tengah / Selatan. Terlepas dari perbedaan ini, hanya ada satu serotipe.

Untuk 2019, CDC melaporkan 115 kasus AS terkait perjalanan di 26 negara bagian (dengan jumlah laporan terbesar dari California, New Jersey, dan Ohio). Wilayah Puerto Rico melaporkan satu-satunya kasus yang didapat secara lokal saat ini, dengan 2 kasus per 5 Desember 2019. Prevalensi virus Chikungunya ada di mana-mana di

negara-negara endemik di Afrika, Amerika, Asia, dan Eropa.

Di antara populasi yang naif, tingkat serangan seringkali mencapai 50%. Di Saint Martin, 39% infeksi tidak bergejala. Penularan vertikal didokumentasikan jika ibu mengalami kondisi viremia selama proses kelahiran, dan penularan tampaknya tidak terjadi selama kehamilan seperti yang terjadi pada virus Zika. Virus infeksius diisolasi dari air liur, meskipun penularan dari cairan mulut tidak diamati pada manusia. Endemisitas aegypti di Amerika dan masuknya *A. albopictus* ke Eropa dan Dunia Baru meningkatkan keprihatinan untuk perluasan lebih lanjut dari epidemi. Laporan kasus menunjukkan bahwa virus chikungunya dapat menulari pasien dengan virus demam kuning, plasmodia, virus Zika, dan virus dengue.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Setelah masa inkubasi selama 1-12 hari (perkiraan median 3), timbul demam mendadak; sakit kepala; keluhan usus, termasuk diare, muntah, atau sakit abdomen; mialgia; dan artralgia / artritis yang menyerang sendi kecil, besar, dan

aksial. Keterlibatan simultan lebih dari 10 sendi dan adanya tenosinovitis (terutama di pergelangan tangan) merupakan karakteristik. Postur tubuh pasien yang membungkuk memberi nama penyakit itu. Gejala sendi menetap selama 4 bulan pada 33% dan bertahan selama bertahun-tahun pada sekitar 10%. Ruam makulopapular berpigmen atau pruritus yang tersebar secara terpusat dilaporkan pada 10-40% pasien; itu bisa menjadi bullous dengan sloughing pada anak-anak. Penyakit mukosa terjadi pada sekitar 15%. Edema wajah dan petechiae terlokalisasi dilaporkan. Komplikasi neurologis, termasuk ensefalitis, mielopati, neuropati perifer, sindrom Guillain-Barré, mieloneuropati, dan miopati, biasanya ditemukan pada orang yang berusia kurang dari 5 tahun atau lebih dari 49 tahun. Ensefalitis terjadi pada 8,6 per 100.000 orang yang terinfeksi di La Réunion selama 2005-2006 dengan 17% kematian dan peningkatan risiko ensefalitis di antara mereka yang berusia lebih dari 65 tahun. Presentasi seperti demam berdarah jarang terjadi. Koinfeksi dengan virus pernapasan lain dan demam berdarah sering terjadi. Beberapa neuropatologi mungkin diimunemediasi, dan kasus ini biasanya terjadi pada

mereka yang berusia di atas 20 tahun dan terkait dengan latensi yang lebih lama dan hasil yang lebih baik. Kematian jarang terjadi dan biasanya terkait dengan penyakit penyerta yang mendasarinya. Diagnosis banding meliputi penyakit demam tropis lainnya, seperti malaria, leishmaniasis, atau demam berdarah.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosis ditegakkan secara epidemiologis dan klinis. Leukopenia ringan terjadi seperti halnya trombositopenia, yang jarang parah. Penanda inflamasi yang meningkat tidak berkorelasi baik dengan tingkat keparahan artritis. Radiografi sendi yang terkena normal selama fase akut. Lesi tulang terlihat pada beberapa pasien dengan gejala kronis.

Konfirmasi serologis membutuhkan titer IgM yang meningkat atau peningkatan empat kali lipat pada kadar IgG penyembuhan dengan menggunakan ELISA. RT-PCR dan ELISA tersedia secara komersial; tidak ada kit ELISA yang disetujui FDA. Teknik kultur (isolasi virus pada sel serangga atau mamalia atau dengan inokulasi nyamuk atau mencit) membutuhkan penahanan BSL 3

(biosafety level 3). Petunjuk pengiriman spesimen untuk pemeriksaan dapat diperoleh dari CDC Arboviral Diseases Branch, 970-221- 6400. Kasus yang dicurigai di Amerika Serikat harus segera dilaporkan ke otoritas kesehatan masyarakat.

Komplikasi & Prognosis

Komplikasi umum dari demam chikungunya adalah kelemahan tubuh jangka panjang, astenia, mialgia, artralgia, dan artritis, ditemukan pada 25-66,5% kasus dalam 1 tahun. Faktor risiko artralgia jangka panjang termasuk adanya gejala tersebut pada 4 bulan setelah timbulnya penyakit dan usia di atas 35 tahun. Orang dengan artritis yang sudah ada sebelumnya juga berisiko tinggi mengalami gejala yang berkepanjangan setelah infeksi chikungunya dengan polyarthralgia yang kadang-kadang berlangsung sampai bertahun-tahun. Nekrosis kulit hidung jarang dilaporkan. Sindrom Guillain-Barré juga dilaporkan. Kondisi adanya komorbiditas, termasuk hipertensi, diabetes, dan penyakit jantung, dapat menyebabkan hasil yang parah; meskipun pada beberapa seri, pasien dengan komplikasi neurologis yang signifikan

tidak menunjukkan komorbiditas. Hasil yang parah dan kematian yang lebih tinggi dilaporkan di antara kasus-kasus Brasil yang lebih baru.

Perawatan & Pencegahan

Pengobatan suportif dengan NSAID dan kortikosteroid. Klorokuin dan metotreksat mungkin berguna untuk menangani artritis refrakter. Penyakit kronis mungkin memerlukan obat antirematik yang memodifikasi penyakit, seperti laporan dari La Réunion di mana metotreksat dikaitkan dengan respons positif. Tidak ada vaksin berlisensi, meskipun setidaknya 18 vaksin sedang dalam uji coba termasuk vaksin yang dilemahkan dan dilemahkan hidup. Vaksin virus chikungunya vektor campak (MV-CHIK) adalah kandidat vaksin paling canggih dan saat ini sedang dalam uji klinis fase 2. Saat ini pencegahannya bertumpu pada penghindaran vektor nyamuk.

Badawi A et al. Prevalence of chronic comorbidities in Chikungunya: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2018 Feb;67:107–13. [PMID: 29277382]

- Brito CAA. Alert: severe cases and deaths associated with chikungunya in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017 Sep–Oct;50(5):585–9. [PMID: 29160503]
- Mehta R et al. The neurological complications of chikungunya virus: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2018 May;28(3):e1978. [PMID: 29671914]
- Onuora S. Acute inflammatory arthritis: Methotrexate for chronic chikungunya arthritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Mar;14(3):122. [PMID: 29416137]
- Sales GMPG et al. Treatment of chikungunya chronic arthritis: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2018 Jan;64(1):63–70. [PMID:29561944]
- Stegmann-Planchard S et al. Chikungunya, a risk factor for Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3;70(6):1233–5. [PMID: 31290540]
- Rossi SL et al. Immunogenicity and efficacy of a measles virus-vectored chikungunya vaccine in nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2019 Jul 31;220(5):735–42. [PMID: 31053842]

3. Colorado Tick Fever

ESSENSIAL

- Onset 1–19 hari (rata-rata, 4 hari) setelah gigitan kutu.
- Demam, menggigil, mialgia, sakit kepala, sujud.
- Leukopenia, trombositopenia.
- Serangan demam kedua setelah remisi berlangsung selama 2-3 hari.

Pertimbangan Umum

Demam kutu Colorado adalah penyakit demam bifasik yang dilaporkan disebabkan oleh infeksi reovirus yang ditularkan oleh gigitan kutu *Dermacentor andersoni*. Sekitar lima kasus terjadi setiap tahun, sebagian besar di antara pria di atas usia 40. Penyakit ini terbatas di Amerika Serikat bagian barat dan Kanada dan paling umum selama musim kutu (Maret hingga November), biasanya pada 4.000-10.000 kaki di atas permukaan laut di daerah berumput. Ada riwayat terpisah dari gigitan kutu atau paparan pada 90% kasus. Baru-baru ini, pada musim panas 2018, empat kasus demam kutu Colorado dilaporkan di Oregon (tiga di antaranya memiliki paparan kutu yang pasti). Virus menginfeksi prekursor eritrosit sumsum. Transfusi darah bisa menjadi sarana penularan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Masa inkubasi adalah 3–6 hari, jarang sekali selama 19 hari. Awitannya biasanya tiba-tiba dengan demam tinggi. Mialgia berat, sakit kepala, fotofobia, anoreksia, mual dan muntah, dan kelemahan umum menonjol. Temuan fisik

terbatas pada ruam samar sesekali. Gejala akut hilang dalam waktu seminggu. Remisi diikuti pada 50% kasus dengan demam berulang dan kekambuhan penuh yang berlangsung selama 2-4 hari. Dalam kasus sesekali, mungkin ada tiga serangan demam.

Diagnosis banding termasuk influenza, demam berbintik Rocky Mountain, banyak infeksi virus lainnya, dan, dalam kondisi yang tepat, demam kambuh.

B. Temuan Laboratorium

Leukopenia dengan pergeseran ke kiri dan ditemukannya limfosit atipikal, mencapai titik nadir 5-6 hari setelah onset penyakit. Bisa terjadi trombositopenia. Tes RTPCR dapat digunakan untuk mendeteksi viremia lebih awal. Deteksi IgM dengan menangkap ELISA atau netralisasi pengurangan plak dimungkinkan setelah 2 minggu sejak onset gejala dan merupakan alat diagnostik yang paling sering digunakan.

Komplikasi

Meningitis aseptik (terutama pada anak-anak), ensefalitis, dan demam berdarah jarang terjadi. Malaise bisa

berlangsung berminggu-minggu hingga berbulan-bulan. Kematian sangat jarang terjadi. Aborsi spontan atau anomali kongenital multipel dapat menjadi komplikasi infeksi demam kutu Colorado yang didapat selama kehamilan.

Pengobatan

Tidak ada perawatan khusus yang tersedia. Ribavirin telah menunjukkan kemanjuran pada model hewan. Antipiretik digunakan, meskipun salisilat harus dihindari karena potensi perdarahan dengan trombositopenia yang terlihat pada pasien demam kutu Colorado.

Prognosis

Penyakit ini biasanya sembuh sendiri dan jinak.

Pencegahan

Menghindari kutu adalah pencegahan terbaik. Musim kutu terutama dari bulan Maret hingga November, dan kutu sebagian besar hidup di dataran tinggi (lebih dari 7000 kaki) di semak belukar.

McDonald E et al. Notes from the field: investigation of Colorado tick fever virus disease cases—Oregon, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Mar 29;68(12):289–90. [PMID: 30921304]

INFEKSI VIRUS RESPIRATORI YANG UMUM

1. Severe Acute Respiratory Syndrome—Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2)

ESSENSIAL

- Spektrum gejala yang luas.
- Asimtomatik setidaknya 20-35%.
- Penyakit saluran pernafasan atas dengan demam dan batuk paling sering bila bergejala.
- Tiga serangkai klinis batuk, demam, dan dispnea jarang terjadi (kurang dari 15%).
- Komplikasi paru lanjut (pneumonia, sindrom gangguan pernapasan akut [ARDS]) dengan penyakit fulminan.
- Kematian 1–21% (lebih tinggi untuk wabah Kota New York).
- Kecenderungan tinggi mengenai lansia, gangguan kekebalan, penderita penyakit kronis, dan mereka yang hidup dalam kondisi padat.

Pertimbangan Umum

Pada akhir 2019, virus korona baru muncul, menyebar dengan cepat dari asalnya di Tiongkok ke seluruh dunia.

Terminologi yang direkomendasikan CDC untuk virus tersebut adalah SARS-CoV-2, dan penyakit yang disebabkan oleh virus ini disebut “Penyakit Coronavirus 2019” atau COVID-19 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/summary.html>).

COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO pada 11 Maret 2020. Kasus paling awal yang diketahui di Amerika Serikat didokumentasikan pada 21 Januari 2020, pada seorang pria yang baru saja kembali ke negara bagian Washington dari China. Kasus AS pertama yang tidak terkait dengan perjalanan atau kontak dengan pelancong yang terinfeksi diidentifikasi pada Februari 2020 di Solano, California. Pada 22 Mei 2020, jumlah kasus global yang dikonfirmasi lebih dari 5,1 juta, termasuk lebih dari 333.000 kematian. Amerika Serikat melaporkan jumlah kasus terbesar di hampir 1,6 juta kasus (dan lebih dari 95.000 kematian).

Di awal wabah, sebagian besar korban jiwa berasal dari provinsi Hubei di China dan ibukotanya, Wuhan. Pada awal Maret 2020, jumlah kasus di luar China tumbuh lebih cepat daripada di China; Fokus khusus pertumbuhan

eksponensial berasal dari negara-negara di Eropa, Asia, dan Amerika (lihat situs web Johns Hopkins Coronavirus Resource Center untuk rinciannya pada waktu tertentu <https://coronavirus.jhu.edu/>).

Beberapa strain COVID-19 dari Eropa Barat telah meningkatkan transmisibilitas sebagai fungsi protein lonjakan yang dimodifikasi. Sebuah pola mutasi digambarkan sebagai filodinamik dan tiga kelompok utama terdiri dari strain global saat ini, dengan upaya berkelanjutan untuk mengidentifikasi varian baru saat muncul.

Sejak April 2020, CDC telah merekomendasikan agar para pelancong menghindari perjalanan internasional yang tidak penting, membatasi perjalanan domestik, dan sebisa mungkin tinggal di rumah. Situs web CDC menyediakan seperangkat pedoman dan saran yang kompleks tentang perjalanan (www.cdc.gov). Semua pelancong harus mengetahui kemungkinan karantina baik di luar negeri maupun pada kepulangan berdasarkan asal dan tujuan perjalanan. Penghitungan kasus dan informasi terkini lainnya tersedia melalui situs web WHO

([https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-](https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019)

2019) dan, dengan peta interaktif, melalui situs web The Johns Hopkins University Wuhan Coronavirus (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>). UCSF Medical Grand Rounds mingguan yang sangat informatif yang berfokus sepenuhnya pada COVID-19 sejak 19 Maret 2020 hingga setidaknya Juni 2020 dapat ditemukan di YouTube.

Penyakit COVID-19 yang parah diperkirakan terjadi karena perkembangan reaksi inflamasi yang intens dan / atau berkepanjangan, yang sering disebut "badai sitokin", pada fase penyakit selanjutnya. Secara khusus, aktivasi kekebalan yang persisten pada pasien yang memiliki kecenderungan dapat menyebabkan amplifikasi produksi sitokin yang tidak terkontrol (termasuk interleukin-6 [IL-6]), yang menyebabkan kegagalan multiorgan dan kematian.

A. Epidemiologi Klinis dan Penularan

SARS-CoV-2 menunjukkan tingkat penyebaran orang-ke-orang yang lebih tinggi daripada virus SARS-CoV-1

tahun 2003. R_0 adalah nomor reproduksi dasar yang menandakan jumlah orang yang terinfeksi oleh individu yang terinfeksi. Perhitungan R_0 untuk SARS-CoV-2 bervariasi tetapi R_0 yang sebenarnya kemungkinan berada di antara 2 dan 3. Penularan telah terbukti sangat efisien dalam fasilitas tempat tinggal yang lebih padat (seperti panti jompo, perkemahan tunawisma, penjara dan penjara, beberapa reservasi penduduk asli Amerika, dan pengaturan pekerjaan tertentu [seperti pabrik pengepakan daging]). Hanya berbicara (atau bernyanyi) dalam jarak dekat dapat menyebarkan virus secara efisien, seperti yang ditunjukkan oleh sebuah penelitian terhadap kelompok paduan suara di negara bagian Washington di mana 52 dari 61 anggota paduan suara jatuh sakit pada Maret 2020.

Penularan tanpa gejala mungkin menyebabkan sejumlah besar kasus, meskipun cara utama penularannya kemungkinan tetesan pernafasan, yang dapat didorong hingga 6 kaki dengan bersin atau batuk (dan telah didokumentasikan dapat didorong sejauh 27 kaki). Tingkat aerosol SARS-CoV-2 selama batuk dan prosedur pernapasan masih belum jelas, begitu juga apakah partikel

aerosol mengandung virus hidup yang menyebabkan penularan. CDC saat ini merekomendasikan bahwa kewaspadaan yang ditularkan melalui udara digunakan dalam pengaturan perawatan kesehatan hanya untuk penyedia layanan kesehatan yang melakukan prosedur pernapasan (seperti mengumpulkan dahak yang diinduksi atau mengintubasi pasien). Sementara tingkat kematian kasus lebih tinggi dengan SARS-CoV-1 2003, jumlah kasus yang terinfeksi, akibat dari dinamika penyakit, jauh lebih tinggi dengan SARS-CoV-2 dibandingkan dengan virus SARS atau MERS. Masa inkubasi SARS-CoV-2 berkisar antara 2 hingga 24 hari dengan rata-rata sekitar 5,2 hari.

Penularan terkait rumah sakit ke staf atau pasien lain dilaporkan pada 41% dari 138 pasien rawat inap dari Wuhan, Cina. Pada pertengahan April 2020, lebih dari 9400 personel perawatan kesehatan telah terinfeksi di Amerika Serikat dan 27 meninggal. Studi pendahuluan dari Birmingham, Inggris menunjukkan bahwa di antara petugas rumah sakit, tingkat penyakit tertinggi ditemui di antara staf rumah tangga dan dokter yang menggunakan

pengobatan akut (bukan pengobatan darurat) dan layanan pengobatan umum.

Penyakit parah tampaknya berkembang lebih sering pada orang dewasa daripada pada anak-anak, dan penyakit simtomatik tampaknya lebih sering berkembang pada pria daripada pada wanita. Pengkodean protein reseptor angiotensin-converting enzyme (ACE) pada kromosom X dan adanya varian dalam protein ini dapat menjelaskan beberapa variasi klinis yang terlihat.

Anak-anak tampaknya terkena infeksi terutama dari anggota keluarga yang lebih tua dan lebih sedikit terinfeksi oleh interaksi sekolah, meskipun data ini bersifat pendahuluan. Anak-anak menunjukkan konsentrasi reseptor ACE-2 yang lebih rendah di jaringan paru-paru, yang mungkin menjelaskan kecenderungan mereka yang lebih rendah terhadap infeksi. Dengan munculnya COVID-19, CDC melaporkan penurunan tingkat imunisasi untuk penyakit masa kanak-kanak yang dapat dicegah dengan vaksin. Komplikasi khusus COVID-19 di antara anak-anak dibahas di bawah ini.

B. Masalah Kesehatan Masyarakat

Tiga faktor yang mempersulit pengendalian virus epidemi ini adalah (1) infektivitas petugas kesehatan yang diketahui, (2) penyebarannya oleh individu yang terinfeksi selama fase awal penyakit tanpa gejala, dan (3) kesulitan mengakses tes. Di Amerika Serikat, banyak versi pemeriksaan asam nukleat yang berbeda saat ini ditawarkan oleh CDC, departemen kesehatan lokal dan negara bagian, perusahaan pemeriksaan komersial (misalnya, LabCorp dan Quest), dan banyak laboratorium klinis terkait rumah sakit. Data dilaporkan berdasarkan negara bagian dan pada saat publikasi, beberapa negara bagian menggabungkan laporan antigen dan antibodi dan tidak mengidentifikasi pasien dengan lebih dari satu pemeriksaan, membuat data statistik sulit untuk dievaluasi.

Penggunaan alat pelindung diri adalah wajib oleh petugas kesehatan yang berhubungan dengan kasus yang dicurigai dan khususnya yang terpapar sekresi, seperti ahli anestesi dan ahli paru. Penggunaan penutup wajah kain (tidak harus masker bedah) di antara populasi umum direkomendasikan oleh CDC dan diwajibkan di banyak yurisdiksi.

Di antara banyak masalah kesehatan masyarakat AS terkait COVID-19, kebutuhan yang paling mendesak meliputi: (1) peningkatan ketersediaan masker, peralatan perlindungan pribadi, dan ventilator; (2) implementasi tindakan penahanan secara luas (jarak sosial dan karantina sendiri) sebelum penyakit menyebar secara eksponensial pada populasi yang rentan; (3) standarisasi tes asam nukleat dan pengawasan yang lebih luas untuk membantu mengendalikan infeksi; dan (4) perluasan aksesibilitas tes serologi untuk menentukan riwayat paparan seseorang (yang akan menginformasikan dampak komunitas COVID-19, memungkinkan dilakukannya pelacakan kontak, menentukan kapan tindakan jarak sosial dapat dicabut, dan mengidentifikasi pasien yang dapat pulih yang dapat memberikan serum penyembuhan); (5) peningkatan perhatian pada populasi minoritas (terutama populasi kulit hitam dan Latin) yang berisiko tinggi terinfeksi; (5) standarisasi pelaporan data negara bagian; dan (6) penelitian vaksin, termasuk identifikasi penanda untuk proteksi.

Pada saat penerbitan buku ini, perhatian diarahkan untuk mengurangi pembatasan *lockdown* dan *social*

distancing. Empat tolok ukur yang disusun oleh panel penasihat pemerintah dan akademis untuk merekomendasikan kesiapan yurisdiksi untuk memudahkan pembatasan *lockdown* termasuk (1) kemampuan rumah sakit untuk merawat pasien dengan aman tanpa memerlukan standar perawatan krisis, (2) kemampuan negara untuk menguji semua yang memiliki gejala, (3) sistem pelacakan kontak yang kuat, dan (4) penurunan insiden infeksi COVID-19 yang terdokumentasi selama 14 hari.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Banyak orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala, meskipun rasio infeksi asimtomatik dan gejala tetap tidak jelas dan berubah karena semakin banyak orang yang dites. Orang dengan COVID-19 dapat memanifestasikan berbagai gejala mulai dari penyakit ringan hingga parah yang dimulai 2-14 hari (rata-rata adalah 5 hari) setelah terpapar SARS-CoV-2. CDC melaporkan bahwa pasien yang bergejala mungkin mengalami salah satu dari yang berikut: batuk, demam, menggigil / keras, atau mialgia.

Dispnea hadir dalam jumlah variabel dan sangat jarang terjadi pada anak-anak. Tidak ada satu gejala pun yang dapat digunakan sebagai pembeda penyakit. Gejala yang kurang umum termasuk rinitis; faringitis; gejala abdomen, termasuk mual dan diare; sakit kepala keadaan kekurangan penciuman; dan ageusia. Tampaknya 15-20% orang dengan COVID-19 memerlukan rawat inap dan 3–5% memerlukan perawatan kritis.

Infeksi COVID-19 sangat serius pada orang tua dan orang-orang dengan kondisi gangguan kekebalan (termasuk transplantasi organ) atau penyakit kronis (diabetes; hipertensi; penyakit jantung kronis, paru-paru, atau ginjal; dan stroke sebelumnya). Bukti awal menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit reumatologi tidak berisiko tinggi terkena infeksi virus corona; Data yang menjelaskan risiko COVID-19 pada orang yang hidup dengan HIV belum tersedia (lihat Bab 31).

Sementara infeksi menunjukkan kecenderungan mengenai jaringan paru-paru, data mengenai kerentanan orang yang merokok dan penderita asma masih belum jelas.

Meskipun wanita hamil tampaknya tidak berisiko tinggi mengalami komplikasi (seperti yang mereka lakukan dengan infeksi influenza), spektrum lengkap komplikasi yang terkait dengan kehamilan tidak diketahui. Laporan penularan dalam rahim tidak dikonfirmasi dengan durasi IgM ke coronavirus pada neonatus yang berpotensi terinfeksi, jauh lebih pendek daripada yang terlihat pada infeksi virus neonatal lainnya. Virus tampaknya tidak ditularkan melalui ASI. Sebuah tim yang berbasis di University of California, San Francisco (UCSF) (studi PRIORITY) menilai secara prospektif komplikasi yang terkait dengan kehamilan, persalinan, dan menyusui. (Lihat <https://www.nejm.org/coronavirus> untuk meninjau kasus dan <https://obgyn.ucsf.edu/block/theme-priority-study> untuk pendaftaran wanita dalam kategori di atas.)

B. Temuan Laboratorium

Temuan hematologi dan kimia darah termasuk neutrofilia, limfositosis absolut (menggunakan 400 sel / mL sebagai pemutusan), peningkatan kadar dehidrogenase laktat absolut, dan peningkatan tes biokimia hati. Selain itu,

banyak laporan telah terkumpul yang merinci koagulopati awal yang terlihat pada COVID-19 parah, yang diidentifikasi oleh peningkatan produk degradasi D-dimer dan fibrin / fibrinogen; waktu protrombin, waktu tromboplastin parsial, dan jumlah trombosit biasanya tidak terpengaruh pada awalnya (lihat Bab 14). Entitas, yang disebut sebagai koagulopati terkait COVID-19, memiliki temuan laboratorium yang berbeda dari DIC. Pada koagulopati terkait COVID-19, kadar fibrinogen lebih tinggi dan kadar trombosit lebih sering normal dibandingkan dengan DIC.

C. Studi Diagnostik

Diagnosis COVID-19 ditegakkan menggunakan pemeriksaan asam nukleat. Tes molekuler untuk mendeteksi SARS-CoV-2 pertama kali dikembangkan di China pada Januari 2020. Sejak itu, berbagai jenis tes SARS-CoV-2 telah dikembangkan di ribuan laboratorium di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, FDA menyetujui uji PCR SARSCoV-2 pertama melalui izin penggunaan darurat (EUA) pada 4 Februari 2020. EUA pertama untuk uji antigen SARS-CoV-2 dikeluarkan pada 9 Mei 2020.

Pada tanggal 13 Mei 2020, FDA telah menyetujui 98 tes SARS-CoV-2 individu di bawah EUA, termasuk 85 tes molekuler, 12 tes antibodi, dan 1 tes antigen.

Yang penting, standarisasi tes ini masih jauh dari selesai. Sensitivitas tes asam nukleat dari usap oral dianggap rendah (35%); usap nasofaring (63%) atau cairan lavage bronchoalveolar yang lebih invasif (91%) adalah spesimen yang lebih disukai. Sputum lebih disukai daripada spesimen orofaringeal, dan virus mungkin terdeteksi lebih lama dalam sputum dibandingkan sampel saluran pernapasan bagian atas lainnya. Air liur sedang dievaluasi sebagai spesimen yang lebih mudah diperoleh dan hasil yang lebih tinggi pada awal perjalanan penyakit; setelah minggu pertama, spesimen endobronkial menunjukkan kepekaan yang lebih baik. Beberapa tes berubah dari negatif menjadi positif selama perjalanan penyakit akut. Fenomena positif palsu pada populasi prevalensi rendah (Teorema Bayes) belum mendapat perhatian yang memadai dengan virus corona, namun peringatan bahwa tidak ada assay yang 100% spesifik perlu diingat.

Isolasi virus dengan tes antigen lebih dari 10 hari setelah permulaan gejala infeksi (atau rata-rata 15 hari setelah terpapar) biasanya tidak terkait dengan partikel replikatif dan infeksius.

Berbagai laboratorium memproduksi tes antibodi untuk menentukan kekebalan dan memfasilitasi pengambilan keputusan dalam kebijakan kembali bekerja. Pada 1 April 2020, uji aliran lateral cepat pertama (Cellex) disetujui oleh FDA di bawah EUA untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG terhadap SARS-CoV-2. Selanjutnya, beberapa tes tambahan yang dapat mendeteksi antibodi SARS-CoV-2 telah menerima EUA (<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medicaldevices/emergency-use-authorizations#covid19ivd>). Tidak jelas apakah tes ini menguji keberadaan antibodi penawar dan apakah antibodi penawar cukup untuk mengendalikan infeksi; Respons sel T mungkin juga diperlukan. Yang penting, durasi antibodi IgM dan IgG terhadap SARS-CoV-2 bertahan setelah infeksi dibersihkan masih belum jelas, dan beberapa pasien dengan infeksi ringan tidak meningkatkan respons antibodi tersebut. Selain itu,

karena sebagian besar pemeriksaan ini tidak terstandarisasi, hasil harus diinterpretasikan dengan hati-hati.

Uji RT-PCR aliran lateral CRISPR-Cas12 dengan menggunakan spesimen pernapasan yang dilaporkan 100% sensitif dan 95% spesifik sedang dikembangkan; saat dipasarkan, pemeriksaan ini akan lebih cepat daripada kebanyakan pemeriksaan PCR yang tersedia saat ini, tetapi volume pemeriksaan yang dapat dilakukan terbatas.

Saat ini, kombinasi tidak standar dari temuan klinis sehubungan dengan tes asam nukleat digunakan untuk menegaskan diagnosis COVID-19, dengan mempertimbangkan bahwa spektrum luas dari temuan klinis dan jaminan palsu dari tes tidak sepenuhnya sensitif atau spesifik. Tes serologi yang terstandarisasi dengan baik, bila dikombinasikan dengan PCR, berpotensi meningkatkan sensitivitas dan akurasi.

D. Pencitraan

Pada awal penyakit, baik radiografi dada maupun CT scan dada tidak memberikan utilitas diagnostik, karena

keduanya mungkin normal. Kemudian dalam perjalanan penyakit, kekeruhan kaca tanah difus nonspesifik dan / atau infiltrat multilobular (yang sering berkembang menjadi konsolidasi) dapat muncul.

Diagnosis Banding

Elemen kunci dalam diagnosis banding adalah infeksi influenza musiman, yang biasanya dapat disingkirkan dengan usap hidung. Infeksi bersamaan dengan influenza atau patogen pernapasan lainnya mungkin terjadi. Manifestasi muskuloskeletal yang menonjol, sinusitis, dan serangan tiba-tiba mendukung infeksi influenza, sementara presentasi yang lebih berbahaya dengan batuk, kelemahan, malaise, dan gejala paru yang secara bertahap memburuk mendukung infeksi SARS-CoV-2.

Komplikasi

Kebanyakan pasien sembuh tanpa gejala sisa. Dalam seri Cina awal, 81% pasien tidak menunjukkan gejala atau memiliki penyakit ringan, 14% menderita penyakit parah, dan 5% sakit kritis. Dalam seri New York City, 14% pasien membutuhkan perawatan ICU, 12% membutuhkan

ventilasi, 3% membutuhkan terapi penggantian ginjal, dan 21% meninggal.

Satu penelitian besar di China menemukan bahwa prediktor independen dari hasil fatal adalah usia 75 tahun ke atas, riwayat penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, dispnea, kadar prokalsitonin lebih dari 0,5 ng / mL, dan kadar aminotransferase aspartat lebih dari 40 unit / L.

Kalkulator skor risiko klinis untuk memprediksi penyakit kritis pada pasien rawat inap dengan COVID-19 yang disebut COVID-GRAM baru-baru ini telah divalidasi (<http://118.126.104.170/>); Prediktor kemunduran klinis meliputi adanya kelainan dada, usia lebih tua, riwayat kanker positif, peningkatan jumlah komorbiditas, adanya tanda dan gejala tertentu (hemoptisis, dispnea, dan penurunan kesadaran), dan adanya kelainan laboratorium tertentu (peningkatan neutrofil menjadi limfosit rasio, peningkatan dehidrogenase laktat, dan peningkatan bilirubin langsung).

Beberapa pasien mengalami progresivitas penyakit menjadi ARDS yang perawatannya memerlukan

keterlibatan ahli intensif yang dapat memberikan pedoman untuk dukungan pernapasan, termasuk aliran oksigen yang tepat dan parameter ventilasi, posisi tengkurap, dan status hidrasi. Pedoman manajemen perawatan kritis COVID-19 Institut Kesehatan Nasional AS (NIH) berkembang pesat dan dapat ditemukan di <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>.

Koagulopati terkait COVID-19 dikaitkan dengan predisposisi tertentu terhadap emboli paru dan trombosis pembuluh ginjal yang digunakan untuk terapi penggantian ginjal berkelanjutan dan, lebih jarang, dengan trombosis pembuluh yang terkait oksigenasi membran ekstrakorporeal.

Banyak komplikasi ekstrapulmoner yang dilaporkan, dan sebagian besar kemungkinan terkait dengan reaksi inflamasi yang diinduksi SARS-CoV-2. Miokarditis fulminan dilaporkan terjadi pada sekitar 15% pasien ICU, yang selanjutnya dapat menjadi rumit oleh gagal jantung, aritmia jantung, sindrom koroner akut, kerusakan cepat, dan kematian mendadak. Komplikasi neurologis yang dilaporkan termasuk stroke akut,

gangguan kognisi, dan ensefalopati. Namun, tidak ada isolasi virus dari SSP atau meningitis terbuka, sementara sindrom Guillain-Barre dan ensefalopati nekrotikans hemoragik akut telah dilaporkan. Nyeri muskuloskeletal akut dilaporkan pada hampir 20%. Cedera hati dan empedu, seringkali akut, dan DIC pada kasus lanjut dilaporkan dari China. Konjungtivitis dilaporkan dari China pada sekitar sepertiga kasus. Dalam pengalaman New York, Inggris, dan Italia, sindrom hiperinflamasi yang mirip dengan sindrom Kawasaki atipikal ditemukan pada anak-anak. Ini telah disebut sindrom inflamasi multisistem pada anak-anak (MIS-C) dan meniru sindrom Kawasaki dalam banyak hal, dengan laporan gejala abdomen lebih dengan bentuk terkait COVID-19 (lihat sindrom Kawasaki, di bawah).

Gejala sekuele psikologis yang serius akan kemungkinan meninggal seorang diri, akses terbatas atau terganggu ke keluarga atau teman (terutama di panti jompo), dan layanan pemakaman terbatas adalah semua masalah relevan yang dihadapi masyarakat. Aspek penting ini membutuhkan kreativitas lebih untuk

menemukan solusi yang dapat ditoleransi, aman, dan berkelanjutan.

Pencegahan

Rekomendasi pencegahan dan pengobatan terus berkembang. Tindakan pencegahan yang biasa dilakukan termasuk mencuci tangan dengan sabun dan air setidaknya selama 20 detik, menghindari menyentuh wajah, mengenakan kain penutup wajah di depan umum (dan, untuk petugas kesehatan, mengenakan masker kedap air [mis., Masker N95] jika terpapar pada pasien dengan batuk diantisipasi), dan mengisolasi kasus (khususnya, mengeluarkan pasien yang terinfeksi dari fasilitas hidup / perawatan jangka panjang, seperti panti jompo, dan bangunan transportasi, seperti kapal pesiar).

Pembatasan jarak sosial merupakan penentu penting untuk pengendalian penyakit; komunitas di Amerika Serikat yang mempraktikkan jarak seperti itu menunjukkan nilai R_0 yang lebih rendah. Prioritas kesehatan masyarakat penting lainnya harus meningkatkan pemeriksaan, pengelolaan dan pengendalian SARSCoV-2 di populasi dengan akses yang

tidak memadai ke perawatan kesehatan (misalnya, tunawisma, migran, dan tidak berdokumen) serta di komunitas yang kurang beruntung di seluruh dunia di mana jarak sosial tidak memungkinkan.

Uji coba vaksin SARS-CoV-2 pertama dimulai pada Maret 2020. Sejak itu, banyak kandidat vaksin telah diluncurkan ke dalam pengembangan praklinis dengan menggunakan berbagai teknologi (termasuk platform DNA dan RNA, gen yang dilemahkan, gen yang dilemahkan secara langsung, vektor yang tidak mereplikasi, protein). subunit, dan mereplikasi vektor virus). Studi biologi struktural baru-baru ini menunjukkan bahwa antibodi terhadap protein lonjakan prefusi dapat memfasilitasi netralisasi protein lonjakan, protein S yang mengikat reseptor ACE, dan dengan demikian kombinasi antibodi interaktif mungkin penting untuk netralisasi COVID-19. Tidak seperti HIV, tingkat mutasi SARS-CoV-2 relatif rendah; ini adalah aspek yang menggembirakan dalam pengembangan vaksin. Perkiraan paling awal dan paling optimis tentang kapan vaksin akan siap untuk didistribusikan ke publik adalah awal hingga pertengahan 2021. Keberhasilan uji coba vaksin pada kera

serta tanggapan yang menggembirakan dari vaksin RNA yang diproduksi oleh Moderna Inc® mendapat perhatian dengan berharap tenggat waktu seperti itu dapat dipenuhi. Penggunaan modalitas kombinasi simultan juga didorong oleh pengembang vaksin.

WHO telah menerbitkan daftar uji coba vaksin COVID-19 yang sedang berlangsung: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronaviruslandscape-ncov.pdf>

Tatalaksana

Kebanyakan infeksi ringan dan tidak memerlukan pengobatan atau hanya terapi suportif. Karena sifat bifasik dari kasus lanjut, pengobatan dini harus ditangani dengan agen antivirus, setelah tersedia, dan fase badai sitokin selanjutnya dengan agen anti-inflamasi.

Beberapa agen sedang dievaluasi dalam uji klinis. Mungkin yang paling menjanjikan adalah remdesivir (penghambat RNA polimerase [RdRp] yang bergantung pada RNA virus dengan aktivitas in vitro yang diketahui tetapi terbatas secara in vivo melawan virus Ebola dan Marburg serta virus RSV, Lassa, dan virus Nipah). Hasil

awal dari uji coba terkontrol acak remdesivir pertama dirilis pada tanggal 29 April 2020. Salah satunya, uji coba multisenter yang disponsori oleh Institut Nasional AS untuk Penyakit Alergi dan Penyakit Menular (NIAID) yang disebut Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) , mempelajari 1.063 pasien dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 tingkat lanjut dan keterlibatan paru-paru dan menemukan bahwa mereka yang menerima remdesivir pulih beberapa hari lebih cepat daripada pasien serupa yang menerima plasebo; Namun, tidak ada manfaat kematian. Selain itu, uji coba terkontrol acak multisenter Cina dari 237 pasien dewasa yang sakit kritis tidak menunjukkan manfaat klinis pada kelompok remdesivir. Berdasarkan data ini, remdesivir telah disetujui oleh FDA di bawah EUA pada 1 Mei 2020. Ia juga telah tersedia dari produsen (Gilead Sciences) dengan dasar penggunaan yang penuh kasih dan sedang diuji dalam beberapa uji klinis baik untuk penyakit kritis maupun pasien yang sakit tidak kritis. Tingkat efek samping sekitar 40%, termasuk toksisitas ginjal, diare, transaminitis, dan ruam, dan obat harus diberikan secara intravena di rumah sakit, biasanya di unit perawatan

intensif. Favipiravir adalah penghambat RdRp tambahan yang sedang dipelajari untuk pengobatan COVID-19.

Perawatan pendukung yang menargetkan respons imun yang diinduksi SARS-CoV-2, seperti penghambat IL-6 (misalnya, tocilizumab dan sarilumab), digunakan berdasarkan bukti anekdot untuk pneumonia berat. Studi kecil awal telah menunjukkan beberapa janji, dan uji klinis besar sedang dilakukan dengan alasan bahwa tingkat IL-6 yang tinggi adalah komponen kunci untuk badai sitokin yang terkait dengan infeksi virus corona tingkat lanjut.

Plasma konvalesens (yaitu plasma dari darah pasien yang sembuh dari COVID-19) digunakan untuk orang yang sakit kritis di beberapa pusat. Sementara beberapa seri kecil telah melaporkan keberhasilan dengan penggunaan plasma konvalescens, sebagian besar data yang tersedia tentang keefektifannya saat ini bersifat anekdot; uji klinis sedang berlangsung (untuk pusat AS dan pendaftaran pasien, kunjungi www.uscovidplasma.org).

Dari sisa obat yang digunakan kembali yang telah digunakan atau dipelajari untuk pengobatan COVID-19,

tidak ada yang menunjukkan harapan sebanyak terapi yang dijelaskan di atas. Hidroksiklorokuin awalnya diresepkan secara luas untuk COVID-19. Cara kerjanya mungkin anti-inflamasi, dan studi pendahuluan menunjukkan perannya dalam pengelolaan infeksi COVID-19 terbatas. Penggunaannya dengan azitromisin berpotensi berbahaya karena perkembangan aritmia jantung yang tidak diinginkan pada pasien dengan sindrom QT berkepanjangan, neuritis optik, intoleransi gastrointestinal, dan anemia. Sebuah fesesuan registri membandingkan 14.888 kasus virus korona yang diberi chloroquine atau hydroxychloroquine dengan atau tanpa azitromisin dengan 81.144 kontrol yang terinfeksi yang tidak minum obat; hasil menunjukkan penurunan harapan hidup di rumah sakit serta aritmia yang disebutkan di atas di antara pasien yang menerima obat. Agen hanya boleh digunakan untuk infeksi virus corona sebagai bagian dari uji klinis.

Kombinasi anti-HIV lopinavir/ritonavir (Kaletra) terbukti tidak efektif oleh sekelompok peneliti China. Namun, uji coba label terbuka DISCOVERY membandingkan orang dewasa yang menerima kombinasi

tiga kombinasi lopinavirritonavir, ribavirin, dan interferon beta-1b dengan orang dewasa yang menerima lopinavirritonavir saja dan menemukan bahwa jika diberikan dalam waktu 7 hari setelah timbulnya gejala, kelompok kombinasi menunjukkan gejala yang jauh lebih cepat. resolusi dan durasi rawat inap yang lebih singkat. Kombinasi anti-HIV lain, darunavir / cobicistat, juga sedang diteliti.

Kombinasi penggunaan antibodi monoklonal penetral (REGN3048 dan REGN3051) sedang dipelajari dalam uji klinis pertama pada manusia yang disponsori oleh NIAID. Agen tambahan yang sedang diselidiki termasuk leronlimab (PRO 140; antagonis CCR5) dan galidesivir (BCX4430; penghambat RNA polimerase nukleosida). Janus kinase (JAK) inhibitor baricitinib juga menjalani uji klinis.

Penghambat ACE dan penghambat reseptor angiotensin tidak berdampak pada penyakit, dan disarankan agar pasien yang menggunakan obat ini untuk indikasi lain terus meminumnya. Tidak ada peningkatan risiko COVID-19 di antara pasien yang menggunakan kelas agen antihipertensi tertentu.

Karena patogenesis mencakup aksi TMPRSS2 serine protease dengan reseptor ACE, dua penghambat TMPRSS2 sedang menjalani penelitian. Camostat mesylate adalah penghambat TMPRSS2 yang tersedia di Jepang untuk indikasi lain (pankreatitis kronis dan esofagitis refluks pasca operasi) dan sedang menjalani penelitian untuk COVID-19 di Denmark. Penghambat TMPRSS2 terkait, nafamostat, sedang dipelajari di Jerman.

WHO tidak merekomendasikan pasien yang memiliki atau mungkin menderita COVID-19 membatasi penggunaan ibuprofen jika diperlukan. Kortikosteroid umumnya dikontraindikasikan untuk penatalaksanaan infeksi virus corona, termasuk untuk pneumonia, bahkan jika penggunaan biasa menguntungkan, seperti untuk syok septik; the Infectious Disease Society of America (IDSA) memperingatkan penggunaannya.

IDSA memiliki situs web dan tabel yang tersedia secara gratis yang menguraikan status terkini dari semua terapi untuk virus corona https://www.idsociety.org/practiceguideline/covid-19-guideline-treatment-and-management /. Selain itu,

Pediatric Infectious Diseases Society memberikan panduan tentang penggunaan antivirus untuk anak-anak dengan COVID-19: <https://academic.oup.com/jpids/article/doi/10.1093/jpids/piaa045/823622>.

IDSA merekomendasikan bahwa semua terapi di atas, termasuk remdesivir, diberikan hanya sebagai bagian dari uji klinis di fasilitas dengan kemampuan untuk melakukan kegiatan investigasi yang sesuai, meskipun dengan data terbaru, remdesivir dapat segera menjadi standar perawatan untuk rawat inap. Pasien COVID-19.

Profilaksis VTE untuk pasien COVID-19 diindikasikan dan banyak pedoman sedang diterbitkan untuk membantu antikoagulasi penuh (lihat Bab 14). Panduan yang diterbitkan oleh American Society of Hematology tersedia di <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. Tingkat antikoagulasi yang lebih tinggi mungkin diperlukan pada pasien COVID-19, dan antikoagulasi berdasarkan berat badan lebih disukai.

Kapan Merujuk

Karena kebanyakan pasien sehat tidak menunjukkan gejala, parameter yang tepat yang digunakan untuk rujukan sedang dipelajari. Pasien mungkin memiliki manifestasi atipikal, namun mereka mungkin menularkan dan menularkan virus. Pasien yang dicurigai menderita penyakit ini harus diuji dengan usapan nasofaring (bukan oral) jika gejalanya konsisten dengan infeksi COVID-19.

Klinik dan rumah sakit dengan sumber daya untuk menyaring atau menguji pasien rawat jalan untuk COVID-19 harus menyiapkan area pemeriksaan yang terisolasi dari area perawatan pasien lain (dan di luar atau di lingkungan "udara terbuka" jika memungkinkan). Fasilitas ini juga harus menetapkan area perawatan terpisah untuk pasien yang dikonfirmasi atau dicurigai COVID-19 dan menyediakan peralatan pelindung pribadi yang diperlukan untuk staf yang berpotensi terpapar pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2. Beberapa kota dengan sumber daya yang cukup menunjuk rumah sakit virus korona.

Kapan Harus Dirawat

Komplikasi utama yang membutuhkan perawatan adalah pada sistem pernapasan. Perkembangan menjadi gagal napas dan ARDS bisa cepat, dan setiap pasien dalam kategori risiko tinggi untuk komplikasi (usia lanjut; imunosupresi; penyakit kronis, terutama hipertensi, obesitas, dan diabetes) harus dirawat inap untuk observasi dan ditempatkan di bawah perawatan intensif berdasarkan parameter pernapasan.

Corey BL et al. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. Science. 2020 May 11. [Epub ahead of print] [PMID: 32393526]

JAMA Coronavirus Disease 2019 (COVID 19). <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>

Lancet COVID-19 Resource Centre. https://www.thelancet.com/coronavirus?dgcid=kr_pop-up_tlcoronavirus20

Moore BJB et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020 May 1;368(6490):473–4. [PMID: 32303591]

New England Journal of Medicine-coronavirus (COVID-19). <https://www.nejm.org/coronavirus>

Riphagen S et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 outbreak. The Lancet Online. 2020 May 6. Published online. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).

Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;395(10236):1569–78. [PMID: 32423584]

2. Respiratory Syncytial Virus (RSV) dan Paramyxovirus Lain

ESSENSIAL

- RSV adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada usia ekstrem (di bawah 5 tahun dan lebih tua dari 65 tahun).
- Pengobatan sangat mendukung.
- Tidak ada vaksinasi aktif untuk RSV yang tersedia saat ini.

Pertimbangan Umum

Respiratory syncytial virus (RSV) adalah paramyxovirus yang menyebabkan wabah tahunan selama musim dingin dengan timbulnya gejala paru biasa antara pertengahan Oktober dan awal Januari di benua Amerika Serikat (tidak termasuk Florida). Di luar Amerika Serikat, RSV biasanya memuncak selama bulan-bulan hujan di daerah dengan curah hujan tahunan yang tinggi dan selama bulan-bulan dingin di daerah yang panas dan kering. Infeksi terjadi lebih awal di daerah perkotaan.

Ada dua subtype utama dari virus ini, A dan B, dan tampaknya subtype A dikaitkan dengan keparahan penyakit. RSV adalah penyebab utama rawat inap pada anak-anak AS, dengan tingkat rawat inap tahunan 6 per 1000 anak di bawah 5 tahun. Prematuritas merupakan faktor risiko utama penyakit parah. RSV bronkiolitis dini pada anak-anak, bersama dengan riwayat keluarga asma, berhubungan dengan persistensi reaktivitas saluran napas di kemudian hari.

RSV juga menyebabkan infeksi saluran pernapasan atas dan bawah pada orang dewasa, dengan virus masuk melalui kontak dengan selaput lendir. RSV terjadi dengan peningkatan keparahan pada mereka dengan kondisi komorbiditas, orang dewasa yang lebih tua (terhitung tingkat 4 per 1000 rawat inap dan 14.000 kematian setiap tahun), orang dengan defisiensi imun gabungan yang parah, dan pasien setelah transplantasi paru atau sumsum tulang (karena sel T CD8 tidak tersedia untuk pemberantasan virus). Polimorfisme reseptor interleukin-1 dikaitkan dengan bronkiolitis yang lebih parah. Kekambuhan terjadi sepanjang hidup. Masa inkubasi rata-rata adalah 5 hari. Hingga 10% penyakit yang

diklasifikasikan sebagai penyakit pneumokokus invasif diperkirakan RSV atau influenza.

Pada pasien imunokompromais, seperti penerima transplantasi sumsum tulang, pneumonia serius dapat terjadi, dan wabah dengan tingkat kematian yang tinggi (lebih dari 70%) dilaporkan.

Paramyxovirus lain yang penting dalam penyakit manusia termasuk metapneumovirus manusia, virus parainfluenza, dan virus Nipah.

Metapneumovirus manusia adalah virus musiman yang tersebar di mana-mana selama akhir musim dingin hingga awal musim semi. Ini dibagi menjadi subkelompok A dan B. Metapneumovirus menyumbang 7,3% dari anak-anak (lebih muda dari 16 tahun) pneumonia di seri Norwegia dari 3650 pasien di mana RSV menyumbang 28,7%. Gejala klinis berkisar dari infeksi saluran pernapasan atas ringan hingga infeksi saluran pernapasan bawah yang parah (misalnya, bronkiolitis, croup, dan pneumonia). Infeksi saluran pernapasan bawah (kadang-kadang parah) diamati di antara orang dewasa yang mengalami gangguan kekebalan dan lansia, terutama penghuni panti jompo.

Pada penerima transplantasi paru-paru, metapneumovirus manusia adalah penyebab umum penyakit pernapasan dan dapat meningkatkan risiko penolakan cangkok akut dan kronis. Ribavirin tampaknya dapat ditoleransi dengan baik pada penerima transplantasi paru dengan infeksi metapneumovirus. Pengendalian infeksi RSV dalam studi pemodelan mengurangi kejadian infeksi metapneumovirus pada manusia.

Virus parainfluenza manusia (HPIV) umumnya terlihat pada anak-anak dan merupakan penyebab paling umum dari laringotrakheitis (croup). Empat serotipe yang berbeda dijelaskan, dan mereka berbeda dalam presentasi klinis serta epidemiologi. HPIV-1 dan HPIV-2 bertanggung jawab atas croup. HPIV-3 dikaitkan dengan bronkiolitis dan pneumonia. HPIV-4 adalah patogen yang jarang dilaporkan. Infeksi ulang biasa terjadi sepanjang hidup. HPIV juga dapat menyebabkan penyakit parah pada orang tua, orang dengan gangguan kekebalan, dan pasien dengan penyakit kronis.

Virus Nipah adalah paramyxovirus yang sangat virulen yang pertama kali ditemukan pada tahun 1999. Kasus infeksiya terkonsentrasi terutama di Asia

Tenggara (Malaysia, Singapura, Bangladesh, dan India). Kelelawar buah diidentifikasi sebagai inang alami virus. Wabah 14 kasus, 8 kematian, terjadi di Bangladesh terkait dengan meminum getah kurma antara tahun 2010 dan 2014. Penularan langsung dari babi ke manusia, sapi-manusia, manusia-manusia, dan nosokomial dilaporkan. Virus Nipah menyebabkan ensefalitis akut dengan tingkat kematian yang tinggi (67-92%), meskipun gejala pernapasan juga dijelaskan. Kelumpuhan saraf kranial, ensefalopati, dan distonia adalah di antara gejala sisa neurologis (15-32%) yang terlihat pada individu yang terinfeksi. Relaps terjadi berminggu-minggu dan berbulan-bulan setelah infeksi awal dijelaskan (3,4–7,5%).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pada RSV bronkiolitis, terjadi proliferasi dan nekrosis epitel bronkiolus, menghasilkan obstruksi dari penumpukan epitel yang terkelupas dan peningkatan sekresi lendir. Tanda-tanda infeksi termasuk demam ringan, takipnea, dan mengi. Apnea adalah gejala yang

umum muncul. Paru-paru mengalami hiperinflasi, penurunan pertukaran gas, dan peningkatan kerja pernapasan. Perdarahan paru dilaporkan. Pada anak-anak, RSV secara global merupakan penyebab paling umum dari infeksi saluran pernapasan bawah akut dan penyebab umum otitis media akut dan berulang. Pada pasien dengan sindrom Down, RSV berkembang di usia yang lebih tua dan dikaitkan dengan rawat inap yang lebih lama.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosis cepat dari infeksi RSV dibuat dengan identifikasi antigen virus dari nasal wash menggunakan ELISA atau uji imunofluoresen; Tes cepat berbasis PCR juga digunakan. Tes multipleks dalam hubungannya dengan tes influenza A dan B tersedia secara komersial. Pemeriksaan Xpert adalah salah satu pemeriksaan yang andal dan sensitif. Nilai tes viral load RSV pada hari ke-3 infeksi mungkin berkorelasi dengan kebutuhan perawatan intensif dan kegagalan pernapasan pada anak-anak.

Metapneumovirus pada manusia paling baik didiagnosis dengan PCR. Tes untuk deteksi cepat antigen virus dengan teknik imunofluoresensi, ELISA, dan PCR

tersedia secara luas untuk mendeteksi HPIV. Kultur juga dapat digunakan. ELISA (serum dan CSF) dan PCR (urin dan sekresi pernapasan tetapi bukan darah) keduanya digunakan untuk diagnosis infeksi virus Nipah.

Terapi & Pencegahan

Terapi RSV terdiri dari perawatan suportif, termasuk hidrasi, humidifikasi udara inspirasi, terapi antibiotik (untuk mengurangi morbiditas pernapasan lainnya), dan dukungan ventilasi sesuai kebutuhan. Baik agen bronkodilatasi maupun kortikosteroid tidak menunjukkan kemanjuran pada bronkiolitis meskipun pasien individu dengan bronkospasme yang signifikan atau riwayat asma dapat meresponnya. Setidaknya delapan agen antivirus masih dalam penelitian.

Penggunaan ribavirin aerosol atau IVIG yang diperkaya RSV, atau keduanya, dapat dipertimbangkan untuk digunakan pada pasien berisiko tinggi, seperti mereka yang memiliki riwayat transplantasi sumsum tulang, dan tampaknya mengurangi mortalitas. Antibodi monoklonal profilaksis palivizumab, meskipun direkomendasikan dan efektif pada bayi berisiko tinggi

(bayi prematur dengan usia kehamilan kurang dari 32 minggu serta bayi dengan penyakit jantung dan paru bawaan dan sindrom Down), tidak terbukti efektif di antara orang dewasa dengan RSV.

Terapi azitromisin selama infeksi RSV telah terbukti mengurangi kemungkinan mengi berulang selama tahun berikutnya sekitar 50%.

Tidak ada vaksin RSV yang saat ini tersedia secara komersial.

Pencegahan di rumah sakit memerlukan diagnosis cepat, isolasi kontak cuci tangan, dan mungkin imunisasi pasif. (Imunisasi pasif lebih mahal tetapi dikaitkan dengan peningkatan titer antivirus pada penerima transplantasi sel induk hematologi.) Penggunaan vaksinasi pneumokokus terkonjugasi tampaknya mengurangi kejadian pneumonia bersamaan yang terkait dengan infeksi virus pada anak-anak di beberapa negara. Pengeluaran virus adalah setelah rata-rata 11 hari dan berkorelasi terbalik dengan usia pasien dan secara langsung dengan tingkat keparahan infeksi.

Modalitas terapeutik untuk metapneumovirus manusia dan infeksi virus parainfluenza yang diselidiki termasuk pemberian ribavirin intravena.

- Allen KE et al. Survey of diagnostic testing for RSV in adults: infectious disease physician practices and implications for burden estimates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018 Nov;92(3):206–9. [PMID: 30177420]
- Falsey AR et al. Compassionate use experience with high-titer respiratory syncytial virus (RSV) immunoglobulin in RSV-infected immunokompromais persons. *Transpl Infect Dis.* 2017 Apr;19(2):e12657. [PMID: 28054734]
- Priante E et al. RSV infection and respiratory sequelae. *Minerva Pediatr.* 2018 Dec;70(6):623–33. [PMID: 30379052]
- Xing Y et al. New therapies for acute RSV infections: where are we? *Eur J Pediatr.* 2019 Feb;178(2):131–8. [PMID: 30610420]

3. Influenza Musiman

ESSENSIAL

- Kasus biasanya berpola epidemik.
- Timbul demam, menggigil, malaise, batuk, coryza, dan mialgia.
- Sakit, demam, dan sujud di luar proporsi gejala kataral.
- Leukopenia.

Pertimbangan Umum

Influenza (ortomyxovirus) adalah penyakit yang sangat menular yang ditularkan melalui jalur pernapasan pada manusia. Penularan terjadi terutama oleh droplet nuklei daripada fomites atau kontak langsung. Ada tiga jenis virus influenza yang menginfeksi manusia. Sementara tipe A dapat menginfeksi berbagai mamalia (manusia, babi, kuda, dll) dan burung, tipe B dan C hampir secara eksklusif menginfeksi manusia. Virus tipe A selanjutnya dibagi menjadi sub tipe berdasarkan hemagglutinin (H) dan neuraminidase (N) yang diekspresikan di permukaannya. Ada 18 sub tipe hemagglutinin dan 11 sub tipe neuraminidase.

Epidemi tahunan biasanya muncul pada musim gugur atau musim dingin di daerah beriklim sedang. Hingga 5 juta kasus influenza parah diperkirakan oleh WHO terjadi setiap tahun, dengan hingga 0,5 juta kematian tahunan. Epidemik influenza rata-rata mempengaruhi 10-20% populasi global setiap tahun dan biasanya disebabkan oleh variasi antigenik minor dari virus, atau antigenic drift, yang sering terjadi pada virus influenza A. Di sisi lain, pandemi — terkait dengan

mortalitas yang lebih tinggi — muncul dalam interval yang lebih lama dan bervariasi (puluhan tahun) sebagai konsekuensi dari reassortment genetik utama virus (antigenic shift) atau adaptasi virus unggas atau babi ke manusia (seperti pada pandemi). Virus H1N1 tahun 1918).

[\(https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/](https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/)

Subtipe flu burung yang sangat patogen akan didiskusikan pada bagian selanjutnya. Virus influenza A (pandemi H1N1) asal babi muncul di Meksiko pada tahun 2009 dan dengan cepat menyebar ke seluruh Amerika Utara dan dunia menyebabkan pandemi. Virus ini berasal dari reassortment tiga kali dari garis keturunan virus babi, manusia, dan unggas Amerika Utara dan garis keturunan virus babi Eurasia dan menggantikan virus musiman H1N1 sebelumnya.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Virus influenza musiman tipe A dan B menyebabkan infeksi yang tidak dapat dibedakan secara klinis,

sedangkan tipe C biasanya menyebabkan penyakit ringan. Masa inkubasi adalah 1–4 hari. Pada orang yang tidak divaksinasi, influenza tanpa komplikasi sering kali muncul secara tiba-tiba. Gejala berkisar secara luas dari hampir tanpa gejala hingga kumpulan gejala sistemik (termasuk demam, menggigil, sakit kepala, malaise, dan mialgia) dan gejala pernapasan (termasuk rinore, hidung tersumbat, faringitis, suara serak, batuk nonproduktif, dan nyeri substernal). Gejala dan tanda gastrointestinal dapat terjadi, terutama di antara anak kecil dengan infeksi virus influenza B. Demam berlangsung 1–7 hari (biasanya 3–5). Pasien lanjut usia khususnya mungkin datang dengan keluhan kelesuan dan penurunan status mental, seringkali tanpa demam atau gejala pernafasan. Tanda-tandanya termasuk injeksi faring ringan, wajah memerah, dan kemerahan konjungtiva. Dapat diamati pembesaran kelenjar getah bening serviks dan nyeri tekan trakea. Adanya demam (lebih tinggi dari 38,2 ° C) dan batuk selama musim influenza sangat dapat memprediksi infeksi influenza pada mereka yang berusia lebih dari 4 tahun.

B. Temuan Laboratorium

Tes diagnostik influenza cepat untuk mendeteksi antigen influenza dari usap hidung atau tenggorokan tersedia secara luas, sangat spesifik, dan memberikan hasil yang cepat tetapi memiliki sensitivitas rendah yang mengarah ke hasil negatif palsu yang tinggi. Karena itu, CDC merekomendasikan terapi empiris untuk pasien yang dicurigai influenza. Pemeriksaan penunjang tidak diperlukan kecuali pasien cukup sakit sehingga harus dirawat di rumah sakit. Tidak semua uji diagnostik influenza cepat komersial dapat membedakan antara influenza A dan influenza B, dan tak satu pun uji diagnostik influenza cepat yang tersedia dapat memberikan informasi tentang subtype influenza A. Pemeriksaan immunoassay digital yang lebih baru dan tes amplifikasi asam nukleat cepat lebih sensitif daripada tes diagnostik influenza cepat tradisional; namun, sensitivitas teknik PCR yang lebih baru dikompromikan di awal musim selama periode prevalensi rendah. Usap nasofaring, aspirasi hidung, usap nasofaring gabungan dengan usap orofaringeal, atau bahan dari lavage bronchoalveolar dapat diuji untuk semua jenis influenza.

Jika dicurigai pneumonia influenza, spesimen saluran pernapasan bagian bawah harus dilakukan pemeriksaan RT-PCR atau tes di atas.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding untuk infeksi mirip influenza meliputi berbagai infeksi virus pernapasan (parainfluenza, RSV, demam berdarah atipikal, adenovirus, enterovirus, coronavirus) atau infeksi virus lainnya (flavivirus, CMV, EBV, infeksi HIV akut), serta infeksi bakteri seperti infeksi mikobakteri (pneumonia atipikal), pertusis, dan penyakit Legionnaire. Faktor epidemiologi dapat menunjukkan Legionnaire (perokok lanjut usia). Batuk yang kronis mungkin menunjukkan adanya infeksi adenovirus, mikobakteri, atau pertusis. Leukositosis dan limfadenopati lebih sering terlihat dengan CMV dan EBV. Membedakan influenza dengan DBD memerlukan perhatian pada rinitis (influenza) dan trombositopenia (demam berdarah).

Komplikasi

Rawat inap atau masuk ICU karena influenza sering kali merupakan akibat dari pneumonitis virus difus dengan hipoksemia berat dan terkadang syok. Pasien dengan asma, penghuni panti jompo dan fasilitas perawatan jangka panjang, orang dewasa berusia 65 tahun atau lebih, orang yang sangat gemuk, dan orang dengan kondisi medis yang mendasari (kondisi paru, ginjal, kardiovaskular, hati, hematologi, neurologis dan perkembangan saraf; dan kondisi kekurangan kekebalan, seperti HIV, diabetes, dan sirosis) berisiko tinggi untuk mengalami komplikasi. Infeksi selama kehamilan meningkatkan risiko rawat inap dan mungkin terkait dengan penyakit parah, sepsis, pneumotoraks, dan gagal napas, aborsi spontan, persalinan prematur, dan gawat janin.

Influenza menyebabkan nekrosis pada epitel pernapasan, peningkatan kepatuhan bakteri pada sel yang terinfeksi, dan disfungsi siliaris, yang mempengaruhi infeksi bakteri sekunder. Pneumonia pneumokokus adalah infeksi sekunder yang paling umum, dan pneumonia stafilokokus adalah yang paling serius. Infeksi *Haemophilus spp* juga terjadi. Komplikasi lain yang

sering terjadi adalah sinusitis akut, otitis media, dan bronkitis purulen.

Penyakit kardiovaskular adalah komplikasi dari infeksi influenza, khususnya di antara orang dewasa yang lebih tua, dan influenza dianggap sebagai pemicu yang signifikan untuk infark miokard, penyakit serebrovaskular, dan kematian mendadak. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vaksinasi influenza memiliki efek perlindungan terhadap kejadian kardiovaskular yang merugikan. Komplikasi neurologis, termasuk kejang dan ensefalopati, dapat terjadi. Komplikasi ensefalopati influenza jarang terjadi.

Sindrom Reye adalah komplikasi yang jarang dan parah dari influenza (biasanya tipe B) dan penyakit virus lainnya (terutama varicella), terutama pada anak kecil. Ini terdiri dari gagal hati progresif cepat dan ensefalopati, dan ada tingkat kematian 30%. Patogenesisnya tidak diketahui, tetapi sindrom ini dikaitkan dengan penggunaan aspirin dalam pengelolaan infeksi virus.

Pengobatan

Pengobatan bersifat suportif. Terapi antivirus harus dipertimbangkan untuk semua orang dengan penyakit akut, khususnya mereka yang berisiko tinggi mengalami komplikasi yang memiliki presentasi klinis sugestif atau dengan influenza yang dikonfirmasi di laboratorium. Uji klinis menunjukkan pengurangan durasi gejala, masuk rumah sakit, serta komplikasi sekunder, seperti otitis, sinusitis, atau pneumonia, tetapi tidak pada mortalitas saat menggunakan agen ini. Manfaat maksimal diharapkan dengan permulaan terapi paling awal. Meskipun manfaat terapi antivirus setelah 48 jam sakit berkurang, terapi ini harus dimulai jika pasien dirawat di rumah sakit atau sakit parah. Manfaat telah dicatat hingga 4–5 hari setelah sakit.

Pilihan pengobatan antivirus harus didasarkan pada kerentanan virus yang beredar. Saat ini, karena tingkat resistensi yang tinggi terhadap adamantanes (amantadine dan rimantadine) bertahan di antara virus influenza A musiman H1N1 dan H3N2 dan agen ini tidak efektif melawan virus influenza B, amantadine dan rimantadine tidak direkomendasikan untuk pengobatan.

Tiga penghambat neuraminidase yang disetujui FDA untuk pengobatan influenza A dan B: oseltamivir

oral, zanamivir hirup, dan peramivir intravena. CDC merekomendasikan pengobatan dengan oseltamivir oral (75 mg dua kali sehari selama 5 hari) sebagai obat pilihan untuk pasien dari segala usia, wanita hamil, dan pasien yang dirawat di rumah sakit atau mengalami infeksi yang rumit. Absorpsi oseltamivir oral dianggap dapat diandalkan, kecuali pada pasien dengan gangguan motilitas lambung atau perdarahan gastrointestinal.

Zanamivir inhalasi (10 mg, 2 inhalasi dua kali sehari selama 5 hari) diindikasikan untuk influenza akut tanpa komplikasi pada pasien berusia 7 tahun ke atas, relatif dikontraindikasikan di antara orang dengan asma karena risiko bronkospasme, dan tidak diformulasikan untuk digunakan dalam ventilasi mekanis. pasien. Zanamivir yang dihirup kurang efektif untuk pneumonia, mungkin karena ketersediaan hayati yang buruk di paru-paru perifer.

Peramivir intravena (600 mg dalam dosis tunggal) digunakan untuk pengobatan rawat jalan dari infeksi tanpa komplikasi pada pasien berusia 18 tahun ke atas dan direkomendasikan bila ada kekhawatiran tentang absorpsi oral oseltamivir yang tidak memadai. Kemanjuran

peramivir pada pasien dengan penyakit parah dan pada pasien influenza B. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dosis berulang untuk peramivir intravena hingga 5 hari adalah aman, efektif dan memperpendek durasi penyakit influenza.

Resistensi terhadap penghambat neuraminidase (oseltamivir, zanamivir, dan peramivir) dapat terjadi selama atau setelah penggunaan jangka panjang pada pasien dengan gangguan kekebalan, terutama pada orang yang telah menjalani transplantasi sel induk hematopoietik. Zanamivir intravena adalah obat penelitian yang dapat diminta untuk penggunaan klinis jika ada kekhawatiran tentang jenis influenza yang resistan terhadap oseltamivir. Laninamivir adalah penghambat neuraminidase inhalasi jangka panjang yang digunakan untuk pengobatan influenza musiman, termasuk infeksi yang disebabkan oleh virus yang resistan terhadap oseltamivir. Ini dilisensikan di Jepang dan Korea Selatan tetapi tidak di Amerika Serikat.

Baloxavir (penghambat selektif endonuklease yang bergantung pada topi influenza yang diberikan sebagai dosis oral tunggal) disetujui FDA untuk pengobatan

infeksi influenza A dan B yang tidak rumit. Ini diberikan sebagai 40 mg atau 80 mg per oral sekali sehari tergantung pada berat badan (dosis yang lebih tinggi untuk orang 80 kg atau lebih) dan harus diberikan dalam 48 jam pertama setelah infeksi. Efek sampingnya termasuk diare dan bronkitis, dan sampai saat ini, efeknya pada pasien yang berusia lebih dari 65 tahun atau lebih muda dari 12 tahun belum diketahui. Mekanisme kerja Baloxavir yang khusus kemungkinan besar akan membuatnya berguna sebagai bagian dari terapi multidrug untuk penyakit resisten. Untuk penyakit yang rumit, terutama pada pasien dengan immunosupresi, kombinasi oseltamivir, amantadine, dan ribavirin tampaknya menghasilkan pemberantasan virus yang lebih cepat tetapi tidak ada perbaikan klinis yang pasti.

Organosilan kelas pertama memiliki aktivitas antivirus yang manjur melawan virus influenza A yang resisten terhadap amantadine dan oseltamivir. Dapivirine, penghambat transkriptase balik non-nukleosida HIV yang disetujui FDA, memiliki antivirus spektrum luas melawan beberapa galur virus influenza A dan B. Iminosugars juga

sedang dipelajari. Saran yang diperbarui tersedia di <http://www.cdc.gov/flu/index.htm>.

Prognosis

Durasi penyakit tanpa komplikasi adalah 1–7 hari, dan prognosinya sangat baik pada orang dewasa yang sehat dan bukan lansia. Rawat inap biasanya terjadi pada orang dengan penyakit medis yang mendasari, pada usia ekstrem, dan pada wanita hamil. Sebagian besar kematian disebabkan oleh pneumonia bakterial meskipun terjadi eksaserbasi proses penyakit lain, khususnya penyakit jantung. Pneumonia akibat influenza memiliki angka kematian yang tinggi di antara wanita hamil dan orang dengan riwayat penyakit jantung reumatik. Kematian di antara orang dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan influenza berkisar dari 4% sampai 8%, meskipun mortalitas yang lebih tinggi (lebih dari 10–15%) dapat terlihat selama pandemi dan di antara individu dengan gangguan kekebalan. Setidaknya 64% kematian akibat pneumonia dan influenza terjadi di antara orang lanjut usia di Amerika Serikat, yang hanya terdiri dari 15% populasi.

Jika demam berulang atau berlanjut selama lebih dari 4 hari dengan batuk produktif dan jumlah sel darah putih lebih dari 10.000 / mL, infeksi bakteri sekunder harus dicurigai.

Pencegahan

Pemberian vaksin influenza setiap tahunnya adalah langkah yang paling efektif untuk mencegah influenza dan komplikasinya. Vaksin influenza musiman dapat mengurangi rawat inap influenza sekitar 61%. Vaksinasi petugas kesehatan dikaitkan dengan penurunan mortalitas di antara pasien rawat inap dan mereka yang berada di fasilitas perawatan jangka panjang. Vaksinasi mencegah penyakit influenza pada wanita hamil dan bayinya selama bulan-bulan pertama kehidupan.

ACIP dan *American College of Obstetricians and Gynecologists* 'Committee merekomendasikan pemberian vaksinasi influenza tahunan untuk semua orang yang berusia di atas 6 bulan tanpa kontraindikasi. Vaksinasi ditekankan untuk kelompok berisiko tinggi dan kontak serta pengasuhnya.

Beberapa analisis database Cochrane telah meneliti kemanjuran vaksin influenza pada populasi tertentu. Kelompok yang diteliti termasuk pasien dengan COPD (penurunan yang didokumentasikan dalam eksaserbasi dengan vaksin yang tidak aktif), orang tua (di mana vaksinasi menunjukkan beberapa kemanjuran), orang dewasa dengan kanker (bukti lemah, beberapa angka kematian yang lebih rendah dan hasil terkait influenza), orang dewasa yang sehat (kemanjuran yang ditetapkan dengan vaksin yang tidak aktif, tetapi hanya memiliki efek yang kecil pada wanita hamil dan bayi baru lahir), dan anak-anak yang sehat (di mana vaksin yang hidup dan yang tidak aktif menurunkan tingkat infeksi influenza).

Ulasan lain menyatakan kemanjuran dan keamanan vaksinasi influenza pada pasien dengan rheumatoid arthritis, asma, atau myasthenia gravis, dan pasien panti jompo. Individu yang mengalami obesitas memiliki respons yang terganggu terhadap vaksin influenza.

Berbagai produk vaksin influenza telah dilisensikan di Amerika Serikat dan tersedia dari produsen yang berbeda (lihat Tabel 30–8). Ini termasuk vaksin influenza yang tidak aktif (dosis standar atau tinggi, trivalen [IIV3]

atau kuadriavalen [IIV4], adjuvant atau tidak adjuvan), vaksin rekombinan (trivalen [RIV3] atau kuadriavalen [RIV4]), dan vaksin influenza hidup yang dilemahkan (LAIV4) . Semua vaksin trivalen mengandung antigen dari satu strain masing-masing influenza A (H1N1), influenza A (H3N2), dan influenza B. Vaksin quadrivalent termasuk strain influenza B. CDC tidak mengesahkan satu produk vaksin influenza di atas yang lain, meskipun setiap produk vaksin influenza memiliki indikasi usia dan kontraindikasi yang berbeda. CDC menerbitkan rekomendasi influenza tahunannya pada akhir musim panas (www.cdc.gov/mmwr).

LAIV4 (yang tidak direkomendasikan oleh CDC selama musim 2016-2017 dan 2017-2018 karena kekhawatiran tentang keefektifannya terhadap virus influenza pada tahun-tahun sebelumnya) saat ini dianggap sebagai pilihan yang dapat diterima untuk kelompok yang terindikasi.

Orang dewasa di atas usia 18 tahun, termasuk wanita hamil, dapat menerima vaksin influenza apa pun, dengan sedikit pengecualian. Pasien yang berusia 65 tahun atau lebih harus menerima vaksin influenza tak aktif

trivalen dosis tinggi yang mengandung hemagglutinin empat kali lebih banyak daripada dosis standar (Dosis Tinggi Fluzone), atau Fluad, vaksin influenza yang tidak aktif trivalen yang mengandung adjuvan (MF59), yang meningkatkan respons imun ke vaksin. Orang dewasa yang berusia di atas 65 tahun dapat menggunakan vaksin intramuskular IIV atau RIV; dalam uji coba acak yang besar, IIV3 dosis tinggi menunjukkan kemanjuran yang lebih tinggi daripada IIV3 dosis standar dan dapat memberikan perlindungan yang lebih baik. Beberapa data menunjukkan vaksinasi intradermal lebih efektif daripada vaksinasi intramuskular untuk lansia. Vaksin herpes zoster aman digunakan bersamaan dengan vaksin influenza musiman pada pasien berusia di atas 50 tahun, dengan imunogenisitas yang serupa.

Untuk pasien dengan kanker, regimen kemoterapi yang mengandung rituximab menunjukkan gangguan sintesis sel B dan Ig secara terus-menerus, dan hal ini dapat menurunkan respons humoral terhadap vaksin influenza. Vaksin tambahan efektif tetapi menghasilkan eksaserbasi penyakit yang singkat pada orang dengan

arthritis psoriatis yang menggunakan penghambat TNF-
alfa.

Vaksinasi dikontraindikasikan untuk orang dengan riwayat reaksi alergi parah terhadap influenza. Tindakan pencegahan harus diambil jika pasien melaporkan riwayat sindrom Guillain-Barré 6 minggu setelah vaksin influenza dan jika pasien memiliki penyakit akut sedang hingga berat dengan atau tanpa demam sampai perbaikan klinis. Orang dengan riwayat alergi telur dengan gatal-gatal hanya dapat menerima vaksin influenza yang direkomendasikan. Mereka dengan reaksi alergi yang lebih parah terhadap telur dapat menerima vaksin yang direkomendasikan di bawah pengawasan ketat di fasilitas perawatan kesehatan di bawah pengawasan penyedia dengan pengalaman mengobati reaksi alergi yang parah. Hanya vaksin rekombinan yang benar-benar bebas telur. Informasi vaksin tambahan dapat ditemukan di <http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/index.htm>.

Kemoprofilaksis antivirus dapat mencegah 70–90% infeksi influenza. Kemoprofilaksis tidak direkomendasikan secara rutin dan tidak

direkomendasikan sebelum pemaparan untuk mencegah perkembangan resistensi.

Kemoprofilaksis dapat dipertimbangkan untuk orang-orang yang berisiko tinggi mengalami komplikasi dari infeksi yang terpapar pada pasien yang terinfeksi dalam waktu 2 minggu setelah vaksinasi, untuk orang-orang yang tidak mungkin merespons vaksinasi karena immunosupresi setelah terpapar pada orang yang terinfeksi, untuk orang-orang yang kontraindikasi vaksinasi dan yang berisiko tinggi mengalami komplikasi setelah terpapar pada orang yang terinfeksi, dan untuk pencegahan infeksi pada penghuni institusi selama wabah. Sebagai alternatif, seseorang dapat dipantau secara ketat, dan terapi antivirus dimulai pada awal gejala setelah terpapar. Inisiasi kemoprofilaksis tidak disarankan lebih dari 48 jam setelah terpapar. Pasien yang memakai kemoprofilaksis harus mencari perawatan medis segera jika penyakit serupa influenza berkembang.

Kemoprofilaksis terhadap influenza A dan B dilakukan dengan pemberian harian neuraminidase inhibitor oseltamivir (75 mg / hari, oral) atau zanamivir (10 mg / hari, dihirup) untuk dilanjutkan hingga 7 hari

setelah pajanan terakhir yang diketahui. Untuk pengendalian wabah di fasilitas perawatan jangka panjang dan rumah sakit, direkomendasikan minimal 2 minggu, termasuk pada orang yang divaksinasi jika vaksin musiman tidak cocok dengan strain yang beredar, untuk dilanjutkan hingga 1 minggu setelah identifikasi kasus terakhir yang diketahui. Zanamivir tidak boleh diberikan sebagai kemoprofilaksis untuk penderita asma, penghuni panti jompo, atau anak di bawah 5 tahun.

Mencuci tangan dan penggunaan masker bedah tampaknya mencegah penularan isolat virus influenza di rumah jika diterapkan dalam waktu 36 jam setelah mengenali gejala pada pasien indeks. Intervensi nonfarmasi tersebut membantu mengurangi penyebaran pandemi dan interpandemi influenza ke orang yang tidak divaksinasi. Dalam sebuah penelitian, pasien dengan infeksi influenza musiman H1N1 dapat menular dari 1 hari sebelum hingga sekitar 7 hari setelah onset penyakit. Anak-anak dan orang yang mengalami immunosupresi menunjukkan pelepasan virus yang berkepanjangan dan dapat menularkan lebih lama. Istirahat sekolah musim dingin selama periode penularan influenza tinggi

tampaknya menurunkan tingkat kunjungan ke praktisi perawatan primer untuk penyakit influenza di antara anak-anak dan orang dewasa.

Data saat ini tidak cukup untuk memodifikasi penggunaan statin untuk vaksinasi influenza. Namun, mungkin ada beberapa gangguan efektivitas terhadap komponen vaksin H3N2 influenza A dari efek imunomodulator statin.

Setiap pasien rumah sakit yang dicurigai infeksi harus diisolasi di kamar individu dengan kewaspadaan standar dan droplet. Pedoman CDC merekomendasikan masker N95 yang setara untuk prosedur yang menimbulkan aerosol (misalnya, bronkoskopi, intubasi elektif, penyedotan, pemberian obat nebulisasi). Untuk prosedur semacam itu, ruang isolasi infeksi yang ditularkan melalui udara dapat digunakan, dengan udara dikeluarkan langsung di luar atau disirkulasi ulang setelah penyaringan dengan filter udara partikulat efisiensi tinggi (HEPA). Kepatuhan yang ketat terhadap kebersihan tangan dengan sabun dan air atau pembersih tangan berbasis alkohol dan pelepasan segera sarung tangan dan peralatan lain setelah kontak dengan sekresi pernapasan

sangat penting. Tindakan pencegahan harus dipertahankan hingga 7 hari sejak onset gejala atau hingga 24 jam setelah resolusi gejala, mana saja yang lebih lama. Profilaksis pasca pajanan atau pemantauan ketat dan pengobatan dini harus dipertimbangkan untuk kontak dekat pasien yang berisiko tinggi untuk komplikasi influenza dan dapat dipertimbangkan untuk tenaga kesehatan, petugas kesehatan masyarakat, atau tenaga medis pertama yang mengalami pajanan kontak dekat dan tidak terlindungi dari orang dengan infeksi virus influenza selama periode penularan orang tersebut.

Rejimen vaksinasi dosis rendah (hingga 3,5 mcg) dianjurkan oleh beberapa penyedia untuk mengatasi kekurangan vaksin influenza yang ekstrem, terutama di negara-negara berkembang, dengan vaksinasi yang memadai terhadap semua komponen kecuali H3N2, di mana serokonversi berkurang.

Kapan Harus Dirawat

- Ketersediaan layanan pendukung yang terbatas.
- Pneumonia atau penurunan saturasi oksigen.
- Perubahan status mental.

- Pertimbangkan jika disertai kehamilan.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
FluView: a weekly U.S. influenza surveillance report.
<https://www.cdc.gov/flu/weekly> Cochrane Library.
Influenza: evidence from Cochrane Reviews.
<https://www.cochranelibrary.com/collections/doi/10.1002/14651858.SC000006/full>

Cohen C et al. Vaccinating mothers to protect their babies against influenza. *J Infect Dis.* 2020 Jan 1;221(1):5–7. [PMID: 31671176]

Ferdinands JM et al. Waning of influenza vaccine protection: exploring the trade-offs of changes in vaccination timing among older adults. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 10;70(8):1550–9. [PMID: 31257422]

Hayden FG et al; Baloxavir Marboxil Investigators Group. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med.* 2018 Sep 6;379(10):913–23. [PMID: 30184455]

Marty FM et al. Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalized patients with influenza: an international, randomised, double-blind, doubledummy, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017 Feb; 5(2):135–46. [PMID: 28094141]

Whitley RJ et al. Resistance of influenza virus to antiviral medications. *Clin Infect Dis.* 2019 Sep 20. [Epub ahead of print] [PMID: 31538179]

4. Flu Burung

-
- Kebanyakan kasus manusia terjadi setelah terpapar unggas yang terinfeksi.
 - Secara klinis tidak dapat dibedakan dari influenza musiman.
 - Faktor epidemiologi membantu dalam diagnosis.
 - Pemeriksaan antigen cepat mengkonfirmasi diagnosis tetapi tidak membedakan unggas dari influenza musiman.
-

Pertimbangan Umum

Virus influenza zoonosis berbeda dari virus influenza musiman manusia dan tidak mudah menular antarmanusia. Selain itu, sejumlah perubahan genetik virus diperlukan untuk adaptasi pada manusia. Untuk virus flu burung, burung adalah inang alami. Di seluruh dunia dan di Amerika Utara, wabah flu burung A terjadi pada unggas dari waktu ke waktu (termasuk wabah 2016 di Dubois County, Indiana, dengan kasus unggas tetapi tidak ada manusia), dan virus telah menjadi endemik pada unggas di beberapa negara, kebanyakan di Asia Tenggara dan Mesir. Kadang-kadang, virus flu burung dapat menginfeksi manusia atau mamalia lain, termasuk kucing dan anjing peliharaan. Penyakit pada manusia berkisar

dari penyakit ringan hingga penyakit parah progresif cepat dan kematian tergantung pada subtype.

Faktor risiko utama penularan pada manusia adalah paparan langsung atau tidak langsung terhadap unggas hidup atau mati yang terinfeksi atau lingkungan yang terkontaminasi, seperti pasar unggas hidup. Pemotongan dan penanganan bangkai unggas yang terinfeksi juga merupakan faktor risiko.

Munculnya subtype virus avian influenza H5, H7, dan H9 pada manusia menimbulkan kekhawatiran bahwa virus tersebut dapat mengalami reassortment atau mutasi genetik pada beberapa gen dan mengembangkan penularan dari manusia ke manusia yang lebih besar yang berpotensi menimbulkan pandemi global. Semua infeksi virus flu burung yang fatal memperoleh segmen gen internalnya dari virus H9N2, subtype flu burung yang paling tersebar luas.

Infeksi manusia dengan virus H5N1 telah dilaporkan ke WHO dari 16 negara, laporan pertama di Amerika terjadi di Kanada pada tahun 2014, dan sekitar 60% kasus telah meninggal. Infeksi virus avian influenza H7N9 pertama kali dilaporkan di China pada tahun 2013.

Sejak itu, banyak kasus telah dilaporkan di seluruh dunia dengan rata-rata angka kematian 40%. Infeksi virus avian influenza H7 lainnya (H7N2, H7N3, dan H7N7) telah terjadi secara sporadis di seluruh dunia. Kasus influenza H9N2 pada manusia yang langka juga dilaporkan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Sulit membedakan flu burung dengan flu biasa. Riwayat paparan unggas yang mati atau sakit atau pasar unggas hidup dalam 10 hari sebelumnya, perjalanan baru-baru ini ke Asia Tenggara atau Mesir, atau kontak dengan kasus yang diketahui harus diselidiki. Pasien yang terinfeksi virus avian influenza A H5N1 atau H7N9 memiliki perjalanan klinis yang agresif. Gejala dan tandanya antara lain demam diikuti gejala pernapasan bagian bawah (batuk, dispnea). Gejala saluran pernapasan bagian atas lebih jarang. Gejala gastrointestinal dilaporkan lebih sering pada infeksi H5N1. Konjungtivitis dilaporkan pada infeksi influenza H7. Sistem lain juga dapat terlibat yang menyebabkan manifestasi neurologis (ensefalopati, kejang) dan gangguan hati. Kondisi demam yang

berkepanjangan dan malaise umum sering terjadi. Kegagalan pernapasan, disfungsi multiorgan, dan syok septik adalah penyebab kematian yang biasa. Superinfeksi bakteri dilaporkan.

Untuk infeksi manusia dengan infeksi virus avian influenza H7N7 dan N9B2, sebagian besar kasusnya ringan dengan beberapa kasus dirawat di rumah sakit dan sangat sedikit laporan kematian akibat infeksi.

B. Temuan Laboratorium

Tes antigen cepat komersial saat ini tidak sensitif secara optimal atau spesifik untuk mendeteksi influenza H5N1 dan tidak boleh menjadi tes definitif untuk menegakkan influenza. Tes RT-PCR yang lebih sensitif tersedia di banyak rumah sakit dan departemen kesehatan negara bagian. Hasil diagnostik dapat ditingkatkan dengan pengumpulan sampel awal, sebaiknya dalam waktu 7 hari setelah onset penyakit. Usap tenggorok atau spesimen pernapasan bagian bawah (seperti aspirasi trakea atau cairan lavage bronchoalveolar) dapat memberikan hasil deteksi yang lebih tinggi daripada usap hidung. Ketika strain yang sangat patogen, seperti infeksi virus influenza

H5N1, dicurigai, penanganan sampel ini harus sangat hati-hati selama pemeriksaan pendahuluan. Sampel positif kemudian harus diteruskan ke otoritas kesehatan masyarakat yang sesuai untuk penyelidikan lebih lanjut (misalnya, kultur) di laboratorium dengan tingkat keamanan hayati yang memadai (level 3).

Pengobatan

Pasien dengan penyakit parah dan kasus yang dikonfirmasi dan kemungkinan besar dengan penyakit ringan harus menerima perawatan secepat mungkin. Rekomendasi lini pertama saat ini adalah menggunakan penghambat neuraminidase oseltamivir, 75 mg secara oral dua kali sehari selama 5 hari yang diberikan dalam waktu 48 jam sejak timbulnya penyakit. Kursus terapi yang lebih lama (misalnya, 10 hari) harus dipertimbangkan pada pasien rawat inap dengan penyakit parah dan pelepasan virus yang persisten. Data tentang penggunaan zanamivir hirup atau peramivir untuk flu burung yang parah masih kurang. Oseltamivir secara keseluruhan, dengan pemodelan, dikaitkan dengan penurunan 49% kematian akibat infeksi virus flu burung H5N1. Seperti pada

influenza musiman, oseltamivir enterik diabsorpsi dengan baik pada orang yang sakit kritis tanpa stasis lambung, malabsorpsi yang diketahui, atau perdarahan gastrointestinal. Peramivir intravena harian (600 mg, dikurangi menjadi 200 mg untuk disfungsi ginjal) selama minimal 5 hari dan maksimal 10 hari atau lebih (tergantung pada tingkat keparahan penyakit) atau zanamivir (10 mg dihirup setiap hari selama 10 hari) dapat dipertimbangkan pada pasien seperti itu. Terapi kombinasi dengan amantadine atau rimantadine (di negara-negara di mana strain virus A influenza H5N1 cenderung rentan terhadap adamantanes) dapat dipertimbangkan pada pasien dengan pneumonia atau penyakit progresif. Resistensi strain flu burung H5N1 terhadap amantadine dan rimantadine terdapat di sebagian besar wilayah geografis. Resistensi terhadap penghambat neuraminidase (oseltamivir, zanamivir, dan peramivir) dapat terjadi pada pasien yang terinfeksi virus H5NA dan H7N9. Pengobatan yang berhasil dengan pemberian plasma pemulihan dilaporkan.

Pencegahan

Metode pencegahan yang paling efektif adalah dengan menghindari paparan. Orang yang bekerja dengan unggas harus mempraktikkan kebersihan tangan yang baik dan menggunakan alat pelindung diri yang sesuai. Para pekerja ini juga harus divaksinasi untuk melawan influenza musiman, karena hal ini dapat mengurangi kemungkinan koinfeksi flu burung dan musiman. Orang harus menghindari mengunjungi pasar unggas hidup bila dapat dan harus menghindari kontak dengan unggas yang sakit. Tidak ada risiko tertular flu burung melalui konsumsi produk unggas yang dimasak dengan baik. Pemerintah AS melarang impor unggas dari daerah tertular. Pemusnahan hewan telah efektif dalam mengakhiri wabah flu burung yang sangat patogen tetapi sulit dilakukan pada unggas yang terinfeksi H7 karena kebanyakan tidak menunjukkan gejala. Kebijakan terkait penutupan pasar unggas hidup selama wabah unggas masih kontroversial.

Orang yang terpapar harus memantau diri mereka sendiri selama 10 hari setelah paparan terakhir yang diketahui dan harus mencari perhatian medis segera jika demam baru atau gejala pernapasan berkembang.

Profilaksis pascapajanan tidak dianjurkan pada orang yang bekerja dengan burung yang tidak terinfeksi atau yang menggunakan alat pelindung diri yang sesuai saat bekerja dengan burung yang terinfeksi. Untuk orang dengan pajanan pada orang yang terinfeksi, profilaksis pasca pajanan dianjurkan untuk anggota rumah tangga dan keluarga dan dapat dipertimbangkan untuk personel perawatan kesehatan dengan kontak dekat tanpa pelindung. Regimen profilaksis pasca pajanan termasuk 75 mg oseltamivir secara oral atau 10 mg zanamivir hirup dua kali sehari selama 5 atau 10 hari dari pajanan terakhir yang diketahui, tergantung pada lamanya pajanan. Pengawasan yang cermat untuk kasus manusia dan penimbunan obat yang hati-hati dengan pembangunan infrastruktur untuk diseminasi adalah modalitas pengendalian yang penting. Cara pengendalian nonfarmakologis meliputi masker, *social distancing*, karantina, pembatasan perjalanan, dan pembangunan infrastruktur, khususnya untuk unit gawat darurat.

Vaksin saat ini tidak memberikan perlindungan silang terhadap galur virus influenza H5, H7, dan H9. Pemerintah AS memiliki persediaan vaksin H5N1

tambahan prapandemi dan vaksin H7N9 yang tidak tersedia untuk umum. Sifat genetik yang sangat beragam dan pesatnya evolusi virus avian influenza mengakibatkan munculnya virus yang tidak tercakup dalam stok vaksin. Pengembangan vaksin baru sedang berlangsung untuk menghasilkan vaksin melawan H7N9 dan H5N1 dengan perlindungan yang lebih luas terhadap strain yang tidak tertandingi. Beberapa dari vaksin ini sedang dipelajari dalam uji praklinis dan klinis; namun, saat ini tidak ada vaksin yang tersedia secara komersial untuk manusia.

Karena potensi pandemi influenza untuk banyak virus reassortment baru tidak sepenuhnya diketahui, pengawasan lanjutan sangat penting, dan penimbunan vaksin, adjuvan, dan obat-obatan (oseltamivir dan zanamivir) dijamin di tingkat kesehatan masyarakat.

de Vries RD et al. Avian influenza A virus pandemic preparedness and vaccine development. *Vaccines* (Basel). 2018 Jul 25;6(3):E46. [PMID: 30044370]
Hassan AO et al. Adenovirus vector-based multi-epitope vaccine provides partial protection against H5, H7, and H9 avian influenza viruses. *PLoS One*. 2017 Oct 12;12(10):e0186244. [PMID: 29023601]

Pitisuttithum P et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated influenza H5 candidate vaccine strain A/17/turkey/Turkey/05/133 H5N2 and its priming effects for potential pre-pandemic use: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017 Aug;17(8):833–42. [PMID: 28533093]

Sun X et al. Stockpiled pre-pandemic H5N1 influenza virus vaccines with AS03 adjuvant provide cross-protection from H5N2 clade 2.3.4.4 virus challenge in ferrets. *Virology.* 2017 Aug;508:164–9. [PMID: 28554058]

5. *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*

ESSENSIAL

- Penyakit pernapasan ringan, sedang, atau berat.
- Bepergian ke daerah endemik dalam 10 hari sebelum gejala muncul, termasuk Cina daratan, Hong Kong, Singapura, Taiwan, Vietnam, dan Toronto.
- Demam terus menerus; batuk kering, sebagian besar sesak napas.
- Diagnosis dipastikan dengan pemeriksaan antibodi atau isolasi virus.
- Tidak ada perawatan khusus; kematian setinggi 14% dalam kasus yang didiagnosis secara klinis.

Intisari Diagnosis

Pertimbangan Umum

SARS adalah sindrom pernapasan yang disebabkan oleh virus korona, ditularkan melalui kontak langsung atau tidak langsung antara selaput lendir dengan droplet pernapasan yang menular. Virus keluar dari kotoran, tetapi pola penularan fekal-oral tidak diketahui. Waduk alami tampaknya adalah kelelawar tapal kuda (yang memakan dan menjatuhkan buah-buahan yang tertelan musang, waduk yang diduga sebelumnya dan inang yang kemungkinan besar menguat), yang dapat membawa berbagai jenis virus korona yang berbeda.

Kasus paling awal dilacak ditemukan oleh petugas kesehatan di Provinsi Guangdong di China pada akhir 2002, dengan penyebaran cepat setelahnya ke seluruh Asia dan Kanada, dianggap sebagai konsekuensi penyebaran melalui perjalanan. Kasus terakhir dilaporkan pada tahun 2004. Wabah tahun 2003 melibatkan 8.098 kemungkinan kasus dari 29 negara, dengan 774 kematian. Sembilan kasus tambahan yang terkait dengan laboratorium penelitian dilaporkan di China pada tahun 2004 tanpa ada kasus lebih lanjut yang dilaporkan sejak saat itu. Penghapusan pasangan 29 basa berevolusi selama

penularan dari manusia ke manusia, dan dianggap bertanggung jawab sebagian atas penanggulangan wabah.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

SARS adalah pneumonia atipikal yang menyerang semua kelompok umur. Tingkat keparahannya berkisar dari penyakit asimtomatik hingga penyakit pernapasan yang parah. Banyak kasus subklinis mungkin tidak terdiagnosis. Musiman, seperti halnya influenza, tidak ditetapkan. Masa inkubasi adalah 2-7 hari, dan dapat menyebar ke kontak pasien yang terkena selama 10 hari. Waktu rata-rata dari timbulnya gejala klinis hingga masuk rumah sakit adalah 3–5 hari. Dalam semua kasus klinis, demam terus-menerus muncul; menggigil atau kaku (atau keduanya), batuk, sesak napas, rales, dan rhonchi adalah aturannya. Sakit kepala, mialgia, dan sakit tenggorokan umum terjadi dengan diare encer yang terjadi pada sebagian pasien. Pasien lansia mungkin melaporkan malaise dan delirium, tanpa respons demam yang khas.

B. Temuan dan Pencitraan Laboratorium

Leukopenia (terutama limfopenia) dan koagulasi intravaskular diseminata derajat rendah sering terjadi. Peningkatan sedang dari ALT dan kreatin kinase sering terlihat. Saturasi oksigen arteri kurang dari 95% dengan infiltrat paru nonspesifik terbukti pada 80% individu yang terkena. CT scan resolusi tinggi tidak normal pada 67% pasien dengan radiografi dada yang awalnya normal.

Serologi serum, termasuk enzyme immunoassay dan fluorescent antibody assays, tersedia di departemen kesehatan masyarakat di tingkat negara bagian, walaupun serokonversi mungkin tidak terjadi sampai 3 minggu setelah timbulnya gejala. Tingkat deteksi virus yang menggunakan RT-PCR konvensional umumnya rendah selama minggu pertama penyakit. Urine, aspirasi nasofaring, dan spesimen feses positif pada 42%, 68%, dan 97%, masing-masing, pada hari ke-14 penyakit. Isolasi virus secara teknis melelahkan dan memakan waktu.

Komplikasi

ARDS, dengan konsolidasi bilateral yang luas, terjadi pada sekitar 16% pasien, dan sekitar 20-30% pasien memerlukan intubasi dan ventilasi mekanis.

Pengobatan

Kasus yang parah membutuhkan manajemen suportif yang intensif. Pemberian agen yang berbeda termasuk, lopinavir / ritonavir, ribavirin, interferon, IVIG, dan kortikosteroid sistemik digunakan selama epidemi tahun 2003, tetapi kemanjuran pengobatan dari agen ini tetap tidak meyakinkan. Penelitian in vitro dengan ribavirin tidak menunjukkan aktivitas melawan virus, dan analisis retrospektif epidemi di Toronto menunjukkan hasil yang lebih buruk pada pasien yang menerima obat tersebut. Sebuah studi 2017 tentang alisporivir, analog siklosporin A nonimunopresif, sendiri dan dalam kombinasi dengan ribavirin, awalnya menunjukkan kemanjuran in vitro tetapi kemudian tidak meningkatkan hasil pada model tikus. Sebuah meta-analisis yang mempelajari penggunaan jamu Cina gagal menunjukkan kemanjuran dalam mengobati SARS. Studi yang menggunakan antibodi monoklonal sedang dilakukan berdasarkan

respons beberapa pasien terhadap serum pemulihan kekebalan pasien yang sembuh.

Prognosis

Angka kematian keseluruhan dari kasus yang teridentifikasi adalah sekitar 14%. Faktor prognostik yang buruk termasuk usia lanjut (angka kematian lebih dari 50% pada mereka yang berusia di atas 65 tahun dibandingkan dengan kurang dari 1% untuk mereka yang berusia di bawah 2 tahun), infeksi hepatitis B kronis yang diobati dengan lamivudine, dehidrogenase laktat awal atau puncak tinggi yang tinggi, konsentrasi, jumlah neutrofil tinggi saat presentasi, diabetes melitus, penyakit ginjal akut, dan jumlah CD4 dan CD8 yang rendah saat presentasi.

Pencegahan

Petugas kesehatan yang terlibat dalam prosedur yang melibatkan kontak dengan droplet pernapasan berisiko terkena infeksi. Isolasi pasien berisiko tinggi sangat penting, dan tindakan higienis sederhana dapat membantu mengurangi penularan.

Tindakan pengendalian termasuk karantina di rumah untuk orang-orang yang berisiko tinggi terpapar. Industri pariwisata, khususnya hotel yang memperhatikan kebersihan dan karantina, merupakan tempat penting untuk tindakan pengendalian wabah di masa lalu.

Meskipun masker berguna untuk mencegah infeksi yang didapat di rumah sakit, validitasnya di komunitas tetap tidak berdasar. Pelaporan kasus yang dicurigai secara terus-menerus sangat penting, seperti kesadaran akan pembatasan perjalanan internasional. Modalitas yang paling hati-hati termasuk pemantauan selama 10 hari setelah paparan potensial terakhir dan pengurangan pasien yang sedang pulih untuk interval yang sama.

Saat ini, terdapat dua kandidat vaksin dalam tahap awal pengembangan. Salah satunya adalah domain SARS pengikat reseptor residu asam amino 218-amino, diekspresikan dalam ragi, dan itu disebut RBD219-N1.

Yang lainnya adalah vaksin DNA plasmid tunggal yang mengkode lonjakan (S) glikoprotein SARS; telah terbukti aman dalam uji klinis fase I (NCT00099463).

- de Wilde AH et al. Alisporivir inhibits MERS- and SARS-coronavirus replication in cell culture, but not SARS-coronavirus infection in a mouse model. *Virus Res.* 2017 Jan 15;228:7–13. [PMID: 27840112]
- Lau SKP et al. Replication of MERS and SARS coronaviruses in bat cells offers insights to their ancestral origins. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Dec 10;7(1):209. [PMID: 30531999]
- Muth D et al. Attenuation of replication by a 29 nucleotide deletion in SARS coronavirus acquired during the early stages of human-to-human transmission. *Sci Rep.* 2018 Oct 11;8(1):15177. [PMID: 30310104]
- Raboud J et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One.* 2010 May 19;5(5):e10717. [PMID: 20502660]
- Song S et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019 Jan 14;11(1):E59. [PMID: 30646565]

6. Middle East Respiratory Syndrome–Coronavirus (MERS-CoV)

ESSENSIAL

- Penyakit pernapasan ringan, sedang, atau berat.
- Riwayat bepergian ke daerah endemis, termasuk Arab Saudi, Uni Emirat Arab, Qatar, dan Yordania, dalam waktu 14 hari sebelum timbulnya gejala.

-
- Kontak dengan unta dilaporkan dalam banyak kasus.
 - Demam, batuk, dan dispnea.
 - CDC dapat membantu dengan RT-PCR.
 - Perawatan suportif; kematian 36–45%.
-

Pertimbangan Umum

Sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS) adalah sindrom yang terkait dengan virus korona yang mirip dengan penyebab SARS. Pasien dengan MERS memiliki riwayat tempat tinggal atau perjalanan di Timur Tengah, khususnya Arab Saudi, atau kontak dengan pasien tersebut. Virus ini ditularkan di antara manusia melalui kontak langsung atau tidak langsung antara selaput lendir dengan tetesan pernapasan yang menular. Virus ditularkan melalui feses, tetapi peran penularan fekal-oral tidak diketahui. Kasus paling awal teridentifikasi pada tahun 2012 di Kerajaan Arab Saudi, dan 75% dari semua kasus terjadi di sana. Kasus tambahan telah terjadi di seluruh Timur Tengah, Afrika, dan Eropa, dengan tingkat kematian yang dilaporkan sebesar 36% (<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>). Yang disebut sebagai penyebar super sering kali bertanggung

jawab untuk menyebarkan patogen pada tahap awal wabah. Juga lebih sering disadari bahwa kasus asimtomatik sering terjadi, terutama di antara anak-anak, dan dapat berkontribusi pada penularan penyakit.

Penularan dari orang ke orang dapat terjadi dalam keluarga; kasus terkait perawatan di rumah sakit mencakup 10-25% kasus. Masa inkubasi rata-rata adalah 5 hari (kisaran, 2-14) dengan usia rata-rata 50 (kisaran 9 bulan sampai 99 tahun) dan 65% terjadi pada pria. Lebih dari 90% pasien memiliki kondisi medis yang mendasari, termasuk diabetes melitus (68%), hipertensi (34%), atau penyakit jantung atau ginjal kronis. Mereka yang mengidap diabetes, penyakit ginjal, penyakit paru-paru kronis, atau kondisi gangguan sistem kekebalan lainnya kemungkinan memiliki risiko tertinggi untuk penyakit parah.

Unta (terutama unta betina) tampaknya menjadi reservoir utama, dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa kontak dengan kawanan unta dromedaris lebih besar di antara kasus daripada kontrol. Susu unta mentah dianggap sebagai sumber potensial. Orang yang bekerja

dengan unta lebih mungkin memiliki bukti antibodi dari infeksi di masa lalu.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

MERS merupakan sindrom pernafasan akut, dengan gejala tersering adalah demam (98%), batuk (83%), dan dispnea (72%). Menggigil dan keras adalah hal biasa (87%). Gejala gastrointestinal dapat terjadi, dengan diare yang paling umum (26%), diikuti oleh mual dan nyeri abdomen, dan dapat mendahului gejala pernapasan. Kasus ringan dan asimtomatik dilaporkan.

B. Temuan dan Pencitraan Laboratorium

Temuan hematologi dalam seri terbesar hingga saat ini termasuk trombositopenia (36%), limfopenia (34%), dan limfositosis (11%). Peningkatan sedang pada laktat dehidrogenase (49%), AST (15%), dan ALT (11%) diketahui. Abnormalitas rontgen dada hampir universal dan termasuk peningkatan tanda bronkovaskular, infiltrat atau konsolidasi yang tidak merata, perubahan interstisial, kekeruhan (retikuler dan nodular) dan efusi pleura, dan

kekeruhan total paru. Kekeruhan dan konsolidasi kaca tanah paling sering terlihat. Penemuan ini mirip dengan banyak penyebab pneumonia lainnya.

Serologi serum dan RT-PCR tersedia melalui CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/lab/index.html>). Viral load tertinggi ditemukan pada spesimen saluran pernapasan bagian bawah, termasuk cairan lavage bronchoalveolar, sputum, dan aspirasi trakea. Sampel ini lebih disukai untuk diagnosis. CDC merekomendasikan pengiriman spesimen saluran pernapasan bawah, usap nasofaring dan orofaringeal, dan serum untuk pemeriksaan. Untuk kasus yang dikonfirmasi, pengumpulan sampel serial (mungkin setiap 2-4 hari) dari beberapa situs direkomendasikan untuk meningkatkan pemahaman tentang kinetika pelepasan virus. Dalam kasus di mana timbulnya gejala lebih dari 14 hari sebelumnya dan gejala terus berlanjut, serum harus dikirim ke CDC untuk pemeriksaan serologis dan spesimen di atas harus dikirim untuk RT-PCR.

C. Definisi Kasus

Seorang pasien dengan penyakit parah menunjukkan karakteristik berikut: demam (38°C , $100,4^{\circ}\text{F}$ atau lebih tinggi) dan pneumonia atau ARDS (berdasarkan bukti klinis atau radiologis); dan riwayat perjalanan di atau dekat Jazirah Arab dalam waktu 14 hari sebelum timbulnya gejala; atau kontak dekat dengan wisatawan bergejala yang mengalami demam dan penyakit pernapasan akut (tidak harus pneumonia) dalam waktu 14 hari setelah melakukan perjalanan di atau dekat Jazirah Arab (di atas); atau merupakan bagian dari sekelompok pasien dengan penyakit pernapasan akut yang parah (misalnya, demam dan pneumonia yang memerlukan rawat inap) dengan etiologi yang tidak diketahui di mana MERSCoV sedang dievaluasi, dengan berkonsultasi dengan departemen kesehatan negara bagian dan lokal.

Pada penyakit yang lebih ringan, pasien mengalami demam dan gejala penyakit pernapasan (tidak harus pneumonia; misalnya batuk, sesak napas) dan riwayat kontak dekat dengan kasus MERS yang dikonfirmasi serta riwayat berada di fasilitas perawatan kesehatan (seperti pasien, pekerja, atau pengunjung) dalam waktu 14 hari sejak timbulnya gejala di negara atau wilayah di

dalam Jazirah Arab di mana kasus MERS yang terkait dengan perawatan kesehatan baru-baru ini telah diidentifikasi.

Sebagai catatan, demam mungkin tidak muncul pada sekelompok pasien tertentu, termasuk orang yang sangat muda, orang tua, orang yang mengalami imunosupresi, atau mereka yang mengonsumsi obat tertentu.

Komplikasi

Kegagalan pernafasan adalah komplikasi yang umum terjadi sehingga dalam serangkaian kasus dari Arab Saudi, 89% pasien memerlukan perawatan intensif dan ventilasi mekanis. Pasien dengan MERS-CoV tampaknya lebih cepat mengalami kegagalan pernapasan dibandingkan dengan mereka yang menderita SARS.

Pengobatan

Terapi dukungan pernapasan sangat penting. Tidak ada vaksin atau terapi antivirus yang diketahui untuk memerangi MERS. Terapi saat ini diadaptasi dari pengobatan SARS, yang meliputi interferon, ribavirin,

lopinavir-ritonavir, atau mikofenolat mofetil. Penggunaan makrolida tidak terkait dengan penurunan mortalitas. Sebuah studi retrospektif kecil menemukan peningkatan harapan hidup pada 14 hari dengan ribavirin dan interferon-alpha tetapi tidak pada 28 hari.

Prognosis

Tingkat kematian keseluruhan dari kasus yang teridentifikasi adalah sekitar 36%. Faktor yang berhubungan dengan mortalitas termasuk penggunaan kortikosteroid dan juga penggunaan terapi penggantian ginjal secara terus menerus. Satu set kriteria radiografi (keterlibatan difus, sekuel fibrosing) berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk dan kebutuhan untuk intubasi. Usia lanjut dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Hasil fungsional dari orang yang selamat serupa dengan penyakit virus pernapasan akut parah non-MERS lainnya.

Pencegahan

Isolasi dan karantina kasus diizinkan oleh CDC. Tindakan pengendalian infeksi yang ketat sangat penting serta perawatan dan manajemen kontak rumah tangga dan

pekerja rumah sakit yang terlibat dalam perawatan pasien. Wisatawan ke Arab Saudi (termasuk banyak peziarah ke situs suci) harus sering mencuci tangan dan menghindari kontak dengan mereka yang memiliki gejala pernapasan. Evaluasi pasien dengan gejala yang dicurigai dalam 14 hari setelah kembali dari Arab Saudi sangat penting. Karena petugas layanan kesehatan yang terlibat dalam prosedur yang melibatkan kontak dengan tetesan pernapasan berisiko, isolasi pasien berisiko tinggi sangat penting, begitu juga dengan tindakan higienis sederhana. Membatasi jumlah kontak dan kunjungan rumah sakit adalah penting. Tindakan pengendalian, termasuk karantina di rumah untuk orang yang berisiko tinggi terpapar dan penggunaan masker wajah untuk mencegah infeksi yang didapat di rumah sakit, adalah penting. Membantu otoritas kesehatan masyarakat dengan pelaporan kasus dan pengawasan adalah penting. Profilaksis pasca pajanan dengan ribavirin dan lopinavir / ritonavir untuk petugas kesehatan dikaitkan dengan penurunan risiko tertular infeksi sebesar 40%.

Pekerja unta termasuk pekerja rumah jagal dan pasar, dokter hewan, dan personel balap harus

mengenakan pelindung wajah dan pakaian pelindung dan mempraktikkan kebersihan diri yang baik, termasuk sering mencuci tangan setelah menyentuh hewan dan menerima pendidikan tentang sindrom tersebut. Anggota keluarga dari personel tersebut tidak boleh terkena perlengkapan kerja termasuk pakaian dan sepatu dan pekerja harus mandi di tempat kerja daripada di rumah. Menghindari kontak langsung dengan unta (yang mungkin asimtomatik tetapi dapat menularkan virus melalui cairan hidung atau mata, susu, urin, dan feses) adalah penting. Unta yang terinfeksi harus dipisahkan dari ternak lain dan dijauhkan dari pasar, termasuk produk dagingnya, dan dikubur atau dimusnahkan.

Kandidat vaksin saat ini termasuk subunit dari RBD (domain pengikat reseptor), DNA utuh, vektor virus, dan virus utuh yang diinaktivasi atau virus hidup dilemahkan.

Alfaraj SH et al. Clinical predictors of mortality of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: a cohort study. *Travel Med Infect Dis*. 2019 May–Jun;39:48–50. [PMID: 30872071]

Arabi YM et al; Saudi Critical Care Trials Group. Macrolides in critically ill patients with Middle East

- Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis.* 2019 Apr;81:184–90. [PMID: 30690213]
- Das KM et al. Acute Middle East respiratory syndrome coronavirus: temporal lung changes observed on the chest radiographs of 55 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Sep; 205(3):W267–74. [PMID: 26102309]
- Momattin H et al. A systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis.* 2019 Jul–Aug;30:9–18. [PMID: 31252170]
- Park SY et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East Respiratory Syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2019 Jan;101:(1):42–6. [PMID: 30240813]

INFEKSI ADENOVIRUS

Pertimbangan Umum

Setidaknya 60 serotipe adenovirus saat ini dideskripsikan, dan ini adalah anggota dari 7 spesies diklasifikasikan A – G. Sekitar setengah dari subkelompok ini menghasilkan berbagai sindrom klinis. Adenovirus menunjukkan distribusi di seluruh dunia dan terjadi sepanjang tahun. Infeksi ini biasanya sembuh sendiri atau tidak terlihat secara klinis dan paling sering terjadi pada bayi, anak kecil, dan anggota militer dan tampaknya bertanggung jawab atas sekitar 2-7% infeksi saluran pernapasan virus

pada masa kanak-kanak dan 5–11% dari pneumonia virus dan bronkiolitis. Infeksi ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas tertentu pada orang dengan gangguan kekebalan, seperti orang yang hidup dengan infeksi HIV dan PPOK, serta pada pasien yang telah menjalani transplantasi organ padat dan sel induk hematopoietik atau operasi jantung atau pada mereka yang telah menerima kemoterapi kanker. Beberapa kasus infeksi adenoviral yang ditularkan oleh donor telah dilaporkan dalam beberapa tahun terakhir.

Adenovirus, meskipun merupakan penyebab umum penyakit pada manusia, juga menerima pengakuan khusus melalui perannya sebagai vektor dalam terapi gen dan pengembangan vaksin.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Masa inkubasi adalah 4–9 hari. Sindrom klinis infeksi adenovirus, yang sering tumpang tindih, meliputi yang berikut ini. Gejala pilek biasa (lihat Bab 8) ditandai dengan rinitis, faringitis, dan rasa tidak enak badan ringan tanpa demam. Konjungtivitis sering muncul. Faringitis

eksudatif nonstreptokokus ditandai dengan demam yang berlangsung selama 2-12 hari dan disertai malaise dan mialgia. Infeksi saluran pernapasan bagian bawah dapat terjadi, termasuk bronkiolitis, yang ditunjukkan oleh batuk dan radang paru-paru, atau pneumonia. Tipe 1, 2, 3, 4, 7, dan 55 umumnya menyebabkan penyakit pernapasan akut dan pneumonia atipikal; koinfeksi atau infeksi serial didokumentasikan terjadi. Infeksi sangat parah pada anak-anak Penduduk Asli Amerika. Adenovirus tipe 14 adalah penyebab pneumonia yang parah dan terkadang fatal pada mereka yang menderita penyakit paru-paru kronis, tetapi juga terlihat pada orang dewasa muda yang sehat dan wabah rekrutmen militer. Koinfeksi dengan virus atau bakteri terjadi dengan adenovirus pada 15-20% kasus. Demam faringokonjungtiva bermanifestasi sebagai demam dan malaise, konjungtivitis (seringkali unilateral), faringitis ringan, dan adenitis serviks. Keratokonjungtivitis epidemik (menular dari orang ke orang, paling sering tipe 8, 19, dan 37) terjadi pada orang dewasa dan dimanifestasikan oleh kemerahan konjungtiva bilateral, nyeri, robek, dan kelenjar getah bening preaurikuler yang membesar (beberapa jenis dapat

terlibat dalam satu kejadian luar biasa). Keratitis dapat menyebabkan kekeruhan subepitel (terutama dengan jenis di atas).

Ulkus genitourinari yang ditularkan secara seksual dan uretritis dapat disebabkan oleh virus tipe 2, 8, dan 37. Adenovirus juga menyebabkan gastroenteritis akut (tipe 40 dan 41), adenitis mesenterika, apendisitis akut, rhabdomyolysis, dan intususepsi. Jarang, penyakit ini berhubungan dengan ensefalitis, meningitis, cerebellitis, ARDS, myelitis flaksid akut, dan perikarditis. Adenovirus umumnya diidentifikasi pada jaringan endomiokard pasien dengan miokarditis dan kardiomiopati dilatasi. Faktor risiko yang terkait dengan tingkat keparahan infeksi termasuk masa muda, infeksi kronis yang mendasari, transplantasi baru-baru ini, dan serotipe 5 atau 21.

Hepatitis (tipe 5 adenovirus), pneumonia, dan hemorrhagic cystitis (tipe 11 dan 34) cenderung berkembang masing-masing pada penerima transplantasi hati, paru-paru, atau ginjal yang terinfeksi. Keadaan penyakit yang dapat berkembang pada pasien transplantasi sel induk hematopoietik termasuk hepatitis,

pneumonia, diare, sistitis hemoragik, nefritis tubulointerstitial, kolitis, dan ensefalitis.

B. Temuan dan Pencitraan Laboratorium

Tes deteksi antigen termasuk tes fluoresensi langsung atau enzim immunoassay cepat dan menunjukkan sensitivitas 40-60% dibandingkan dengan kultur virus (dianggap standar). Sampel dengan tes cepat negatif memerlukan tes PCR atau kultur virus untuk diagnosis. PCR siklus cepat waktu nyata kuantitatif berguna untuk membedakan penyakit dari kolonisasi, terutama pada pasien transplantasi sel induk hematopoietik. Tes amplifikasi asam nukleat multipleks dapat menguji beberapa virus pernapasan secara bersamaan dengan peningkatan sensitivitas. Adenovirus berbeda dari infeksi pernapasan virus dan bakteri lain yang terlihat pada pencitraan CT dada, muncul sebagai konsolidasi multifokal atau opasitas ground-glass tanpa temuan inflamasi jalan napas.

Pengobatan & Prognosis

Pengobatannya bersifat asimtomatik. Ribavirin atau cidofovir digunakan pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah dengan tingkat keberhasilan rendah, meskipun penggunaan cidofovir berhubungan dengan toksisitas ginjal yang signifikan. Brincidofovir, obat penghasil cidofovir yang terkonjugasi lipid, memiliki ketersediaan hayati oral yang lebih baik, lebih dapat ditoleransi, dan mencapai konsentrasi obat aktif intraseluler yang lebih tinggi daripada cidofovir tetapi saat ini hanya tersedia melalui kebijakan penggunaan belas kasih karena penggunaan terindikasi utamanya tetap untuk infeksi virus Ebola. IVIG digunakan pada pasien imunokompromais dan dapat digunakan dalam kombinasi dengan terapi lain, tetapi datanya masih terbatas. Pengurangan imunosupresi sering dibutuhkan. Pengetikan isolat berguna secara epidemiologis dan dalam membedakan penularan dari reaktivasi endogen. Steroid topikal atau tacrolimus dapat digunakan untuk mengobati keratokonjungtivitis adenoviral. Mifepristone kortikosteroid sintetis yang tersedia secara komersial menunjukkan beberapa aktivitas in vitro melawan adenovirus. Komplikasi pneumonia adenovirus pada

anak-anak termasuk bronchiolitis obliterans. Kematian dilaporkan pada beberapa keadaan.

Pengendalian konjungtivitis adenoviral epidemik seringkali sulit dan membutuhkan perhatian yang cermat untuk kebersihan tangan, penggunaan sarung tangan sekali pakai, sterilisasi peralatan (alkohol isopropil tidak mencukupi, rekomendasi produsen lebih disukai), pengelompokan kasus, dan cuti karyawan. Perawatan dengan kombinasi tetes mata povidone-iodine 1.0% dan tetes mata deksametason 0.1% empat kali sehari dapat mengurangi gejala dan mempercepat pemulihan. Dilaporkan adanya pelepasan adenovirus tipe 55 yang berkepanjangan.

Vaksin tidak tersedia untuk penggunaan umum. Penggunaan vaksin oral hidup yang mengandung tipe 4 dan tipe 7 yang dilemahkan dipulihkan pada personel militer pada tahun 2013 dan telah dikaitkan dengan penurunan penyakit adenoviral yang signifikan.

Fu Y et al. Human adenovirus type 7 infection causes a more severe disease than type 3. BMC Infect Dis. 2019 Jan 9;19(1):36. [PMID: 30626350]

- Kovalyuk N et al. Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmol.* 2017 Dec;95(8):e686–92. [PMID: 28342227]
- Marrugal-Lorenzo JA et al. Inhibition of adenovirus infection by mifepristone. *Antiviral Res.* 2018 Nov;159:77–83. [PMID: 30268911]
- Tzannou I et al. Off-the-shelf virus-specific T cells to treat BK virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2017 Nov 1;35(31):3547–57. [PMID: 28783452]

INFEKSI VIRUS EKSANTEMATOSA LAINNYA

1. Infeksi Erythroparvovirus

Primate erythroparvovirus 1, lebih dikenal sebagai parvovirus B19, menginfeksi sel prekursor eritroid manusia. Virus ini cukup luas (pada usia 15 tahun sekitar 50% anak-anak memiliki IgG terdeteksi), dan penularannya terjadi melalui sekresi pernapasan dan air liur, melalui plasenta (transmisi vertikal dengan 30-50% wanita hamil nonimun), dan melalui pemberian produk darah. Masa inkubasi adalah 4-14 hari. Bentuk infeksi

kronis dapat terjadi. Bocavirus, eritroparvovirus lain, adalah penyebab penyakit pernapasan akut musim dingin pada anak-anak dan orang dewasa.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Parvovirus B19 menyebabkan beberapa sindrom dan bermanifestasi berbeda di berbagai populasi.

1. Anak-anak — Pada anak-anak, penyakit eksantematosa (“penyakit kelima”, eritema infectiosum) ditandai dengan penampilan “pipi ditampar” merah menyala, pucat melingkar, dan ruam berenda, makulopapular, dan cepat hilang pada tubuh dan tungkai. Selulitis eosinofilik (sindrom Well) juga dilaporkan dengan parvovirus B19, seperti erupsi mikroversikular dan ruam atipikal. Infeksi Parvovirus B19 juga merupakan salah satu penyebab paling umum dari miokarditis di masa kanak-kanak.

2. Pasien dengan gangguan sistem imun — Krisis aplastik sementara dan aplasia sel darah merah murni

dapat terjadi, meskipun gejala dan tanda mungkin kurang klasik di antara populasi dengan gangguan kekebalan. Aspirasi sumsum tulang menunjukkan tidak adanya prekursor eritroid dewasa dan pronormoblas raksasa yang khas. Gen parvovirus B19 terdeteksi pada 16-19% pasien leukemia akut dan leukemia mieloid kronis.

3. Dewasa — Poliartritis simetris nonerosif terbatas yang menyerupai lupus eritematosus dan artritis reumatoid, yang dalam beberapa kasus mungkin merupakan cryoglobulinemia campuran tipe II, dapat berkembang pada orang paruh baya (terutama wanita). Ruam, terutama pada wajah, jarang terjadi pada orang dewasa.

Klorokuin dan turunannya memperburuk anemia terkait parvovirus B19 dan dikaitkan dengan hematokrit yang secara signifikan lebih rendah di rawat inap rumah sakit di daerah endemik malaria. Presentasi yang jarang dilaporkan termasuk miokarditis dengan infark, perikarditis restriktif, kardiomiopati dilatasi kronis (meskipun analisis tahun 2016 dari Belanda membantah beberapa temuan jantung), uveitis, ensefalitis (dari India), autoimun (Hashimoto) tiroiditis, hepatitis dan gagal hati,

pneumonitis, neutropenia , trombositopenia, sindrom mirip lupus, glomerulonefritis, vaskulitis SSP, sindrom “sarung tangan dan kaus kaki” papular-purpura, komplikasi hipersensitivitas obat, dan sindrom kelelahan kronis. Infeksi subklinis didokumentasikan di antara pasien dengan penyakit sel sabit. Manifestasi SSP lain dari parvovirus B19 termasuk ensefalitis, meningitis, stroke (biasanya pada pasien anemia sel sabit dengan krisis aplastik), dan neuropati perifer (pleksitis brakialis dan sindrom terowongan karpal) dengan residu kronis sesekali.

Gejala infeksi parvovirus B19 dapat menyerupai gejala keadaan autoimun seperti lupus, sklerosis sistemik, sindrom antifosfolipid, atau vaskulitis. Sebuah entitas yang lebih spesifik bernama sinovitis seronegatif simetris relaps dengan edema dilaporkan dalam dua kasus untuk dikaitkan secara serologis dengan infeksi parvovirus B19.

Pada kehamilan, persalinan prematur, hidrops fetalis, dan keguguran janin dilaporkan sebagai gejala sisa. Wanita hamil dengan pajanan baru-baru ini atau dengan gejala sugestif harus diuji penyakitnya dan dipantau dengan cermat jika hasilnya positif.

Sebuah serosurvey dari Perancis menunjukkan bahwa infeksi parvovirus B19 dapat terjadi lebih sering pada pasien dengan skizofrenia.

Metagenomik menunjukkan bahwa parvovirus berhubungan dengan beberapa kasus fibrosis tubulointerstitial.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosisnya klinis (Tabel 32-2) tetapi dapat dipastikan dengan peningkatan titer antibodi IgM anti-parvovirus B19 dalam serum atau dengan PCR dalam serum atau sumsum tulang. Pada saat gejala umum muncul, khususnya ruam atau poliartropati pada pasien imunokompeten, viremia mungkin telah hilang tetapi antibodi IgM kemungkinan ada. Pada pasien imunokompromais, RT-PCR adalah tes yang optimal. Antibodi autoimun (antibodi antiphospholipid dan antineutrofil sitoplasma) dapat hadir dan dianggap sebagai konsekuensi dari mimikri molekuler. Serologi positif palsu juga terjadi dengan adanya terapi IVIG dan anti-sel B baru-baru ini. Selain itu, sisa parvovirus B19, dari jaringan dan serum, dianggap menjelaskan beberapa

temuan positif palsu. Pemeriksaan jaringan sumsum diindikasikan hanya jika sumsum dianggap perlu karena alasan hematologi lainnya.

Pengobatan

Pengobatan pada orang sehat bersifat simptomatik (NSAID digunakan untuk mengobati artralgia, dan transfusi digunakan untuk mengobati krisis aplastik sementara). Pada pasien dengan immunosupresi termasuk mereka yang terinfeksi HIV, IVIG sangat efektif untuk mengurangi anemia dalam jangka pendek. Relaps cenderung terjadi sekitar 4 bulan setelah pemberian IVIG. Tidak ada pengurangan komplikasi ensefalitik dengan IVIG. Transfusi darah intrauterine dapat dipertimbangkan pada anemia janin yang parah, meskipun transfusi tersebut telah dikaitkan dengan gangguan perkembangan neurologis.

Pencegahan & Prognosis

Beberapa wabah nosokomial telah dilaporkan. Dalam kasus ini, pedoman perlindungan standar, termasuk mencuci tangan setelah pasien terpapar dan menghindari

kontak dengan wanita hamil, adalah yang terpenting. Di antara wanita hamil yang terinfeksi, keberadaan hidrops dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Data serologis menunjukkan bahwa petugas penitipan anak berisiko lebih tinggi terhadap infeksi dan khususnya perlu mempraktikkan prinsip-prinsip higienis.

Karena penularan parvovirus melalui transfusi sangat jarang terjadi, bank darah tidak secara rutin menyaring parvovirus di Amerika Serikat atau di luar negeri. Sebagian besar pasien donor yang terinfeksi memiliki antibodi bersamaan, sebagian besar penerima pernah mengalami infeksi parvovirus sebelumnya, dan tingkat viremia pada pasien yang terinfeksi dianggap terlalu rendah untuk menularkan virus. Spesialis transfusi merekomendasikan skrining DNA pada pasien yang rentan setelah transfusi.

Prognosis umumnya sangat baik pada individu yang imunokompeten. Pada pasien dengan immunosupresi, anemia persisten mungkin memerlukan ketergantungan transfusi yang berkepanjangan. Remisi infeksi parvovirus B19 pada pasien AIDS dapat terjadi dengan ART,

meskipun sindrom inflamasi pemulihan kekebalan juga dilaporkan.

Telbivudine, analog timidin yang digunakan pada infeksi virus hepatitis B, tampaknya menunjukkan beberapa aktivitas in vitro, khususnya dengan miokarditis, menunjukkan peran komersial potensial senyawa ini di masa depan pada infeksi parvovirus B19.

Roediger B et al. An atypical parvovirus drives chronic tubulointerstitial nephropathy and kidney fibrosis. *Cell*. 2018 Oct 4;175(2):530–43. [PMID: 30220458]

Romero Starke K et al. Are daycare workers at a higher risk of parvovirus B19 infection? A systematic review and meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr 17;16(8):E1392. [PMID: 30999694]

Sim JY et al. Human parvovirus B19 infection in patients with or without underlying diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Aug;52(4):534–41. [PMID: 31257106]

Verdonschot J et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2016 Dec;18(12):1430–41. [PMID: 27748022]

2. Infeksi Poxvirus

Di antara poxvirus yang menyebabkan penyakit pada manusia, berikut ini adalah yang paling penting secara klinis: variola / vaksinia, moluskum contagiosum, orf dan paravaccinia, dan monkeypox.

1. Variola / vaksinia — Cacar (variola) adalah penyakit sangat menular yang berhubungan dengan mortalitas tinggi dan gejala sisa yang melumpuhkan. Manifestasinya meliputi sakit kepala parah, onset demam akut, sujud dan ruam yang ditandai dengan progresi seragam dari makula ke papula menjadi vesikula atau pustula yang kuat dan dalam. Progresi sinkron pada cacar dengan mudah membedakan lesi dari varicella (lihat juga Bab 6).

Komplikasi cacar termasuk superinfeksi bakteri (selulitis dan pneumonia), ensefalitis, dan keratitis dengan ulserasi kornea (faktor risiko kebutaan). Vaksinasi yang efektif menyebabkan eliminasi globalnya pada 1979 dan vaksinasi rutin dihentikan pada 1985. Rekomendasi untuk memusnahkan sampel yang tersisa dari virus ini belum ditindaklanjuti sejauh ini, dan kekhawatiran yang signifikan ada untuk potensi penyalahgunaan repositori ini dalam kegiatan militer atau teroris.

Cacar harus dipertimbangkan, sesuai dengan Rencana Respons Cacar CDC (<https://www.cdc.gov/smallpox/bioterrorismresponseplanning/community/index.html>), pada setiap pasien dengan demam dan ruam khas yang menyebabkan penyebab lain — seperti karena infeksi herpes (eksim herpeticum dapat dibedakan dari cacar yang dicurigai dengan pewarnaan serologis yang sesuai dan tampilan klinis), eritema multiforme, reaksi obat, atau infeksi lain - jarang terjadi. Pasien dengan dugaan infeksi harus ditempatkan di udara dan isolasi kontak dan agen resmi dihubungi (meja bantuan CDC Poxvirus dan Rabies Branch dapat dihubungi di 404-639-4129 dan Pusat Operasi Darurat Direktorat di 770-488-7100).

Kasus cedera jarum suntik dari infeksi virus vaksinia yang dilaporkan pada tahun 2019 dari California diobati dengan inhibitor p37 tecovirimat dan vaksinia imunoglobulin intravena (VIGIV) dan resolusi lesi jari nekrotik diperpanjang (94 hari).

Panduan mengenai vaksinasi cacar tersedia di <https://www.cdc.gov/smallpox/vaccinebasics/index.html>.

2. Moluskum contagiosum — Moluskum contagiosum disebabkan oleh virus moluskum yang dapat ditularkan secara seksual atau melalui kontak dekat lainnya. Penyakit ini dimanifestasikan oleh bintil-bintil kulit seperti mutiara, terangkat, dan diikat pada telapak tangan dan telapak kaki. Keratoconjunctivitis dapat terjadi. Kebanyakan lesi okuler merupakan lesi berbentuk kubah yang khas, tetapi berbagai lesi okular atipikal sering dilaporkan pada pasien imunokompeten, lebih sering pada wanita dan dewasa muda (usia rata-rata 19 tahun). Presentasi atipikal lainnya adalah lesi wajah atipikal pada pasien dengan penyakit Crohn dan infeksi intrakranial, yang terakhir terdeteksi pada cairan serebrospinal seorang gadis dengan sakit kepala.

Mungkin ada hubungan dengan dermatitis atopik atau eksim. Lesi yang jelas dan terus-menerus pada pasien AIDS menanggapi dengan kombinasi ART. Pilihan pengobatan termasuk terapi destruktif (kuretase, bedah beku, cantharidin, 10–15% hidrogen peroksida, dan keratolitik, antara lain), imunomodulator (imiquimod, simetidin, dan antigen Candida), dan agen antivirus (cidofovir topikal efektif secara anekdot dalam kasus

refrakter; brincidofovir disetujui untuk pengobatan Ebola tetapi masih di luar label untuk moluskum contagiosum, yang menunjukkan beberapa kemanjuran). Tidak ada pengobatan yang efektif secara seragam diterapkan, dan sering kali diperlukan beberapa rangkaian terapi. Satu metaanalisis merekomendasikan terjadinya resolusi alami lesi apabila kekebalan normal dapat dipulihkan. Lesi kulit kriptokokus dapat menyerupai moluskum contagiosum.

3. Orf dan paravaccinia — Orf (contagious pustular dermatitis, atau ecthyma contagiosa) dan paravaccinia (nodul pemerah susu) adalah penyakit akibat kerja yang didapat melalui kontak dengan domba / kambing dan sapi. Pengolahan daging rumah tangga dan penyembelihan hewan telah diimplikasikan sebagai faktor risiko. Poxvirus baru yang mirip dengan parapoxvirus dilaporkan pada tahun 2015 pada dua pasien dari pedesaan Tennessee dan Missouri (yang terakhir juga telah melakukan perjalanan ke Tanzania). Orf adalah infeksi umum pada domba, kambing, dan rusa. Dengan demikian, ditemukan di seluruh dunia, dan petani, dokter hewan, dan pemburu dianggap sebagai populasi berisiko tinggi. Ini

berkembang melalui enam tahap dermatologis yang berbeda secara klinis dan lesi biasanya sembuh dalam 3-6 minggu tanpa jaringan parut. Dianjurkan untuk menggunakan sarung tangan untuk orang yang menangani hewan, terutama jika orang tersebut mengalami immunosupresi. Tes molekuler digunakan untuk memastikan diagnosis klinis. Meskipun tidak ada pengobatan khusus, Orf secara anekdot merespons imiquimod. Vaksin hidup tersedia untuk hewan, dan orfvirus, yang memiliki sifat imunomodulator, semakin banyak digunakan sebagai vektor dan agen onkolitik dalam uji coba vaksin manusia.

4. Monkeypox — Pertama kali diidentifikasi pada tahun 1970, monkeypox adalah enzootic di hutan hujan Afrika ekuator dan muncul pada manusia sebagai sindrom yang mirip dengan cacar. Masa inkubasi sekitar 13 hari (kisaran, 6-28 pada wabah di Republik Afrika Tengah baru-baru ini) dan penyebaran terbatas dari orang ke orang terjadi. Angka kematian di Afrika bervariasi dari 3% sampai 11% tergantung pada status kekebalan pasien. Tingkat serangan sekunder tampaknya sekitar 10%. Sejak

2017, kasus cacar monyet yang terkonfirmasi telah terjadi di Kamerun, Republik Afrika Tengah, Pantai Gading, Republik Demokratik Kongo, Republik Kongo, Gabon, Liberia, Nigeria (di mana kasus terjadi setelah 40 tahun absen), Sierra Leone, dan Sudan Selatan. Faktor risiko yang diidentifikasi dari Republik Demokratik Kongo termasuk digigit hewan pengerat, bekerja sebagai pemburu, dan menjadi pria berusia di atas 18 tahun. Tikus berkantung raksasa adalah reservoir khusus penyakit di Afrika Tengah.

Infeksi ini seringkali sulit membedakan dengan cacar dan varicella; akan tetapi, baik limfadenopati (terlihat pada hingga 90% orang yang tidak divaksinasi) dan gejala prodromal demam merupakan gambaran yang menonjol pada infeksi monkeypox. Ruam cacar monyet dibedakan oleh sifatnya yang dalam dan berbatas tegas, lesi pada tahap perkembangan yang sama (tidak seperti varicella tetapi seperti cacar), dan perkembangan sentrifugal (termasuk telapak tangan dan telapak kaki). Kasus yang dicurigai harus ditempatkan pada standar, kontak, dan kewaspadaan tetesan; pejabat kesehatan masyarakat lokal dan negara bagian dan CDC harus

diberitahu untuk mendapatkan bantuan dengan konfirmasi diagnosis (dengan mikroskop elektron, kultur virus, ELISA, PCR, dan uji GeneXpert yang disebut MPX / OPX [monkeypox / ortopoks]). Tidak ada pedoman standar atau pedoman yang dioptimalkan untuk penatalaksanaan klinis cacar monyet. Cidofovir efektif secara in vitro melawan monkeypox, dan prodrug brincidofovir yang kurang toksiknya mungkin berguna juga. Vaccinia imun globulin dapat digunakan pada kasus tertentu.

Tindakan pencegahan umum lainnya yang harus diambil adalah menghindari kontak dengan hewan pengerat dari daerah endemik (yang penyakitnya dimanifestasikan oleh alopecia, ruam, dan kotoran mata atau hidung), perawatan yang tepat dan isolasi manusia yang terpapar dengan hewan tersebut dalam 3 minggu sebelumnya, dan pemeriksaan dan penyidikan hewan tersangka melalui departemen kesehatan. Imunisasi vaksinia efektif melawan monkeypox dan direkomendasikan untuk mereka yang terlibat dalam penyelidikan wabah dan untuk petugas kesehatan yang merawat mereka yang terinfeksi monkeypox jika tidak

ada kontraindikasi (diuraikan di atas). Vaksinasi pasca pajanan juga disarankan untuk kontak yang didokumentasikan dari orang atau hewan yang terinfeksi. Badan federal AS melarang impor hewan pengerat Afrika.

5. Ortopoksvirus baru — Dua kasus ortopoksvirus baru diidentifikasi di negara Georgia pada tahun 2013 dengan sepertiga didiagnosis secara serologis dari tahun 2010. Semua kasus memiliki riwayat kontak dengan hewan, dua memiliki riwayat kontak dengan ternak, dan data serologis menunjukkan kemungkinan hubungan dengan tikus dan tikus sebagai serta ternak. Tidak ada yang telah divaksinasi untuk penyakit cacar. Orthopoxvirus baru lainnya diidentifikasi pada pasien yang telah menjalani transplantasi ginjal di Amerika Utara pada tahun 2015. Seroprevalensi terhadap orthopoxviruses tinggi pada pekerja hewan dan mereka yang terpapar kucing.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Updated interim CDC guidance for use of smallpox vaccine, cidofovir, and vaccinia immune globulin (VIG) for prevention and treatment in the setting of an outbreak of monkeypox infections.

<http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/treatmentguidelines.htm>

Durski KN et al. Emergence of monkeypox—west and central Africa, 1970–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Mar 16;67(10):306–10. [PMID: 29543790]

Grosenbach DW et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):44–53. [PMID: 29972742]

Teixidó C et al. Efficacy and safety of topical application of 15% and 10% potassium hydroxide for the treatment of molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol.* 2018 May;35(3):336–42. [PMID: 29479727]

Wang R et al. Orf virus: a promising new therapeutic agent. *Rev Med Virol.* 2019 Jan;29(1):e2013. [PMID: 30370570]

Whitehouse ER et al. Novel treatment of a vaccinia virus infection from an occupational needlestick—San Diego, California, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Oct 25;68(42):943–6. [PMID: 31647789]

VIRUS DAN GASTROENTERITIS

Virus bertanggung jawab atas setidaknya 30-40% kasus diare menular di Amerika Serikat. Agen ini termasuk rotavirus; calicivirus, termasuk norovirus seperti virus Norwalk; astrovirus; adenovirus enterik; dan, lebih jarang, toroviruses, coronaviruses, picornaviruses (termasuk virus Aichi), dan pestiviruses. Rotavirus dan

norovirus bertanggung jawab atas sebagian besar kasus gastroenteritis nonbakteri.

Rotavirus adalah reovirus dengan delapan spesies dan reservoir hewan yang signifikan. Mereka adalah penyebab utama gastroenteritis dehidrasi di seluruh dunia pada anak-anak yang sangat muda dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Setiap tahun, lebih dari 200.000 anak meninggal karena infeksi rotavirus di seluruh dunia. Anak-anak berusia 6 bulan hingga 2 tahun adalah yang paling terpengaruh, meskipun orang dewasa kadang-kadang juga terpengaruh. Pada usia 5 tahun, hampir setiap anak telah terinfeksi patogen ini. Kumpulan rotavirus yang beragam (diklasifikasikan oleh glikoprotein dan protein yang sensitif terhadap protease [antigen tipe-G dan tipe-P], yang terpisah secara independen) menghasilkan konstelasi fenotipe, meskipun hanya sekitar empat di antaranya yang bertanggung jawab atas lebih dari 90% penyakit. . Infeksi rotavirus mengikuti pola endemik, terutama di daerah tropis dan negara berpenghasilan rendah, tetapi memuncak selama musim dingin di daerah beriklim sedang. Virus ini ditularkan melalui jalur fecaloral dan dapat dikeluarkan melalui

feses hingga 3 minggu pada infeksi yang parah. Dalam pengaturan wabah (misalnya, pusat penitipan anak), virus ditemukan di mana-mana di lingkungan, dan tingkat serangan sekunder antara 16% dan 30% (termasuk kontak rumah tangga). Wabah nosokomial dilaporkan.

Penyakit ini biasanya ringan dan dapat sembuh sendiri. Demam dan muntah selama 2 hingga 3 hari diikuti oleh diare non-darah (hingga 10-20 buang air besar per hari) yang berlangsung selama 1-4 hari. Diperkirakan bahwa penyakit sistemik jarang terjadi, dan presentasi yang dilaporkan tidak biasa termasuk cerebellitis dan pankreatitis. Penderita gastroenteritis tidak menjalani pemeriksaan rotavirus secara rutin karena hasilnya tidak mengubah pengobatan. Solusi rehidrasi oral dan intravena adalah pilihan pengobatan utama, tetapi terapi tambahan yang efektif termasuk probiotik spesifik (misalnya, *Lactobacillus GG* atau *Saccharomyces boulardii*), nitazoxanide, diosmectite, atau racecadotril. Terapi tambahan seperti odansetron oral memperpendek durasi rata-rata diare dan rawat inap. Kekebalan usus lokal memberikan perlindungan terhadap infeksi yang berurutan.

Vaksinasi telah sangat berhasil dalam mengurangi beban global rotavirus. Beberapa vaksin rotavirus tersedia di pasaran, dan dua tersedia di Amerika Serikat: vaksin rotavirus reassortment manusia-sapi hidup, oral, pentavalen (PRV, RotaTeq dari RV5; untuk diberikan pada usia 2, 4, dan 6 bulan) dan hidup, vaksin rotavirus manusia monovalen oral yang dilemahkan (HRV, Rotarix atau RV1; untuk diberikan pada usia 2 dan 4 bulan). Vaksinasi menunjukkan kemanjuran 85-98% terhadap gastroenteritis rotavirus parah dalam percobaan yang berbasis di Amerika dan Eropa. Efikasi yang berkurang (50-64%) telah dicatat dalam penelitian yang dilakukan di Asia dan Afrika. Salah satu keuntungan dari vaksin ini adalah adanya bukti imunitas heterotipik (pencegahan terhadap strain rotavirus tidak termasuk dalam vaksin). Sejalan dengan itu, beberapa data dari Amerika menunjukkan bahwa vaksinasi rotavirus memberikan kekebalan kawanan kepada anak-anak di bawah usia 1 tahun. Kebijakan vaksin saat ini diperkirakan berpotensi mencegah 600.000 kematian di 58 negara yang didukung GAVI termiskin di dunia (sebelumnya Aliansi Global

untuk Vaksin dan Imunisasi) - yang didukung antara 2018 dan 2019.

Cakupan vaksinasi rotavirus ditemukan tidak memadai di Amerika Serikat (74,6% dalam Studi Imunisasi Nasional 2016), terutama di antara orang miskin. Program imunisasi nasional di lebih dari 80 negara termasuk vaksin rotavirus, dan vaksin rotavirus yang berbeda tersedia secara komersial di 100 negara. Wabah ringan rotavirus G12P [8] genotipe dilaporkan pada tahun 2017 di tiga komunitas California dari anak-anak yang divaksinasi.

Efektivitas vaksin rotavirus oral hidup berkurang pada keadaan dimana sumber daya manusia kurang. Beberapa vaksin rotavirus sedang digunakan atau diuji di negara-negara dengan sumber daya rendah, termasuk vaksin rotavirus subunit parenteral (P2-VP8-P) yang sedang diuji di Afrika Selatan; vaksin monovalen oral hidup (Rotavin-M1) yang digunakan di Vietnam; vaksin oral hidup yang berasal dari rotavirus domba, Lanzhou, digunakan di Cina; vaksin hidup monovalen (RotaVac) yang digunakan di India; vaksin rotavirus neonatal oral (RV3-BB) sedang diuji di Indonesia; dan vaksin

pentavalent rotavirus sapi oral tahan panas (BRV-PV) yang dikembangkan di India dengan khasiat yang mirip dengan Rotarix. Serokonversi dalam studi Ghanian tampaknya berkorelasi dengan status sekretor antigen golongan darah histokompatibilitas dan, dalam studi Cina, dengan fenotipe HLA.

Dengan pengendalian terhadap infeksi rotavirus, norovirus, seperti virus Norwalk (salah satu dari berbagai virus bulat kecil yang dibagi menjadi 6 genogroup [3 penyebab penyakit pada manusia] dan setidaknya 25 genotipe), sekarang menjadi penyebab utama diare secara global. Norovirus adalah penyebab utama penyakit yang ditularkan melalui makanan di Amerika Serikat (dengan penjamah makanan yang sebagian besar bertanggung jawab dan makanan terkait paling sering sayuran berdaun, buah-buahan, kacang-kacangan, dan moluska) dan secara signifikan terkait dengan penyebaran militer serta terkait perjalanan dan nosokomial. infeksi.

Gastroenteritis Norovirus bertanggung jawab atas hampir 700 juta infeksi secara global setiap tahun dan hingga 20% dari semua diare baik pada anak-anak maupun orang dewasa, dengan perkiraan 800 kematian

setiap tahun di Amerika Serikat dan 200.000 kematian secara global. Khasiat vaksinasi rotavirus telah meningkatkan persentase gastroenteritis akibat norovirus. Norovirus tampaknya berkembang melalui antigenic drift (mirip dengan influenza). Sementara 90% orang dewasa muda menunjukkan bukti serologis dari infeksi masa lalu, tidak ada kekebalan pelindung jangka panjang yang berkembang, dan infeksi ulang sering terjadi.

Lingkungan wabah termasuk fasilitas perawatan jangka panjang (khususnya panti jompo), restoran, rumah sakit, sekolah, pusat penitipan anak, tujuan liburan (termasuk kapal pesiar), dan pangkalan militer. Orang dengan risiko tertentu adalah individu yang lebih muda, orang dewasa yang lebih tua, mereka yang dilembagakan, dan mereka yang mengalami immunosupresi. Meskipun penularan biasanya melalui fecal-oral, airborne, person-to-person, dan penularan melalui air juga didokumentasikan. Masa inkubasi yang singkat (24-48 jam), gejala penyakit yang singkat (12-60 jam, tetapi hingga 5 hari pada kasus terkait rumah sakit), frekuensi muntah yang tinggi (lebih dari 50%), dan tidak adanya

bakteri patogen dalam sampel feses sangat dapat memprediksi gastroenteritis norovirus.

RT-PCR sampel feses digunakan untuk tujuan diagnostik dan epidemiologi. Beberapa tes platform patogen berlisensi tersedia, tetapi mahal dan interpretasi penyebab penyakit pada pasien tertentu mungkin sulit. Pilihan pengobatan mirip dengan rotavirus (lihat di atas) dan sebagian besar bergantung pada rehidrasi oral dan intravena. Kematian jarang terjadi di negara maju, dan penyakit terkait yang lebih umum adalah pneumonia aspirasi, sepsis, dan necrotizing enterocolitis.

Pengendalian wabah untuk infeksi rotavirus dan norovirus mencakup kepatuhan yang ketat terhadap tindakan higienis umum. Meskipun pembersih berbasis alkohol menjanjikan untuk mengendalikan penularan patogen, pembersih semacam itu mungkin relatif tidak efektif melawan norovirus dibandingkan dengan sabun antibakteri dan air, memperkuat kebutuhan akan agen higienis baru untuk melawan kelompok virus yang lazim ini. Pengelompokan pasien yang sakit, tindakan pencegahan kontak untuk pasien rawat inap yang bergejala, dan prosedur dekontaminasi yang tepat sangat

penting. Staf yang bergejala harus dikeluarkan dari pekerjaan sampai gejala sembuh (atau 48-72 jam setelah ini untuk penyakit norovirus).

Burke RM et al. Three rotavirus outbreaks in the postvaccine era—California, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Apr 27;67(16):470–2. [PMID: 29698381]

Cortese MM et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2009 Feb 6;58(RR-2):1–25. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2010 Aug 27;59(33):1074. [PMID: 19194371]

Debellut F et al. Re-evaluating the potential impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in 73 Gavi countries: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2019 Dec;7(12):e1664–74. [PMID: 31708147]

Hagbom M. Ondansetron treatment reduces rotavirus symptoms—a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2017 Oct 27;12(10):e0186824. [PMID: 29077725]

Leroux-Roels G et al. Safety and immunogenicity of different formulations of norovirus vaccine candidate in healthy adults: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Infect Dis.* 2018 Jan 30;217(4):597–607. [PMID: 29140444]

Netzler NE et al. Norovirus antivirals: where are we now?
Med Res Rev. 2019 May;39(3):860–86. [PMID:
30584800]

ENTEROVIRUS YANG MENYEBANKAN BEBERAPA SINDROM

Enterovirus paling terkenal, virus poliomyelitis, dibahas di atas di bawah Infeksi Virus Utama yang Dapat Dicegah oleh Vaksin. Infeksi enteroviral lain yang relevan secara klinis dibahas di bagian ini.

1. Infeksi Coxsackievirus

Infeksi Coxsackievirus menyebabkan beberapa sindrom klinis. Seperti enterovirus lainnya, infeksi paling sering terjadi selama musim panas. Dua kelompok, A dan B, ditentukan secara serologis atau dengan uji hayati tikus. Ada lebih dari 50 serotipe.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Sindrom klinis yang terkait dengan infeksi coxsackievirus adalah keluhan musim panas; herpangina; pleurodynia

epidemi; meningitis aseptik dan sindrom neurologis lainnya; perikarditis nonspesifik akut; miokarditis; penyakit tangan, kaki, dan mulut; konjungtivitis epidemi; dan sindrom lainnya.

1. Summer grippe (A dan B) —Penyakit demam, terutama pada anak-anak, keluhan musim panas biasanya berlangsung selama 1-4 hari. Gejala infeksi saluran pernapasan atas ringan sering muncul.

2. Herpangina (A2-6, 10; B3) —Muncul demam mendadak, yang bisa mencapai 40,6 ° C, kadang disertai kejang demam. Gejala lainnya adalah sakit kepala, mialgia, dan muntah. Sakit tenggorokan pada awalnya ditandai dengan petechiae atau papula pada langit-langit lunak yang memborok dalam waktu sekitar 3 hari dan kemudian sembuh. Pengobatannya bergejala.

3. Pleurodynia epidemik (penyakit Bornholm) (B1-5) — Nyeri pleuritik menonjol. Nyeri, hiperestesi, dan pembengkakan otot muncul di area perlekatan diafragma. Temuan lain termasuk sakit kepala, sakit tenggorokan,

malaise, mual, dan demam. Orkitis dan meningitis aseptik terjadi pada kurang dari 10% pasien. Kebanyakan pasien sakit selama 4-6 hari.

4. Meningitis aseptik (A dan B) dan sindrom neurologis lainnya — Demam, sakit kepala, mual, muntah, leher kaku, mengantuk, dan limfositosis LCS tanpa kelainan kimiawi dapat terjadi, dan kelompok anak meningitis grup B (terutama B5) dilaporkan. Ensefalitis fokal dan mielitis transversal dilaporkan dengan coxsackievirus grup A dan mielitis flaksid akut dengan grup B di India. Ensefalitis diseminata terjadi setelah infeksi grup B, dan myelitis flaksid akut dilaporkan setelah infeksi coxsackievirus grup A dan B.

5. Perikarditis nonspesifik akut (tipe B) —Timbulnya nyeri dada anterior secara tiba-tiba, seringkali memburuk dengan inspirasi dan dalam posisi terlentang, adalah penemuan tipikal. Demam, mialgia, sakit kepala, dan gesekan perikardial muncul lebih awal dan gejala ini seringkali bersifat sementara. Bukti efusi perikardial pada studi pencitraan sering ditemukan, dan kadang-kadang

pasien memiliki denyut nadi paradoks. Bukti elektrokardiografik dari perikarditis sering ditemukan. Bisa kambuh.

6. Miokarditis (B1–5) —Gagal jantung pada periode neonatal akibat miokarditis in utero dan lebih dari 20% kasus miokarditis dewasa dan dilatasi kardiomiopati dikaitkan dengan infeksi grup B (terutama B3).

7. Hand, Foot, and Mouth Disease (A5, 6, 10, 12, dan 16, B5) — Penyakit ini terkadang mewabah dan tampaknya terus meningkat. Hal ini ditandai dengan stomatitis, ruam vesikuler pada tangan dan kaki, distrofi kuku, dan onikomadesis (kuku terlepas) (Gambar 32-6), dengan kasus yang lebih baru menunjukkan demam yang lebih tinggi, durasi yang lama, dan manifestasi kulit yang lebih parah. Enterovirus 71 dan 33 juga merupakan agen penyebab, bekas penyakit yang biasanya lebih parah. Penyakit A16 biasanya ringan. A6 mungkin atipikal tetapi biasanya sembuh sendiri. Kematian yang jarang dilaporkan di antara program pengawasan di China di

mana pola rekombinan antara coxsackievirus dan echovirus dilaporkan.



Gambar 32–6. Lesi vesikuler datar, abu-abu, oval pada tangan dan jari ventral. (Digunakan, dengan izin, dari Richard P. Usatine, MD, dalam Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H. *The Color Atlas and Synopsis of Family Medicine*, edisi ke-3. McGraw-Hill, 2019.)

8. Konjungtivitis epidemik — Seperti enterovirus 70, varian A24 dari Coxsackievirus dikaitkan dengan konjungtivitis hemoragik epidemi akut di daerah tropis dengan wabah dilaporkan di Cina selatan, Pakistan, Sudan selatan, Komoro, Uganda, Kuba, dan Thailand. Ini juga dilaporkan sebagai penyebab endothelitis kornea setelah operasi katarak.

9. Sindrom lain yang terkait dengan infeksi

coxsackievirus — Ini termasuk rhabdomyolysis, hepatitis neonatal fulminan (jarang terjadi), pankreatitis dengan hepatitis dan miokarditis bersamaan (A4), glomerulopati (infeksi grup B), onikomadesis (B1), limfohistositosis hemofagositik neonatal (B1), diabetes melitus tipe 1 dan 2 (terutama infeksi grup B), dan penyakit tiroid (grup B4), meskipun kausalitas definitif tidak ditetapkan. Peran patogenik pada sindrom Sjögren primer dan infark miokard akut juga telah diusulkan untuk infeksi coxsackievirus grup B. Sebuah laporan dari endokarditis infektif yang dikonfirmasi karena coxsackievirus B2 pada pasien dengan patch jantung prostetik yang digunakan untuk memperbaiki anak dengan defek septik ventrikel atrium lengkap menunjukkan bahwa etiologi virus dari endokarditis infektif kultur negatif harus dipertimbangkan bahkan dalam kasus operasi jantung.

B. Temuan Laboratorium

Studi laboratorium rutin tidak menunjukkan kelainan karakteristik. Antibodi penetral muncul selama masa pemulihan. Virus dapat diisolasi dari pencucian

tenggorokan atau feses yang diinokulasi ke tikus yang menyusui. Kultur virus mahal, padat karya, dan membutuhkan beberapa hari untuk hasilnya. Tes PCR untuk enterovirus RNA tersedia dan, meskipun tidak dapat mengidentifikasi serotipe, mungkin berguna, terutama pada kasus meningitis.

Pengobatan & Prognosis

Pengobatannya bersifat simptomatis. Kecuali untuk meningitis, miokarditis, perikarditis, diabetes, dan penyakit langka seperti pankreatitis atau keadaan mirip poliomyelitis, sindrom yang disebabkan oleh coxsackievirus bersifat jinak dan sembuh sendiri. Dua uji coba terkontrol menunjukkan potensi manfaat klinis dengan pleconaril untuk pasien dengan meningitis enteroviral meskipun penggunaan obat ini telah dihentikan (dokter dapat menghubungi Schering Plough untuk pembaruan). Ada laporan anekdotal tentang keberhasilan IVIG pada penyakit berat. Vaksin terhadap agen etiologi yang paling umum di negara tertentu telah dikembangkan, tetapi sirkulasi lebih dari satu virus secara

bersamaan membuat vaksin coxsackievirus berdasarkan agen tunggal relatif tidak efektif.

Esposito S et al. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Mar;37(3):391–8. [PMID: 29411190]

Greninger AL et al. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012–14): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jun;15(6):671–82. [PMID: 25837569]

Kimmis BD et al. Hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 on the rise. *Cutis*. 2018 Nov;102(5):353–6. [PMID: 30566537]

2. Infeksi Echovirus

Echovirus adalah enterovirus yang menghasilkan beberapa sindrom klinis, terutama pada anak-anak. Infeksi paling sering terjadi selama musim panas. Di antara spesimen yang dilaporkan, kematian terjadi sekitar 3%. Pria yang berusia kurang dari 20 tahun lebih sering terinfeksi dibandingkan orang lain.

Lebih dari 30 serotipe echovirus dikenali dan serotipe yang paling umum untuk penyakit adalah tipe A 6, 9, 11, 19, 29, 30, dan 33 serta C99. Sebagian besar dapat

menyebabkan meningitis aseptik, yang mungkin terkait dengan ruam rubelliform. Penularannya terutama melalui fecal-oral. Mencuci tangan adalah tindakan pengendalian yang efektif dalam merebaknya meningitis aseptik. Wabah terkait kontaminasi feses dari sumber air, termasuk air minum dan kolam renang dan pemandian, telah dilaporkan sebelumnya.

Selain meningitis, kondisi lain yang terkait dengan echovirus berkisar dari penyakit pernapasan umum dan diare epidemik hingga miokarditis, sindrom kebidanan hemoragik, keratokonjungtivitis, hepatitis parah dengan koagulopati, vaskulitis leukositoklastik, ensefalitis dengan sepsis, pneumonitis interstisial, pleurodynia, sindrom hemofagositik (pada anak-anak dengan kanker), tuli mendadak, ensefalitis, mielitis flaksid akut (penyebab utama di India), neuritis optik, uveitis, dan syok septik. Echovirus dan enterovirus juga merupakan penyebab umum eksantema nonspesifik.

Seperti infeksi enterovirus lainnya, diagnosis paling baik ditegakkan dengan korelasi bukti klinis, epidemiologis, dan laboratorium. Efek sitopatik dihasilkan dalam kultur jaringan setelah pemulihan virus

dari pembersihan tenggorokan, darah, atau cairan serebrospinal. PCR enterovirus dari CSF dapat membantu diagnosis dan dikaitkan dengan durasi rawat inap yang lebih singkat pada neonatus yang demam. Peningkatan titer antibodi empat kali lipat atau lebih menandakan infeksi sistemik.

Pengobatan biasanya bergejala, dan prognosisnya sangat baik, meskipun ada laporan kelumpuhan ringan setelah infeksi SSP. Data in vitro menunjukkan beberapa peran amantadine atau ribavirin, tetapi studi klinis yang mendukung temuan ini tidak tersedia.

Dari sudut pandang kesehatan masyarakat, penyakit yang bergerombol, seperti di antara para pelancong yang berenang di air laut yang dipenuhi limbah, menunjukkan paparan dari sumber titik. Pencegahan kontaminasi feses-oral dan pemeliharaan kebersihan kolam melalui klorinasi dan pengendalian pH merupakan langkah-langkah pengendalian kesehatan masyarakat yang penting untuk dilakukan.

Broberg EK et al; The Eu/Eea Member State Contributors. Upsurge in echovirus 30 detections in

- five EU/EEA countries, April to September, 2018. Euro Surveill. 2018 Nov;23(44):1800537. [PMID: 30401013]
- Iwasaki J et al. Lower anti-echovirus antibody responses in children presenting to hospital with asthma exacerbations. Clin Exp Allergy. 2015 Oct;45(10):1523–30. [PMID: 25640320]
- Zhang J et al. Identification of a new recombinant strain of echovirus 33 from children with hand, foot, and mouth disease complicated by meningitis in Yunnan, China. Virol J. 2019 May 8;16(1):63. [PMID: 31068194]

3. Enterovirus 68, 70, 71, dan Agen-agen Terkait

Beberapa sindrom klinis yang berbeda dijelaskan terkait dengan enterovirus.

Enterovirus D68 (EV-D68) adalah enterovirus khusus yang memiliki karakteristik epidemiologis yang sama dengan rhinovirus manusia dan biasanya dikaitkan dengan penyakit pernapasan. Beberapa cluster dilaporkan dari Belanda, Jepang, Filipina, dan Thailand. Wabah di seluruh Amerika Serikat dilaporkan selama 2014-2015. Wabah ini juga dikaitkan dengan kasus myelitis flaksid akut tetapi sejauh ini tidak terkait secara definitif. Virus juga terlibat dalam meningitis aseptik dan ensefalitis.

Enterovirus 70 (EV-A70), virus di mana-mana yang pertama kali diidentifikasi pada tahun 1969 dan bertanggung jawab atas sekret mata bilateral mendadak dan perdarahan subkonjungtiva dengan gejala sistemik sesekali, paling sering dikaitkan dengan konjungtivitis hemoragik akut.

Enterovirus 71 (EV-A71) hampir selalu terjadi di kawasan Asia-Pasifik (tetapi dengan laporan dari Amerika Serikat sejak 1980-an) dan dikaitkan dengan (1) penyakit tangan, kaki, dan mulut, yang bisa parah atau bahkan fatal.; (2) herpangina; (3) suatu bentuk ensefalitis epidemik yang kadang-kadang berhubungan dengan edema paru; dan (4) mielitis lembek akut yang menyerupai poliomyelitis (lihat bagian terpisah tentang mielitis flaksid akut). Virus rekombinan (antara EVA71 dan coxsackievirus A16) menyebabkan wabah penyakit tangan, kaki, dan mulut di Fuyang, Cina pada tahun 2008. Di Taiwan, 29% kasus EV-71 pada anak-anak tidak menunjukkan gejala. Ada hubungan yang dilaporkan antara infeksi enterovirus gastrointestinal dan diabetes tipe 1.

Wabah meningitis dan ensefalitis dilaporkan terjadi di Denver pada 2018 dengan menyerang sebanyak 34 anak, dan 16 di antaranya berada dalam 2 kluster yang menunjukkan infeksi enterovirus A71.

Enterovirus manusia bersifat neurotropik. Virus ini mungkin memiliki peran dalam menyebabkan sklerosis lateral amiotrofik. EV-D68 telah dilaporkan pada kasus meningitis / ensefalitis yang fatal. Sejumlah enterovirus tipe C nonpolio dikaitkan dengan sindrom mirip polio, dan pengawasan untuk ini paling aktif di Cina. Infeksi enterovirus pada pankreas dapat memicu kerusakan autoimun yang dimediasi oleh sel dari sel beta yang mengakibatkan diabetes. Miokarditis enterovirus bisa menjadi infeksi serius pada neonatus, dipersulit oleh disfungsi jantung dan aritmia. Hubungan dengan hemofagositosis juga dilaporkan.

Angka mortalitas sangat tinggi pada ensefalitis batang otak terkait EV-A71, yang sering dipersulit dengan adanya edema paru, terutama bila terjadi pada anak di bawah 5 tahun. Komplikasinya adalah disregulasi sistem saraf otonom, yang mungkin mendahului edema paru. Karena imunitas ternak rendah, penyakit tangan, kaki, dan

mulut cenderung menjangkiti usia sangat muda (di bawah 5 tahun) di daerah nonendemis. Temuan klinis dan epidemiologi dibantu dengan isolasi agen tersangka dari gesekan konjungtiva untuk EV-A70; usap vesikel, sekresi tubuh, atau CSF untuk EV-A71; dan sekresi pernapasan untuk D68 memfasilitasi diagnosis entitas enteroviral ini. Immunossay enzim dan uji fiksasi komplemen menunjukkan spesifisitas yang baik tetapi sensitivitasnya buruk (kurang dari 80%). RT-PCR dapat meningkatkan tingkat deteksi pada infeksi enterovirus dan berguna dalam analisis sampel CSF di antara pasien dengan meningitis dan sampel darah pada bayi dengan penyakit seperti sepsis.

Pengobatan untuk entitas ini sebagian besar tetap bersifat simptomatik. Sebuah penelitian di Cina menunjukkan bahwa interferon-alpha1b manusia rekombinan pada penyakit HFMD terkait EV-A71 dikaitkan dengan penurunan durasi demam, waktu penyembuhan lesi kulit atau mukosa mulut yang khas, dan viral load EV-A71. Ada keberhasilan anekdotal dalam mengelola miokarditis dengan imunoglobulin.

Komplikasi utama yang terkait dengan EV-A70 adalah perkembangan langka penyakit neurologis akut yang disertai dengan kelumpuhan motorik yang mirip dengan poliomyelitis. Pengobatan myelitis flaksid akut yang berhubungan dengan EV-A71 dengan IVIG tampaknya tidak meningkatkan hasil neurologis. Defisit perhatian dengan hiperaktif terjadi pada sekitar 20% dengan infeksi yang dikonfirmasi.

EV-D68 membutuhkan perawatan suportif dengan perhatian khusus pada alat bantu pernapasan. Sistem Pengawasan Enterovirus Nasional CDC harus menerima laporan penyakit di wnix@cdc.gov.

Adanya kontak di rumah tangga, terutama anak di bawah usia 6 bulan, berada pada risiko khusus untuk tertular EV-A71. Disinfektan komersial, Virkon S pada aplikasi 1–2%, tampaknya mengurangi infektivitas fomites. Perawatan suportif berbasis tahap untuk infeksi EV-A71, mengenali potensi penyakit SSP yang onset lambat dan gagal kardiopulmoner adalah penting. Tidak ada vaksin EV-A71 yang tersedia secara komersial di Amerika Serikat, meskipun vaksin yang diproduksi di China tampaknya berhasil melawan HFMD yang terkait

dengan EV-A71 serta herpangina. Penurunan titer antibodi menunjukkan dosis penguat dari vaksin ini mungkin diperlukan.

Enterovirus 72 (EV-A72) adalah istilah lain untuk virus hepatitis A (lihat Bab 16). Enterovirus EV-A104 terkait dengan rhinovirus dan terkait dengan penyakit pernapasan dalam laporan dari Italia dan Swiss.

Bauer L et al. Direct-acting antivirals and host-targeting strategies to combat enterovirus infections. *Curr Opin Virol.* 2017 Jun;24:1–8. [PMID: 28411509]

Messacar K et al. Notes from the field: enterovirus A71 neurologic disease in children—Colorado, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Sep 14;67(36):1017–8. [PMID: 30212441]

Rodriguez-Calvo T. Enterovirus infection and type 1 diabetes: unraveling the crime scene. *Clin Exp Immunol.* 2019 Jan;195(1):15–24. [PMID: 30307605]

Taravilla CN et al. Enterovirus A71 infection and neurologic disease, Madrid, Spain, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2019 Jan;25(1):25–32. [PMID: 30560775]

Yu S et al. Population based hospitalization burden of laboratory-confirmed hand, foot and mouth disease caused by multiple enterovirus serotypes in Southern China. *PLoS One.* 2018 Dec 13;13(12):e0203792. [PMID: 30543631]

4. Infeksi Human Parechovirus

Parechovirus manusia diklasifikasikan kedalam 19 genotipe di antara genus picornavirus yang berbeda dan menyebabkan berbagai macam penyakit pada manusia, terutama pada bayi. Patogen ini terutama menyerang anak kecil selama musim panas dan awal musim gugur, meskipun penyakit juga dapat terjadi pada orang dewasa yang lebih tua. Kasus dilaporkan di seluruh dunia. Virus tipe A3 adalah isolat yang paling sering dilaporkan di Amerika Serikat. Presentasi klinis terutama berupa penyakit gastrointestinal dan pernapasan, meskipun penyakit lain seperti otitis, sepsis neonatal, demam tanpa sumber yang dapat dideteksi, gastroenteritis, paralisis flaksid, mialgia (yang mungkin merupakan epidemi), ruam makulopapular dan palmar-plantar yang menyebar, meningitis aseptik, perdarahan intrakranial, kejang, perikarditis, dan ensefalitis diseminata akut disebutkan dalam literatur.

Tipe A6 biasanya menyerang individu yang berusia lebih dari 20 tahun sementara tipe A3 menyebabkan meningitis / ensefalitis, sepsis neonatal (13% dari sepsis neonatal onset lambat [antara 4 dan 120

hari kehidupan] dalam satu seri disebabkan oleh parechovirus) dan dilaporkan terkait dengan enterokolitis nekrotikans dan hepatitis. Tipe ini adalah penyebab paling umum dari meningitis neonatal dan picornavirus yang paling sering ditemukan pada sampel CSF dari infeksi yang berhubungan dengan SSP pada anak-anak yang sangat kecil. Ensefalitis bisa parah, dan sindrom Guillain-Barré juga dilaporkan dengan parechovirus tipe A6. Parameter CSF termasuk jumlah normal lebih dari 90% dan protein abnormal kurang dari 50%. Infeksi SSP dapat dilihat dengan virus tipe A4 juga. Penyakit pernapasan dan gastrointestinal terlihat dengan tipe A4 – A6, A10, A13, dan A15.

Pengobatan sebagian besar bersifat suportif dan identifikasi cepat antigen virus oleh PCR dalam feses, sampel pernapasan, dan CSF dapat menurunkan penggunaan antibiotik yang tidak perlu dan mempersingkat masa rawat inap, meskipun pemeriksaan PCR saat ini tidak selalu cukup sensitif untuk menyingkirkan parechovirus. Imunoglobulin intravena berhasil secara anekdot dalam satu kasus parechovirus dilated cardiomyopathy dan antibodi maternal terhadap

parechovirus tipe 3 bersifat protektif. Komplikasi yang dilaporkan dari infeksi otak neonatal termasuk ketidakmampuan belajar, epilepsi, dan cerebral palsy. Karena penularan intrafamilial terdokumentasi dengan baik, diagnosis dapat membantu mengisolasi anak-anak yang terkena. Selain itu, diagnosis dapat mencegah penggunaan antibiotik yang berlebihan.

Abedi GR et al. Enterovirus and parechovirus surveillance—United States, 2014–2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 May 11;67(18):515–8. [PMID: 29746455]

PENYAKIT-PENYAKIT YANG DISEBABKAN OLEH RIKETSIA

KELOMPOK PENYAKIT TIFUS

1. Tifus Epidemik (Louse-Borne)

ESSENSIAL

- Gejala prodromal berupa sakit kepala, kemudian menggigil dan demam.
- Sakit kepala parah, berat badan, sujud, demam tinggi terus menerus.

-
- Ruam makula muncul pada hari ke 4–7 di batang tubuh dan di ketiak, menyebar ke seluruh tubuh tetapi tidak terjadi di wajah, telapak tangan, dan telapak kaki.
 - Diagnosis dipastikan dengan fiksasi komplemen, mikroaglutinasi, atau imunofluoresensi.
-

Intisari Diagnosis

Pertimbangan Umum

Tifus yang ditularkan oleh epidemi kutu disebabkan oleh *Rickettsia prowazekii*, suatu parasit obligat dari tubuh kutu *Pediculus humanus* (kutu lain dianggap tidak berkontribusi meskipun laporan tahun 2018 dari Turki menunjukkan *P. humanus capitus* dapat menularkan *R. prowazekii*) (Tabel 32–3). Penularan disebabkan oleh kondisi hidup yang penuh sesak dan tidak sehat, kelaparan, perang, atau keadaan apa pun yang dapat menyebabkan kutu yang parah. Setelah menggigit seseorang yang terinfeksi *R. prowazekii*, kutu tersebut terinfeksi oleh organisme tersebut, kemudian menetap di usus kutu dan dikeluarkan melalui kotorannya. Ketika kutu yang sama menggigit individu yang tidak terinfeksi,

feses masuk ke aliran darah saat orang tersebut menggaruk luka yang gatal. Kotoran kutu yang kering dan menular juga bisa masuk melalui saluran pernapasan. Kasus dapat diperoleh dengan melakukan perjalanan ke kantong-kantong infeksi (misalnya, Afrika tengah dan timur laut, Amerika Tengah dan Selatan). Wabah telah dilaporkan dari Peru, Burundi, Ethiopia, Turki, dan Rusia dan dikaitkan dengan migrasi masyarakat serta dengan kamp-kamp pengungsi di mana mungkin terjadi keramaian dan kebersihan yang buruk. Karena transmisibilitas aerosol, *R. prowazekii* dianggap sebagai agen bioterorisme yang mungkin. Di Amerika Serikat, kasus terjadi di antara tunawisma, pengungsi, dan orang yang tidak higienis, paling sering di musim dingin.

Tabel 32–3. Penyakit-penyakit riketsia

Penyakit	Patogen	Prevalensi Area Geografis	Vektor Serangga	Reservoir Mamalia	Keterkaitan dengan Berpergian
Kelompok Tifus					
Tifus epidemic (louse-borne)	Rickettsia prowazekii	Amerika Selatan, Afrika bagian timur laut dan tengah	Louse	Manusia, tupai terbang	Jarang

Tifus endemik (murine)	Rickettsia typhi	Seluruh dunia; fokus kecil (AS: barat daya Gulf Coast)	Kutu (flea)	Hewan pengerat, oposum	Sering
Kelompok Scrub Typhus					
Scrub Typhus	Orientia tsutsugamushi	Asia tenggara, Jepang, Australia, Siberia barat	Tungau ¹	Hewan pengerat	Sering
Kelompok Spotted Fever					
Rocky Mountain spotted fever Brazilian spotted fever	Rickettsia rickettsii	Belahan bumi barat; AS (khususnya a region Atlantika tengah), bagian tenggara Brazil	Kutu ¹	Hewan pengerat, anjing, porcupines, capybaras untuk Brazilian spotted fever	Jarang
Californian flea rickettsiosis	Rickettsia felis	Seluruh dunia	Kutu (flea)	Kucing, opossum	
Mediterranean spotted fever, Boutonneuse fever, Kenya tick typhus, South African tick fever, Indian tick fever	Rickettsia conorii	Afrika, India, regio Mediterania	Kutu (tick) ¹	Hewan pengerat, anjing	Sering

Queensland tick typhus	Rickettsia australis	Australia bagian timur	Kutu (tick) ¹	Hewan pengerat, marsupialia	Jarang
Siberian Asian tick typhus	Rickettsia africae	Siberia, Mongolia	Kutu (tick) ¹	Hewan pengerat	Jarang
African tick bite fever	R. sibirica mongoliti monae	Perumahan sub Sahara Afrika, Bagian timur Karibia	Kutu (tick) ¹	Hewan ternak	Sering
Limfangitis terkait rickettsiosis	R. slovaca, R. rooultii, Candidatus R. rioja	Europa, Afrika, Mongolia	Kutu (tick) ¹	Tidak diketahui	Tidak diketahui
Limfadenopati diperantarai kutu/ Dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy limfadenopati leher eskar kulit kepala		Europa	Kutu (tick)	Tidak diketahui	Terkadang
Kelompok Transisional					
Rickettsialpox	Rickettsia akari	AS, Korea, Uni Soviet terdahulu	Tungau ¹	Tikus	Terkadang
Ehrlichiosis/ anaplasmosis					
Human monocytic ehrlichiosis	Ehrlichia chaffeensis, Ehrlichia canis	AS bagian tenggara	Kutu (tick) ¹	Anjing	Terkadang

Human granulocytic anaplasmosis	Anaplasma phagocytophilum, Ehrlichia ewingii, Ehrlichia muris eauclairensis ² Neorickettsia sennetsu ²	AS bagian timur laut dan Barat tengah bagian atas (E muris eauclairensis) Asia tenggara (N sennetsu)	Kutu (tick) ¹	Hewan pengerat, rusa, domba	Terkadang
Q fever	Coxiella burnetii	Seluruh dunia	Tidak ada ³	Hewan ternak, domba, kambing	Terkadang

¹Juga berperan sebagai reservoir artropoda dengan menjaga riketsia melalui transmisi transovarian

²Data yang tersedia terbatas pada sel yang terlibat pada patogenesis

³Infeksi ke manusia dihasilkan dari inhalasi debu

R. prowazekii dapat bertahan hidup di jaringan limfoid dan adiposa (dalam reservoir endotel) setelah infeksi primer, dan bertahun-tahun kemudian, menghasilkan penyakit muncul kembali (penyakit Brill-Zinsser) tanpa terpapar kutu yang terinfeksi. Fenomena ini dapat berfungsi sebagai sumber titik untuk wabah di masa depan.

Reservoir luar manusia dari *R. prowazekii* di Amerika Serikat adalah tupai terbang, *Glaucomys volans*. Penularan ke manusia dapat terjadi melalui ektoparasit mereka, yang dikenal sebagai tifus sylvatic, biasanya

menyebabkan penyakit ringan atipikal. Kasus penyakit recrudescent (Brill-Zinsser) 11 tahun setelah penyakit didapat melalui kontak dengan tupai terbang dilaporkan. Fokus tifus sylvatic ditemukan di Amerika Serikat bagian timur dan dilaporkan juga terjadi di Brasil, Ethiopia, dan Meksiko.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Keluhan prodromal berupa malaise, batuk, sakit kepala, sakit punggung, artralgia, mialgia, dan nyeri dada dimulai setelah masa inkubasi 10-14 hari, diikuti dengan tiba-tiba menggigil, demam tinggi, dan sujud, dengan gejala mirip flu berkembang menjadi delirium dan pingsan. Sakit kepala parah, dan demam berkepanjangan (Tabel 32-2).

Temuan lain terdiri dari konjungtivitis, vitritis ringan, lesi retinal, neuritis optik, dan gangguan pendengaran dari neuropati saraf kranial kedelapan, nyeri abdomen, dan sering splenomegali. Muncul wajah memerah dan ruam makula (yang mungkin menjadi konfluen); ruam muncul pertama kali di ketiak dan kemudian ke batang tubuh, menyebar ke ekstremitas pada

hari kelima atau keenam penyakit tetapi tidak terjadi di telapak tangan dan telapak kaki. Pada pasien yang sakit parah, ruam menjadi hemoragik, dan hipotensi menjadi jelas. Pneumonia, trombosis, vaskulitis dengan obstruksi pembuluh besar dan gangren, kolaps sirkulasi, miokarditis, uremia, dan kejang dapat terjadi. Perbaikan dimulai 13-16 hari setelah onset dengan penurunan demam yang cepat dan biasanya pemulihan spontan.

B. Temuan Laboratorium

Jumlah sel darah putih bervariasi. Trombositopenia, peningkatan enzim hati, proteinuria, dan hematuria biasanya terjadi. Serum yang diperoleh 5-12 hari setelah timbulnya gejala biasanya menunjukkan antibodi spesifik untuk antigen R *proWazekii* seperti yang ditunjukkan oleh fiksasi komplemen, mikroaglutinasi, atau imunofluoresensi. Pada infeksi riketsia primer, antibodi awal adalah IgM; pada masa pemulihan (penyakit Brill-Zinsser), antibodi awal didominasi oleh IgG. Tes PCR ada, tetapi ketersediaannya terbatas.

C. Pencitraan

Radiografi dada mungkin menunjukkan konsolidasi yang tidak merata.

Diagnosis Banding

Gejala prodromal dan tahap demam awal kurang spesifik untuk memungkinkan diagnosis dalam situasi nonepidemik. Ruam ini cukup khas untuk diagnosis, tetapi mungkin tidak ada hingga 50% kasus atau mungkin sulit untuk diamati pada orang berkulit gelap. Berbagai penyakit demam akut lainnya harus dipertimbangkan, termasuk demam tifoid, meningococcemia, dan campak.

Tatalaksana

Pengobatan terdiri dari pemberian doksisisiklin 100 mg secara oral dua kali sehari selama 7-10 hari atau setidaknya 3 hari setelah demam mereda. Dosis tunggal 200 mg doksisisiklin mungkin efektif; namun, beberapa pasien mungkin kambuh. Kloramfenikol dianggap kurang efektif dibandingkan doksisisiklin, tetapi masih menjadi obat pilihan pada kehamilan.

Prognosis

Prognosisnya sangat bergantung pada usia pasien dan status kekebalan. Angka kematian adalah 10% pada dekade kedua dan ketiga tetapi di masa lalu, angka kematian mencapai 60% pada dekade keenam. Penyakit Brill-Zinsser jarang berakibat fatal.

Pencegahan

Pencegahan meliputi pengendalian kutu dengan insektisida, terutama dengan mengoleskan bahan kimia pada pakaian atau mengobatinya dengan panas, dan sering mandi.

Penderita tifus yang dibasuh dan dimandikan tidak menular. Penyakit ini tidak menular dari orang ke orang. Pasien tertular dari kutu selama periode demam dan mungkin 2-3 hari setelah demam kembali normal.

Tidak ada vaksin tersedia untuk pencegahan infeksi *R. prowazekii*.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Typhus Fevers.
<https://www.cdc.gov/typhus/healthcare-providers/index.html>

Ulutasdemir N et al. The epidemic typhus and trench fever are risk for public health due to increased migration in southeast of Turkey. *Acta Trop.* 2018 Feb;178:115–8. [PMID: 29126839]

2. Tifus Endemik (Murine)

Rickettsia typhi, suatu patogen yang ada di mana-mana yang dikenal di semua benua, ditularkan dari tikus ke tikus melalui kutu tikus (Tabel 32–3). Serosurvei hewan menunjukkan prevalensi antibodi yang tinggi terhadap *R. typhi* di tupai, diikuti oleh anjing dan kucing. Manusia biasanya tertular di lingkungan perkotaan atau pinggiran kota saat digigit oleh kutu yang terinfeksi. Kasus manusia yang langka di negara maju terjadi pada pelancong, biasanya ke Asia Tenggara, Afrika, atau daerah Mediterania, meskipun kantong infeksi lain juga diketahui terjadi di Andes dan Yucatán. Di Amerika Serikat, kasus *Rickettsia felis* terkait (*rickettsia* demam berbintik, dibahas di bawah) terutama dilaporkan dari Texas dan California selatan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Presentasi klinis tidak spesifik, termasuk demam, sakit kepala, mialgia, dan menggigil. Dilaporkan bradikardia relatif. Ruam makulopapular terjadi pada sekitar 50% kasus; terkonsentrasi pada batang, sebagian besar menyisakan telapak tangan dan telapak kaki, dan memudar dengan cepat.

Penyakit ini mungkin terkait dengan kematian ibu, keguguran, kelahiran prematur, dan berat badan lahir rendah jika didapat lebih awal selama kehamilan.

B. Temuan Laboratorium

Konfirmasi serologis mungkin diperlukan untuk diferensiasi, dengan fiksasi komplemen atau antibodi imunofluoresen yang terdeteksi dalam 15 hari setelah onset, dengan menggunakan antigen *R typhi* spesifik. Peningkatan titer antibodi serum empat kali lipat pada fase akut dan fase pemulihan merupakan kriteria penegakkan diagnosis. Penting untuk dicatat bahwa antigen *R typhi* sering bereaksi silang dengan antigen *R prowazekii*. PCR dapat membedakan kedua infeksi ini tergantung pada jenis sampel, waktu pengambilan sampel, jumlah bakteri, dan tingkat keparahan penyakit. Selama

minggu pertama sakit, PCR adalah tes yang paling sensitif jika sampel diambil sebelum pemberian doksisisiklin.

Diagnosis Banding

Entitas yang paling umum dalam diagnosis banding adalah demam berbintik Rocky Mountain, biasanya terjadi setelah terpapar di pedesaan dan dengan ruam yang berbeda (sentripetal dibandingkan sentrifugal untuk tifus epidemik atau endemik).

Komplikasi

Komplikasi tersering menyerang paru, berupa pneumonia, diikuti oleh efusi pleura dan gagal napas. Komplikasi lain termasuk gejala neurologis (kelumpuhan wajah perifer, meningismus, ataksia, kejang), cedera ginjal akut, dan kegagalan multiorgan. Komplikasi yang jarang terjadi termasuk temuan mata, koagulasi intravaskular diseminata, dan sindrom hemofagositosis. Anemia, trombositopenia, leukopenia, hiponatremia, dan peningkatan kadar enzim hati biasanya terjadi.

Tatalaksana

Doksisiklin 100 mg per oral dua kali sehari selama 7-10 hari (atau sampai pasien demam selama 48 jam) adalah obat pilihan, kecuali selama kehamilan. Ciprofloxacin (500-750 mg per oral dua kali sehari) dan ampicillin (500 mg per oral tiga kali sehari) dilaporkan berhasil pada wanita hamil. Azitromisin sering digunakan tetapi kemungkinan lebih rendah daripada doksisiklin dan tidak terkait dengan hasil janin yang lebih baik.

Pencegahan

Tindakan pencegahan diarahkan pada pengendalian tikus dan ektoparasit (kutu tikus) dengan insektisida, racun tikus, dan bangunan anti tikus.

Prognosis

Tifus endemik biasanya merupakan penyakit yang sembuh sendiri. Serangkaian kasus besar dari Texas melaporkan tingkat kematian 0,4%.

Newton PN et al. A prospective, open-label, randomized trial of doxycycline dibandingkan azithromycin for the treatment of uncomplicated murine typhus. Clin

Infect Dis. 2019 Feb 15;68(5):738–47. [PMID: 30020447]

Tsioutis C et al. Clinical and laboratory characteristics, epidemiology, and outcomes of murine typhus: a systematic review. Acta Trop. 2017 Feb;166:16–24. [PMID: 27983969]

3. Scrub Typhus (Tsutsugamushi Fever)

ESSENSIAL

- Paparan tungau endemik di Asia Selatan dan Timur, Pasifik Barat (termasuk Korea), dan Australia.
- Eschar hitam di lokasi gigitan, dengan regional dan limfadenopati generalisata.
- Demam tinggi, bradikardia relatif, sakit kepala, mialgia, dan ruam makula yang berumur pendek.
- Sering terjadi pneumonitis, ensefalitis, dan miokarditis.

Pertimbangan Umum

Tifus scrub disebabkan oleh *Orientia tsutsugamushi*, yang merupakan parasit hewan pengerat dan ditularkan oleh tungau trombikulid larva (chiggers). Ada beberapa strain dan dikaitkan dengan wilayah geografis. Penyakit ini

endemik di Korea; Cina; Taiwan; Jepang; Pakistan; India (di mana dilaporkan sebagai penyebab utama penyakit demam akut di India tengah); Thailand (dimana scrub typhus juga merupakan penyebab utama demam akut yang tidak berdiferensiasi); Malaysia; Vietnam; Laos; dan Queensland, Australia (Tabel 32–3), yang membentuk area yang dikenal sebagai "segitiga tsutsugamushi". Lulur tifus adalah penyebab penyakit demam akut di India dan Cina dan diketahui penyebab demam yang tidak diketahui asalnya. Kasus juga dilaporkan di Timur Tengah, Kenya, dan Amerika Selatan. Penularan lebih sering terjadi di ketinggian yang lebih tinggi. Tungau hidup di atas tumbuhan (rumput dan semak) tetapi menyelesaikan siklus pematangannya dengan menggigit manusia yang menemukan tumbuhan yang terinfestasi. Faktor risiko di China termasuk jenis kelamin wanita, usia antara 60 dan 69 tahun, dan bertani. Oleh karena itu, penyakit ini lebih sering terjadi di daerah pedesaan, tetapi kasus perkotaan juga telah dijelaskan. Penularan vertikal terjadi, dan transfusi darah juga dapat menularkan patogen. Penularan melalui pekerjaan yang jarang terjadi melalui penghirupan didokumentasikan di antara pekerja

laboratorium. Kasus di antara pelancong ke daerah endemik semakin dikenal.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Setelah masa inkubasi 1-3 minggu, rasa tidak enak badan, menggigil, sakit kepala parah, dan sakit punggung berkembang. Di tempat gigitan, papula berkembang menjadi eschar hitam datar (selangkangan dan abdomen menjadi tempat yang paling umum diikuti oleh dada dan ketiak), yang merupakan temuan berguna untuk diagnosis tetapi hanya dijelaskan pada 19% pasien. dalam seri scrub typhus Korea Selatan. Kelenjar getah bening regional biasanya membesar dan lunak, dan kadang-kadang terjadi adenopati yang lebih umum. Demam meningkat secara bertahap selama minggu pertama infeksi, dan ruam biasanya berbentuk makula dan terutama di area tubuh. Ruam bisa sekilas atau lebih parah, memuncak pada 8 hari tetapi berlangsung hingga 21 hari setelah permulaan infeksi. Bradikardia relatif, yang didefinisikan sebagai peningkatan denyut jantung kurang dari 10 denyut / menit untuk peningkatan suhu 1 derajat Celcius, sering kali

menyertai infeksi tifus scrub. Terjadinya bradikardia relatif tidak berpengaruh pada prognosis akhir. Gejala gastrointestinal, termasuk mual, muntah, dan diare, terjadi pada hampir dua pertiga pasien dan berhubungan dengan adanya perdarahan mukosa superfisial, erosi multipel, atau ulkus pada saluran gastrointestinal. Cedera ginjal akut dan kelainan ginjal lainnya sering ditemukan.

Komplikasi berat, seperti pneumonitis, miokarditis, ensefalitis atau meningitis aseptik, peritonitis, hepatitis granulomatosa, sindrom hemofagositik, trombositopenia imun, koagulasi intravaskular diseminata, perdarahan atau infark serebrovaskular, kelumpuhan saraf kranial, gejala parkinsonian, ARDS, atau hemofagosit minggu kedua atau ketiga. Sebuah serangan memberikan kekebalan yang berkepanjangan terhadap strain homolog dan imunitas sementara terhadap strain heterolog. Strain heterologus menghasilkan penyakit ringan jika infeksi terjadi dalam waktu satu tahun setelah episode pertama.

B. Temuan Laboratorium

Trombositopenia dan peningkatan enzim hati, bilirubin, dan kreatinin sering terjadi. Uji imunofluoresen indirek dan uji imunoperoksidase indirek adalah baku emas untuk diagnosis menegakkan scrub typhus. Tes ini mahal dan ketersediaannya terbatas. ELISA yang mendeteksi antibodi spesifik *Orientia* dalam serum tersedia. PCR (dari eschar atau darah) adalah tes diagnostik yang paling sensitif tetapi tetap positif bahkan setelah pengobatan dimulai. Kultur organisme dari darah yang diperoleh pada beberapa hari pertama penyakit merupakan modalitas diagnostik lain tetapi memerlukan laboratorium BSL 3 khusus. Disarankan untuk menggabungkan deteksi IgM dengan ELISA dan PCR konvensional untuk meningkatkan diagnosis tifus scrub.

Diagnosis Banding

Leptospirosis, tifus, dengue, malaria, demam Q, demam berdarah, meningitis tuberkulosis, dan infeksi riketsia lainnya harus dipertimbangkan. Sakit kepala mungkin mirip dengan neuralgia trigeminal. Lulus tifus dikenal sebagai penyebab demam tropis yang tidak jelas, terutama pada anak-anak. Adanya eschar, limfositosis, dan

peningkatan C-reactive protein (CRP) dapat membantu membedakan scrub typhus dari demam berdarah.

Pengobatan & Prognosis

Tanpa pengobatan, demam mereda secara spontan setelah 2 minggu, tetapi angka kematian mungkin mencapai 10-30%. Terapi pilihan adalah doksisisiklin (100 mg per oral dua kali sehari) atau minosiklin (100 mg intravena dua kali sehari) sampai ada bukti perbaikan klinis minimal 3 hari setelah demam mereda. Durasi terapi yang lebih singkat dikaitkan dengan kekambuhan. Baru-baru ini, uji coba terkontrol secara acak yang membandingkan doksisisiklin dengan rifampisin menunjukkan bahwa 600 mg rifampisin setiap hari selama 5 hari tidak kalah dengan 200 mg terapi doksisisiklin harian selama 5 hari. Terapi alternatif untuk wanita hamil dan pasien dengan alergi doksisisiklin termasuk kloramfenikol, meskipun strain yang resisten terhadap kloramfenikol dan tetrasiklin telah dilaporkan dari Asia Tenggara. Azitromisin terbukti sama efektifnya dengan doksisisiklin dengan efek samping yang lebih sedikit, tetapi lebih mahal. Azitromisin mungkin

tidak mencegah hasil akhir janin yang buruk pada wanita hamil yang terinfeksi.

Faktor prognostik yang buruk termasuk hipotensi yang membutuhkan vasopresor, perawatan ICU, usia di atas 60 tahun, tidak adanya eschar (membuat diagnosis sulit), kehamilan, dan temuan laboratorium seperti leukositosis atau hipoalbuminemia. Kebanyakan pasien sembuh tanpa gejala sisa neurologis.

Pencegahan

Pengendalian tungau dengan aplikasi berulang dari mitisida kerja panjang dan, lebih sedikit, pengendalian hewan pengerat dapat membuat daerah endemik aman. Pengusir serangga pada pakaian dan kulit serta pakaian pelindung merupakan tindakan pencegahan yang efektif. Meskipun kemoprofilaksis dengan doksisisiklin telah digunakan, CDC tidak merekomendasikan profilaksis dengan antibiotik untuk pelancong tanpa gejala. Tidak ada vaksin efektif yang tersedia sekarang.

Kim YS et al. Effects of rifampin and doxycycline treatments in patients with uncomplicated scrub

- typhus: an open-label, randomized, controlled trial. Clin Infect Dis. 2018 Aug 1;67(4):600–5. [PMID: 29462266]
- Rajan SJ et al. Scrub typhus in pregnancy: maternal and fetal outcomes. Obstet Med. 2016 Dec;9(4):164–6. [PMID: 27829876]
- Wangrangsamakul T et al. Causes of acute undifferentiated fever and the utility of biomarkers in Chiangrai, northern Thailand. PLoS Negl Trop Dis. 2018 May 31;12(5):e0006477. [PMID: 29852003]
- Wangrangsamakul T et al. Scrub typhus and the misconception of doxycycline resistance. Clin Infect Dis. 2019 Oct 1. [Epub ahead of print] [PMID: 31570937]

SPOTTED FEVER

1. Rocky Mountain Spotted Fever

ESSENSIAL

- Riwayat paparan gigitan kutu di daerah endemik.
- Prodrome mirip influenza diikuti oleh demam, sakit kepala parah, dan mialgia; kadang-kadang, mengigau dan koma.
- Ruam makula merah muncul antara hari ke-2 dan ke-6 demam, pertama di pergelangan

tangan dan pergelangan kaki, lalu menyebar ke pusat; itu mungkin menjadi petechial.

- Kematian lebih dari 70% pada pasien yang tidak diobati.
 - Pemeriksaan serologi serial dengan antibodi fluoresen tidak langsung mengkonfirmasi diagnosis secara retrospektif.
-

Pertimbangan Umum

Terlepas dari namanya, sebagian besar kasus *Rocky Mountain spotted fever* (RMSF) terjadi di luar kawasan Pegunungan Rocky. Lebih dari separuh kasus berasal dari lima negara bagian: Carolina Utara, Tennessee, Oklahoma, Missouri, dan Arkansas. RMSF endemik di Amerika Tengah dan Selatan dengan sekelompok kecil familial fatal yang dilaporkan dari Panama (Tabel 32–3). Penduduk asli Amerika berisiko tinggi terkena infeksi. Agen penyebab, *Rickettsia rickettsii*, ditularkan ke manusia melalui gigitan kutu, termasuk kutu kayu Rocky Mountain, *Dermacentor andersoni*, di Amerika Serikat bagian barat, dan kutu anjing Amerika, *D. variabilis*, di Amerika Serikat bagian timur. Beberapa jam kontak antara kutu dan inang manusia diperlukan untuk penularan. Kutu anjing coklat, *Rhipicephalus sanguineus*,

adalah vektor di Arizona timur dan bertanggung jawab atas banyak kasus penduduk asli Amerika. Epidemi RMSF, seperti yang dijelaskan di Arizona dan Meksiko, dikaitkan dengan infestasi lokal besar-besaran dari kutu anjing coklat pada anjing domestik, yang dapat menjelaskan mengapa kejadian RMSF di tiga komunitas yang paling terkena dampak dalam epidemi Arizona dari 2003 hingga 2012 adalah 150 kali rata-rata nasional AS. Studi terbaru menunjukkan bahwa seroprevalensi untuk anjing di perbatasan Arizona Meksiko lebih rendah daripada yang diantisipasi pada sekitar 5% seroprevalensi untuk antibodi rickettsial kelompok demam berbintik.

Kutu bertubuh keras lainnya menularkan organisme ini di Amerika Serikat bagian selatan dan di Amerika Tengah dan Selatan dan bertanggung jawab untuk menularkannya ke hewan pengerat, anjing, landak, dan hewan lainnya. Kasus manusia muncul kembali di Meksiko pada 2008 setelah beberapa dekade tidak ada (sejak 1940-an). Pada 2018, Meksiko utara melaporkan hampir 4000 kasus RMSF.

Ada 25 genotipe *R. rickettsii* dalam empat kelompok berbeda, dan potensi korelasi genomik-klinis

sedang berlangsung. Beberapa spesies riketsia lainnya menyebabkan infeksi ringan dan tidak mematikan di Amerika Serikat, termasuk *R parkeri*, *R phillipi*, dan *R massiliae*. Ini dibahas di bagian "tifus kutu (tick)".

Di Amerika Serikat, perkiraan kejadian tahunan RMSF setinggi tujuh kasus per juta orang (terutama terjadi dari April hingga September), dengan insiden yang lebih tinggi di antara anak-anak dan pria. Kapasitas diagnostik yang lebih baik dan surveilans yang lebih baik dianggap bertanggung jawab atas perubahan epidemiologi.

Demam berbintik di Brasil dengan kematian lebih tinggi daripada RMSF diperkirakan disebabkan oleh strain *Rickettsia* sp. XY99), Slovakia (*R slovacae*), Maroko (*R aeschlimannii*), Sisilia (*R massiliae*), Cina, dan Mesir (*R sibirica monolitimonae*). Kapibara adalah vektor yang sangat mobile untuk penyakit Brasil.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

RMSF dapat menyebabkan disfungsi multiorgan yang parah dan tingkat kematian hingga 73% jika tidak diobati, menjadikannya penyakit riketsia yang paling serius. Dua hingga 14 hari (rata-rata, 7 hari) setelah gigitan kutu yang menular, gejala dimulai dengan demam tinggi yang tiba-tiba, menggigil, sakit kepala, mual dan muntah, mialgia, gelisah, insomnia, dan mudah tersinggung. Ruam yang khas (makula samar yang berkembang menjadi makulopapula dan kemudian petekie) muncul antara hari ke-2 dan ke-6 demam. Ini awalnya melibatkan pergelangan tangan dan pergelangan kaki, menyebar secara terpusat ke lengan, kaki, dan batang selama 2-3 hari ke depan. Keterlibatan telapak tangan dan telapak kaki adalah ciri khasnya. Eskar lebih mengarah pada demam riketsia. Kemerahan pada wajah, injeksi konjungtiva, dan lesi di palatum durum (Gambar 32-7) dapat terjadi. Namun, pada sekitar 10% kasus, tidak ada ruam atau hanya sedikit ruam yang terlihat. Batuk dan pneumonitis dapat berkembang, dan delirium, kelesuan, kejang, pingsan, dan koma juga dapat muncul pada kasus yang lebih parah. Kadang-kadang ada splenomegali,

hepatomegali, ikterus, miokarditis (yang mungkin menyerupai sindrom koroner akut), perdarahan adrenal, artritis poliartikular, atau uremia. ARDS dan vaskulitis nekrosis, jika ada, menjadi perhatian terbesar.



Gambar 32–7. Lesi langit-langit keras yang disebabkan oleh demam berbintik Rocky Mountain. (Perpustakaan Gambar Kesehatan Masyarakat, CDC.)

Di Sonora, Meksiko selama 2015-2016, aborsi spontan dilaporkan terjadi pada tiga dari empat wanita hamil dengan RMSF.

B. Temuan Laboratorium

Trombositopenia, hiponatremia, peningkatan aminotransferase, dan hiperbilirubinemia sering terjadi. CSF mungkin menunjukkan hipoglikorhia dan pleositosis ringan. Koagulasi intravaskular diseminata diamati pada kasus yang parah. Diagnosis selama fase akut penyakit dapat ditegakkan dengan demonstrasi imunohistologis atau PCR dari *Rickettsia* pada spesimen biopsi kulit (atau usapan kulit pada eskar atau lesi kulit). Melakukan penelitian seperti itu segera setelah lesi kulit menjadi jelas dan sebelum antibiotik dimulai memaksimalkan kepekaan.

Pemeriksaan serologis memastikan diagnosis, tetapi kebanyakan pasien tidak meningkatkan respons antibodi sampai minggu kedua penyakit. Tes antibodi fluoresen tidak langsung paling sering digunakan.

Diagnosis paling sering dibuat secara serologis dan 99% kasus didiagnosis dengan kemungkinan penyakit. Penting agar serum berpasangan (akut dan sembuh) digunakan bila memungkinkan untuk menimbulkan infeksi akut.

Diagnosis Banding

Penegakkan diagnosis penyakit ini menantang karena gejala awal mirip dengan banyak infeksi lainnya. Tiga serangkai klasik demam, ruam, dan gigitan kutu jarang dikenali, dengan hingga 40% pasien tidak mengingat gigitan kutu. Selain itu, ruam bisa disalahartikan sebagai ruam campak, tifoid, dan ehrlichiosis, atau — yang paling penting — meningokokus. Kultur darah dan pemeriksaan CSF menentukan diagnosis akhir. Adanya koinfeksi dapat menutupi diagnosis. Beberapa rickettsiosis demam berbintik juga dapat meniru RMSF tetapi tidak akan terdeteksi oleh pemeriksaan serologis rutin untuk RMSF.

Pengobatan & Prognosis

Pengobatan dengan doksisisiklin dengan dosis dan durasi yang sama seperti untuk tifus epidemik (100 mg per oral dua kali sehari selama 4-10 hari) dianjurkan. Demikian pula, kloramfenikol (50-100 mg / kg / hari dalam empat dosis terbagi, secara oral atau intravena selama 4-10 hari) adalah alternatif yang lebih disukai selama kehamilan. Pasien biasanya mengalami defervesce dalam waktu 48-

72 jam, dan terapi harus dilanjutkan setidaknya selama 3 hari setelah defervescence terjadi.

Tingkat kematian yang dilaporkan untuk pasien yang dirawat di Amerika Serikat adalah sekitar 3-5%. Gambaran berikut ini terkait dengan peningkatan mortalitas: (1) infeksi pada orang dewasa yang lebih tua atau penduduk asli Amerika; (2) adanya gambaran klinis atipikal (tidak adanya sakit kepala, tidak ada riwayat perlekatan kutu, gejala gastrointestinal) dan penyakit kronis yang mendasari; dan (3) penundaan dalam memulai terapi antibiotik yang sesuai. Penyebab kematian yang biasa adalah pneumonitis dengan gagal napas atau jantung. Bentuk RMSF fulminan dapat dilihat pada pasien dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase. Gejala sisa mungkin termasuk kejang, ensefalopati, neuropati perifer, paraparesis, inkontinensia usus dan kandung kemih, disfungsi serebelar dan vestibular, gangguan pendengaran, dan defisit motorik; gejala sisa ini dilaporkan berlangsung selama bertahun-tahun setelah infeksi awal.

Faktor prognostik yang tidak menguntungkan untuk kematian dari serangkaian kasus demam berbintik

di Brasil tahun 2017 termasuk jenis kelamin pria, syok, kejang, dan hipotensi, dan faktor prognostik yang menguntungkan adalah paparan perkotaan, pengenalan kutu, dan limfadenopati. Kasus yang dilaporkan dari Meksiko pada 2017 lebih parah terjadi pada anak di bawah usia 10 tahun dan di antara yang sangat miskin.

Pencegahan

Pemakaian pakaian pelindung, bahan kimia pembasmi kutu, dan pembersihan kutu secara berkala merupakan tindakan yang membantu. Efektivitas kampanye agresif untuk mengurangi kutu di komunitas sedang diselidiki di komunitas dengan tingkat serangan RMSF yang tinggi. Terapi profilaksis setelah gigitan kutu tidak dianjurkan.

Álvarez-Hernández G et al. Rocky Mountain spotted fever in Mexico: past, present, and future. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun; 17(6):e189–96. [PMID: 28365226]

Binder AM et al. Diagnostic methods used to classify confirmed and probable cases of spotted fever rickettsioses—United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Mar 15;68(10):243–6. [PMID: 30870409]

Erickson T et al. Evidence of locally acquired spotted fever group rickettsioses in Southeast Texas, 2008–2016. *Zoonoses Public Health*. 2018 Nov;65(7):897–901. [PMID: 30152119]

Licona-Enriquez JD et al. Rocky Mountain spotted fever and pregnancy: four cases from Sonora, Mexico. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Sep;97(3):795–8. [PMID: 28722584]

2. Tifus Kutu (Tick) (Demam Rickettsia)

Istilah "tick typhus" merujuk pada berbagai demam riketsia berbintik, sering kali dinamai berdasarkan lokasi geografisnya (misalnya, demam bintik Mediterania, tifus kutu Queensland, demam bintik Oriental, demam gigitan kutu Afrika, tifus kutu Siberia, tifus kutu Asia Utara) atau berdasarkan morfologi (misalnya, demam boutonneuse). Penyakit ini disebabkan oleh berbagai organisme riketsia (misalnya *R africae*, *R australis*, *R conorii*, *R japonica*, *R massiliae*, *R parkeri*, *R sibirica*, dan *R 364D*) dan ditularkan oleh berbagai spesies kutu. Rickettsiosis terkait limfangitis (LAR), yang disebabkan oleh *R sibirica mongolitimonae*, pertama kali dijelaskan pada tahun 1996 dan sejauh ini hanya dilaporkan di Eropa, termasuk wabah kecil di Spanyol (Tabel 32–3). Anjing dan hewan liar,

biasanya hewan pengerat dan bahkan reptil, dapat menjadi reservoir demam riketsia. Perjalanan merupakan faktor risiko penyakit, terutama di kalangan ekowisata lansia. Dari 280 wisatawan internasional dengan penyakit riketsia, penyebab tersering adalah rickettsiosis demam (231 kasus, 82,5% dari total) diikuti oleh scrub typhus (16, 5,7%).

Rickettsiosis yang ditularkan melalui kutu adalah sumber utama infeksi riketsia di Eropa dan menyebabkan sindrom yang mirip dengan yang terlihat pada demam bintik Mediterania. Dokter dari Aljazair dan India melaporkan tifus kutu endemik, menunjukkan pandemik rickettsiosis yang ditularkan melalui kutu. Spesies baru yang dikenal termasuk *R helvetica*, *R monacensis*, *R massiliae*, dan *R aeschlimannii*. Sindrom lain yang dijelaskan adalah limfadenopati tick-borne/*Dermacentor-borne-necrosis erythema-lymphadenopathy* /limfadenopati leher eschar kulit kepala yang berhubungan dengan *R slovaca*, *R candidatus*, *R rioja*, dan *R raoultii* dan ditandai dengan gigitan kutu, eskar pada kulit kepala, dan limfadenopati serviks.

Patogen biasanya menghasilkan bintik hitam atau eschar (*tâche noire*) di lokasi gigitan kutu yang mungkin berguna dalam diagnosis, meskipun demam *boutonneuse* bersih terjadi. Gejala berupa demam, sakit kepala, mialgia, dan ruam. Limfadenopati atau limfangitis yang menyakitkan juga dapat terjadi. Jarang, lesi papulovesikuler bisa menyerupai *rickettsialpox*. Cedera endotel menyebabkan edema perivaskular dan nekrosis dermal. Adenopati regional, lesi menyebar, penyakit ginjal, ruptur limpa, dan nekrosis hati fokal diamati. Retinitis multifokal adalah komplikasi yang dilaporkan. Manifestasi neurologis, termasuk ensefalitis, oftalmoplegia internuklear, keterlibatan koroner, dan sindrom hemofagositik, jarang terjadi.

Diagnosisnya klinis, dengan serologi atau PCR (biakan dapat digunakan tetapi kurang sensitif) pada lapisan buffy darah, atau eschar jika tersedia, digunakan untuk konfirmasi. Pengobatan harus dimulai setelah ada kecurigaan klinis karena terapi yang tertunda adalah penyebab umum dari peningkatan morbiditas. Diindikasikan pengobatan oral dengan doksisisiklin (100 mg dua kali sehari) atau kloramfenikol (50-75 mg / kg /

hari dalam empat dosis terbagi) selama 7-10 hari. Perhatian disarankan dengan penggunaan ciprofloxacin karena dikaitkan dengan hasil yang buruk dan meningkatkan keparahan penyakit pada demam bintik Mediterania. Praktisi perawatan primer di daerah endemik sering memasukkan makrolida ke dalam pengelolaan penyakit demam akut untuk menutupi demam riketsia ini. Kombinasi azitromisin dan rifampisin efektif dan aman untuk kehamilan. Pencegahan memerlukan pakaian pelindung, penolak, dan inspeksi untuk menghilangkan kutu.

Sebelumnya diklasifikasikan sebagai endemik atau tifus murine, tifus kutu kucing yang disebabkan oleh *R felis* lebih tepat diklasifikasikan sebagai demam berbintik. Agen penyebab telah dikaitkan dengan kutu kucing dan paparan oposum. Meskipun penyakit muncul di mana-mana, kebanyakan kasus di Amerika Serikat (Texas bagian selatan, California, dan mungkin Hawaii) terjadi pada musim semi dan musim panas. Pengobatannya sama dengan demam riketsia lainnya.

Kasus demam bintik yang tidak terkait dengan rickettsiae cenderung memiliki prognosis yang lebih baik

daripada yang disebabkan oleh infeksi *R rickettsiae*. Pengobatan untuk demam berbintik terkait nonrickettsiae serta infeksi *R rickettsiae* adalah dengan tetrasiklin, biasanya doksisisiklin, dan ada beberapa bukti laboratorium bahwa organisme ini mungkin kurang responsif terhadap makrolida.

Balasundaram MB et al. Ocular manifestations of *Rickettsia conorii* in South India. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Dec;66(12):1840–4. [PMID: 30451192]

de Oliveira SV et al. Predictive factors for fatal tick-borne spotted fever in Brazil. *Zoonoses Public Health*. 2017 Nov; 64(7):e44–50. [PMID: 28169507]

Nelson K et al. A 2015 outbreak of flea-borne rickettsiosis in San Gabriel Valley, Los Angeles County, California. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Apr 20;12(4):e0006385. [PMID: 29677221]

3. Rickettsialpox

Rickettsialpox adalah penyakit demam akut dan sembuh sendiri yang disebabkan oleh *Rickettsia akari*, parasit tikus, yang ditularkan oleh tungau *Liponyssoides sanguineus* (Tabel 32–3). Rickettsialpox berada dalam kelompok demam berbintik dari rickettsia. *Infeksi R akari*

dilaporkan secara global. Studi seroprevalensi di antara pengguna narkoba suntikan di Baltimore menunjukkan seropositif setinggi 16%. Di New York, hubungannya dengan kemiskinan sangat kuat. Penyakit tersebut juga ditemukan di masyarakat petani. Kondisi yang penuh sesak dan kandang yang dipenuhi tikus memungkinkan penularan patogen ke manusia. Tiga serangkai klasik demam, ruam, dan eskar ditemukan pada 99% kasus. Lesi primer adalah papula merah tanpa rasa sakit yang muncul pada waktu yang bervariasi tetapi rata-rata seminggu setelah gigitan tungau. Lesi sering mengalami vesikulasi dan membentuk eskar hitam.

Timbulnya gejala — menggigil, demam, sakit kepala, fotofobia, dan sakit dan nyeri yang menyebar — tiba-tiba. Demam dapat diikuti oleh erupsi papular yang meluas 2–4 hari kemudian, dengan rata-rata 30–40 lesi pada telapak tangan dan telapak kaki. Interval dari vesikulasi hingga pembentukan kerak adalah sekitar 10 hari. Lesi awal mungkin mirip dengan cacar air (biasanya vesikuler dibandingkan papulovesikuler di rickettsialpox). Temuan patologis termasuk edema

dermal, vesikula subepidermal, dan kadang-kadang vaskulitis limfositik.

Dapat terjadi leukopenia dan trombositopenia sementara serta hepatitis akut. Peningkatan titer antibodi serum empat kali lipat terhadap antigen riketsia, yang dideteksi dengan menggunakan uji fiksasi komplemen atau uji fluoresen indirek, bersifat diagnostik dan tersedia melalui CDC. Globulin anti-rikettsial terkonjugasi dapat mengidentifikasi antigen dalam biopsi punch pada lesi kulit. Deteksi DNA riketsia dengan PCR dalam jaringan segar juga tampak bermanfaat. Akari juga dapat diisolasi dari spesimen biopsi eschar.

Pengobatan terdiri dari doksisisiklin oral (100 mg dua kali sehari) selama 2-5 hari atau sampai defervescence. Penyakit ini biasanya ringan dan sembuh sendiri tanpa pengobatan, tetapi terkadang, gejala yang parah mungkin memerlukan rawat inap. Pengendalian membutuhkan eliminasi tikus dari habitat manusia dan aplikasi insektisida.

PENYAKIT RIKETSIA DAN MENYERUPAI RIKETSIA LAIN

1. Ehrlichiosis dan Anaplasmosis

ESSENSIAL

- Infeksi pada monosit atau granulosit oleh bakteri gram negatif yang menyebar melalui kutu (tick)
- Masa inkubasi sembilan hari; penyakit klinis berkisar dari asimtomatik hingga mengancam jiwa.
- Malaise, mual, demam, dan sakit kepala.
- Kasus ehrlichiosis di AS biasanya terjadi pada pria berusia 60-69 tahun; Kasus anaplasmosis di AS biasanya terjadi pada pria berusia di atas 40 tahun; keduanya terjadi pada musim panas, dengan wilayah penyebaran geografis yang berbeda.
- Respon yang sangat baik terhadap terapi dengan tetrasiklin.

Pertimbangan Umum

Ehrlichiosis dan anaplasmosis manusia adalah endemik di Amerika Serikat.

Ehrlichia chaffeensis (Tabel 32–3), spesies *Ehrlichia* yang paling umum menginfeksi manusia, terlihat terutama di Amerika Serikat bagian tengah-selatan (terutama Arkansas, Missouri, dan Oklahoma). *Ehrlichia ewingii* menyebabkan ehrlichiosis granulositik

manusia mirip dengan anaplasmosis dan merupakan hampir 10% dari kasus ehrlichiosis; kebanyakan kasus di Amerika Serikat dilaporkan dari Midwest dan Tenggara. Anaplasmosis granulositik manusia disebabkan oleh *Anaplasma phagocytophilum*; kebanyakan kasus di Amerika Serikat dilaporkan dari New England, New York, Minnesota, dan Wisconsin. Anaplasmosis dilaporkan semakin meningkat dari Asia, Korea Selatan, Mongolia, Cina (di mana spesies baru diidentifikasi, *Anaplasma capra*), dan Eropa Utara.

Di Amerika Utara, vektor penyakit rickettsial tick-borne utama untuk patogen ini adalah (1) tick Lone Star (*Amblyomma americanus*), yang merupakan vektor untuk *E. chaffeensis* dan *E. ewingii*; (2) caplak berkaki hitam (*Ixodes scapularis*), yang merupakan vektor B burgdorferi (penyakit Lyme), Babesia microti (babesiosis), dan *A. phagocytophilum* (anaplasmosis), dan kemungkinan vektor untuk *Ehrlichia muris eauclairensis*; dan (3) kutu berkaki hitam barat (*Ixodes pacificus*), yang merupakan vektor untuk *A. phagocytophilum* di sepanjang pantai Pasifik Amerika Serikat. Vektor untuk kasus Eropa dan Asia tidak dilaporkan hingga saat ini. Reservoir

utama untuk ehrlichiosis monositik manusia dan anaplasmosis granulositik manusia adalah rusa berekor putih dan tikus berkaki putih. Mamalia lain juga terlibat. Anaplasmosis yang ditularkan melalui transfusi juga telah dilaporkan.

Laporan CDC menunjukkan bahwa kejadian ehrlichiosis monositik manusia, ehrlichiosis granulositik dan, khususnya, anaplasmosis meningkat; kasus dilaporkan ke departemen kesehatan lokal dan negara bagian. Karena lebih dari satu agen dapat hidup berdampingan di area yang sama, kasus ehrlichiosis manusia dan anaplasmosis dapat dilaporkan sebagai "ehrlichiosis / anaplasmosis manusia tidak dapat ditentukan" jika tidak ada identifikasi spesies.

Tingkat kematian kasus adalah 1% dengan infeksi *E chaffeensis* dan 0,3% di antara kasus anaplasmosis manusia. Bertentangan dengan laporan sebelumnya, kasus terbaru infeksi *E ewingii* telah terjadi di antara pasien imunokompeten. Tidak ada kematian yang dilaporkan baik dari infeksi *E ewingii* atau *E muris eauclairensis*.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Penyakit klinis ehrlichiosis monositik manusia berkisar dari yang ringan hingga yang mengancam nyawa. Biasanya, setelah masa inkubasi 1 hingga 2 minggu dan prodrome yang terdiri dari malaise, kaku, dan mual, demam tinggi dan sakit kepala berkembang. Ruam pleomorfik dapat terjadi. Presentasi pada pasien yang mengalami immunosupresi (termasuk pasien transplantasi) dan pasien yang lebih tua cenderung lebih parah. Gejala sisa serius yang jarang terjadi termasuk gagal napas akut dan ARDS; komplikasi neurologis, yang paling umum adalah meningoencephalitis dan meningitis aseptik; penyakit ginjal akut (yang mungkin menyerupai purpura trombositopenik trombotik); sindrom hemofagositik; dan kegagalan multiorgan.

Manifestasi klinis ehrlichiosis granulositik manusia dan anaplasmosis mirip dengan yang terlihat pada ehrlichiosis monositik manusia. Ruam, bagaimanapun, jarang terjadi. Jika timbul ruam, koinfeksi dengan penyakit yang ditularkan melalui kutu atau diagnosis alternatif harus dicurigai. Demam dan rasa tidak

enak badan yang terus-menerus dilaporkan terjadi selama 2 tahun atau lebih. Komplikasi anaplasmosis yang dilaporkan termasuk leukopenia, trombositopenia, dan infark serebral.

Koinfeksi dengan anaplasmosis dan penyakit Lyme atau babesiosis dapat terjadi, tetapi manifestasi klinis (termasuk demam dan sitopenia) lebih parah dengan anaplasmosis dibandingkan dengan penyakit Lyme. Sebuah spirochete, *Borrelia miyamotoi*, dapat meniru anaplasmosis dalam manifestasi klinisnya.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosis dapat ditegakkan dengan riwayat pajanan kutu diikuti dengan gejala klinis yang khas. Leukopenia, limfopenia absolut, trombositopenia, dan transaminitis sering terjadi. Trombositopenia terjadi lebih sering daripada leukopenia pada ehrlichiosis granulositik manusia. Pemeriksaan darah tepi dengan pewarnaan Giemsa dapat mengungkapkan karakteristik vakuola intraleukositik (morula) pada hingga 20% pasien. Tes antibodi fluoresen tidak langsung tersedia melalui CDC dan membutuhkan serum akut dan penyembuhan. Tes

PCR dapat membantu untuk membuat diagnosis di awal perjalanan penyakit. Tes PCR paling sensitif pada minggu pertama penyakit dan dapat digunakan sebagai tes konfirmasi.

Perawatan & Pencegahan

Pengobatan untuk ehrlichiosis dan anaplasmosis manusia adalah dengan doksisisiklin, 100 mg dua kali sehari (oral atau intravena) selama 10-14 hari atau sampai 3 hari defervesensi. Rifampisin merupakan salah satu alternatif pada wanita hamil. Pengobatan tidak boleh ditahan sambil menunggu serologi konfirmasi ketika kecurigaan tinggi. Kurangnya perbaikan klinis dan penundaan 48 jam setelah inisiasi doksisisiklin menunjukkan diagnosis alternatif. Beberapa pasien mungkin terus mengalami sakit kepala, kelemahan, dan malaise selama berminggu-minggu meskipun pengobatan yang memadai. Kontrol tick adalah inti dari pencegahan.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ehrlichiosis: epidemiology and statistics. Last reviewed 2019 Mar 18. <https://www.cdc.gov/ehrlichiosis/stats/index.html>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Anaplasmosis: epidemiology and statistics. Last
reviewed 2019 Feb 19.

<https://www.cdc.gov/anaplasmosis/stats/index.html>

Goel R et al. Death from transfusion-transmitted
anaplasmosis, New York, USA, 2017. *Emerg Infect
Dis.* 2018 Aug;24(8):1548–50. [PMID: 30016241]

2. Q Fever (Infeksi *Coxiella burnetti*)

ESSENSIAL

- Riwayat paparan domba, kambing, sapi, atau produknya; beberapa infeksi didapat di laboratorium.
- Penyakit demam akut atau kronis: sakit kepala, batuk, sujud, dan sakit abdomen.
- Pneumonitis, hepatitis, atau ensefalopati; lebih jarang, endokarditis, infeksi vaskular, atau sindrom kelelahan kronis.
- Penyebab umum endokarditis kultur-negatif.

Pertimbangan Umum

Demam Q, penyakit yang dilaporkan dan secara signifikan diremehkan di Amerika Serikat, disebabkan oleh sebuah coccobacillus, *C burnetii* intraseluler gram negatif. Infeksi *Coxiella* terjadi secara global, kebanyakan pada sapi, domba, dan kambing, yang menyebabkan penyakit ringan atau subklinis (Tabel 32–3). Pada hewan

ini, reaktivasi infeksi terjadi selama kehamilan dan menyebabkan aborsi atau keturunan dengan berat badan lahir rendah. *Coxiella* tahan terhadap panas dan pengeringan dan tetap infeksi di lingkungan selama berbulan-bulan.

Infeksi pada manusia terjadi dengan menghirup bakteri aerosol (dalam debu atau tetesan) dari kotoran, urin, susu, atau produk konsepsi hewan yang terinfeksi. Penelanan dan penetrasi kulit merupakan jalur penularan lain. Wabah tahun 2017 di Spanyol (diduga terkait dengan situs layanan kurir hewan peliharaan tempat dua set miniatur kambing dilahirkan saat transit) memiliki tingkat serangan 25% (16/64). Risiko terkait pekerjaan yang diketahui bagi petugas penjamah hewan, pekerja rumah jagal, dokter hewan, pekerja laboratorium, dan pekerja lain yang terpapar produk hewan. Di Amerika Serikat, lebih dari 60% kasus tidak melaporkan paparan pada hewan yang berpotensi menularkan, tetapi kasus dua kali lebih mungkin dilaporkan minum susu mentah daripada non-kasus.

Penularan dari manusia ke manusia tampaknya tidak terjadi, tetapi infeksi ibu-janin dapat terjadi dan infeksi setelah transplantasi hati dilaporkan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Infeksi asimtomatik sering terjadi. Untuk kasus yang tersisa, penyakit demam berkembang setelah masa inkubasi 2-3 minggu, biasanya disertai sakit kepala, bradikardia relatif, sujud, dan nyeri otot. Perjalanan klinis mungkin akut, kronis (durasi 6 bulan atau lebih), atau kambuh. Pneumonia dan hepatitis granulomatosa adalah manifestasi utama dalam bentuk akut (dan ini dapat bervariasi dalam kejadian secara geografis), sedangkan manifestasi yang kurang umum lainnya termasuk ruam kulit (makulopapular atau purpura), demam yang tidak diketahui asalnya, miokarditis, perikarditis, aneurisma aorta, meningitis aseptik. Ensefalitis, orkitis, abses iliopsoas, spondylodiscitis, tenosinovitis, osteomielitis granulomatosa (lebih sering terlihat pada anak-anak), dan limfadenopati regional (mediastinal) atau difus.

Disarankan agar istilah "demam Q kronis" ditinggalkan untuk menghindari kebingungan dan diganti dengan "infeksi terfokus yang terus-menerus." Presentasi yang paling umum pada pasien dengan infeksi fokalasi persisten adalah endokarditis kulturenegatif. Faktor risiko endokarditis adalah keadaan imunokompromais, adanya kondisi katup yang sudah ada sebelumnya, jenis kelamin pria, dan usia di atas 40 tahun. Prostesis katup (mekanis atau bioprostesis) merupakan faktor risiko yang paling penting. Pada serangkaian pasien pasca operasi jantung dengan endokarditis negatif kultur, demam Q sering menjadi penyebab paling umum (sekitar 40% kasus).

Manifestasi klinis dari endokarditis tidak spesifik dengan demam, keringat malam, dan penurunan berat badan. Jarang, urtikaria, edema, eritema nodosum, dan artralgia dilaporkan. Insufisiensi jantung mendadak, stroke, atau aneurisma emboli dan mikotik lainnya juga dapat terjadi. Infeksi vaskular, terutama pada aorta (menyebabkan aneurisma mikotik) dan cangkok prostesis, adalah gejala tersering kedua dan berhubungan dengan mortalitas yang tinggi (25%). Sebuah sindrom kelelahan kronis pasca-Q demam (1 tahun setelah infeksi akut

dengan gejala kronis) kontroversial dan patofisiologi yang tidak diketahui. Terapi perilaku kognitif efektif dalam mengurangi keparahan kelelahan pada pasien dengan sindrom kelelahan demam Q; pengobatan jangka panjang dengan doksisisiklin belum terbukti efektif.

Infeksi baru atau reaktivasi demam Q dapat terjadi pada wanita hamil dan berhubungan dengan aborsi spontan, retardasi pertumbuhan intrauterin, kematian janin dalam kandungan, dan kelahiran prematur. Infeksi *C burnetii* pada trimester pertama dapat menyebabkan oligohidramnion.

B. Temuan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium selama fase akut dapat menunjukkan peningkatan tes biokimia hati dan leukositosis sesekali. Pasien dengan demam Q akut biasanya menghasilkan antibodi terhadap antigen *C burnetii* fase II (antigen fase II terbentuk secara in vitro dari mutan avirulen yang dihapus dan secara empiris lebih sering terlihat pada penyakit akut, sedangkan antigen fase I, terlihat di alam dan infeksi laboratorium, ditemukan dalam bentuk IgG pada penyakit kronis). Peningkatan

empat kali lipat antara serum akut dan sembuh dengan imunofluoresensi tidak langsung merupakan diagnostik infeksi. PCR real-time untuk *C burnetii* DNA hanya membantu dalam diagnosis awal demam Q. *C burnetii* DNA menjadi tidak terdeteksi dalam serum seiring berkembangnya respons serologis. Nilai prediksi positif dari antibodi terhadap antigen fase II pada penyakit akut paling banyak 65%, dan variabilitas intertest yang cukup besar ada dengan antigen fase 2. Tes diagnostik yang menggabungkan PCR dengan ELISA (Immuno-PCR) meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas selama 2 minggu pertama setelah timbulnya gejala.

Sementara infeksi persisten dapat didiagnosis berdasarkan tes serologi yang dilakukan pada interval 3 dan 6 bulan (dengan titer IgG terhadap antigen fase I 1:1600 atau lebih), sensitivitas serologi tersebut seringkali rendah, dan diagnosis Q demam sering dibuat secara klinis. Uji epifluoresensi otomatis memiliki sensitivitas lebih dari 95% untuk mendeteksi antigen fase I pada infeksi persisten. Rasio interferon-gamma *C burnetii*-spesifik, interferon-gamma / IL-2 memiliki sensitivitas

79% dan spesifisitas dan 97% untuk diagnosis infeksi persisten.

Diagnosis endokarditis demam Q sering dibuat pada saat penggantian katup dengan sampel jaringan PCR. *C. burnetii* juga dapat diisolasi dari katup yang terkena menggunakan teknik shell-vial.

C. Pencitraan

Radiografi toraks dapat menunjukkan infiltrat paru yang tidak merata. Semua pasien dengan demam Q akut harus diskriminasi untuk penyakit katup yang mendasari dengan ekokardiografi. Pencitraan awal dan tindak lanjut dengan PET/CT scan 18-FDG dapat membantu dalam mengidentifikasi infeksi kronis dan memantau respons pengobatan.

Diagnosis Banding

Virus, *Mycoplasma*, dan pneumonia bakterial; hepatitis virus; brucellosis; Penyakit legiuner; murine atau scrub typhus; Penyakit Kawasaki; tuberkulosis; psittacosis; dan penyakit yang ditularkan melalui hewan lainnya dapat memiliki gambaran klinis yang mirip dengan demam Q.

Demam Q harus dipertimbangkan dalam kasus demam yang tidak dapat dijelaskan dengan kultur darah negatif yang berhubungan dengan penyakit emboli atau jantung. Kasus demam Q dapat menyerupai penyakit autoimun. Koinfeksi dengan tifus dan leptospirosis dilaporkan.

Pengobatan & Prognosis

Doksisiklin adalah obat yang paling efektif terhadap *C burnetii*; resistensi doksisiklin masih langka dilaporkan. Isolat tetap rentan terhadap levofloxacin, moxifloxacin, dan ciprofloxacin pada tingkat yang lebih rendah. Tidak ada resistensi terhadap sulfametoksazol-trimetoprim yang dilaporkan hingga saat ini.

Untuk infeksi akut, pengobatan dengan doksisiklin (100 mg secara oral dua kali sehari) selama 14 hari atau setidaknya 3 hari penuh setelah penundaan dianjurkan. Bahkan pada pasien yang tidak diobati, angka kematian biasanya rendah, kecuali jika endokarditis berkembang.

Tidak ada pedoman yang jelas tentang pengobatan infeksi *C burnetii* persisten. Sampai saat ini, tidak ada antibiotik yang memiliki efek bakterisidal terhadap *C*

burnetii. Kebanyakan ahli merekomendasikan kombinasi terapi oral dengan doksisisiklin (100 mg dua kali sehari) ditambah kuinolon, rifampisin, atau hidrosiklorokuin selama kurang lebih 18 bulan untuk endokarditis katup asli dan 24 bulan untuk endokarditis katup prostetik.

Respons serologis dapat dipantau selama dan setelah terapi selesai dan pengobatan dapat diperpanjang jika tidak ada respons serologis yang menguntungkan. Variabilitas umum data serologi, bagaimanapun, membatasi kegunaannya dan penyedia biasanya bergantung pada kriteria klinis. Pasien harus dipantau minimal 5 tahun karena risiko kambuh.

Untuk pasien dengan endokarditis, penyembuhan klinis dimungkinkan tanpa dilakukan penggantian katup. Penggantian katup jantung tidak terkait dengan tingkat keberlangsungan hidup yang lebih baik, kecuali pada kelompok pasien dengan prostesis katup. Mengingat kesulitan dalam mengobati endokarditis, ekokardiografi transthoracic direkomendasikan untuk skrining valvulopati predisposisi pada semua pasien dengan demam Q akut, dan terapi yang sama selama 1 tahun harus ditawarkan dengan adanya valvulopati. Selain itu, pasien

yang menjalani operasi katup rutin harus menjalani pemeriksaan serologi demam Q rutin di negara-negara endemik dan pengobatan yang tepat jika tes positif untuk demam Q.

Semua wanita hamil yang terinfeksi harus diberikan trimetoprim sulfametoksazol jangka panjang (320/1600 mg secara oral selama kehamilan, tetapi tidak melebihi usia kehamilan 32 minggu) untuk mencegah komplikasi kebidanan.

Dalam studi retrospektif, peningkatan risiko limfoma sel B difus dan limfoma folikuler ditemukan pada pasien dengan demam Q dibandingkan dengan populasi umum. Pasien dengan infeksi terfokus persisten berada pada risiko yang lebih tinggi untuk limfadenitis dan berkembang menjadi limfoma.

Pencegahan

Pencegahan didasarkan pada deteksi infeksi pada ternak, dengan pengurangan kontak dengan hewan yang terinfeksi dan melahirkan atau debu yang terkontaminasi; perawatan khusus saat bekerja dengan jaringan hewan; dan pasteurisasi susu yang efektif. Vaksin demam Q

whole-cell tersedia di Australia untuk orang dengan eksposur risiko tinggi, meskipun ada laporan kegagalan vaksin lebih dari 15 hari setelah vaksinasi.

Organisme ini sangat mudah menular ke pekerja laboratorium dan teknik kultur memerlukan pengaturan tingkat keamanan hayati 3. *C. burnetii* adalah agen bioterorisme kategori B. Dalam pengaturan serangan bioteroris, profilaksis pasca pajanan dengan doksisisiklin 100 mg per oral dua kali sehari selama 5-7 hari harus diberikan dalam 8-12 hari setelah pajanan. Wanita hamil dapat menggunakan trimetoprim-sulfametoksazol sebagai alternatif.

Alonso E et al. A Q fever outbreak associated to courier transport of pets. *PLoS One*. 2019 Nov 25;14(11):e0225605. [PMID: 31765433]

Jang YR et al. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in heart valve tissue from patients with culture-negative infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(34):e11881. [PMID: 30142785]

Mboussou Y et al. Pregnancy outcomes of Q fever: prospective follow-up study on Reunion island. *BMC Infect Dis*. 2019 Nov 27;19(1):1001. [PMID: 31775645]

PENYAKIT KAWASAKI

ESSENSIAL

- Demam, konjungtivitis, perubahan mukosa mulut, ruam, limfadenopati servikal, perubahan ekstremitas perifer.
- Peningkatan ESR dan tingkat CRP.
- Risiko arteritis koroner dan aneurisma.

Pertimbangan Umum

Penyakit Kawasaki adalah penyakit multisistem di seluruh dunia. Ia juga dikenal sebagai "sindrom kelenjar getah bening mukokutan." Ini terjadi terutama pada anak-anak antara usia 3 bulan dan 5 tahun tetapi dapat terjadi kadang-kadang pada orang dewasa juga. Penyakit Kawasaki paling sering terjadi pada orang Asia atau penduduk asli Kepulauan Pasifik. Insidennya di Jepang dua kali lipat dari Amerika Serikat, dan terjadi di antara saudara kandung dengan insiden kasus dua kali lipat dan pada tingkat yang lebih tinggi di antara orang tua kasus. Penemuan ini ditambah dengan musim yang diketahui (kejadian yang lebih tinggi di musim dingin dan awal musim semi) dan pola epidemik dari kasus-kasus yang

terkadang menunjukkan pemahaman yang tidak memadai saat ini tentang etiologi penyakit ini.

Penyakit Kawasaki adalah vaskulitis mukokutan akut, sembuh sendiri yang ditandai dengan infiltrasi dinding pembuluh dengan sel mononuklear dan kemudian oleh sel plasma yang mensekresi IgA yang dapat mengakibatkan kerusakan media tkhusus dan pembentukan aneurisma. Penyebabnya masih belum diketahui. Studi epidemiologi menunjukkan peningkatan risiko dengan usia ibu lanjut, ibu dari kelahiran asing, kolonisasi *Streptokokus grup B* pada ibu, dan adanya riwayat rawat inap bayi karena penyakit bakteri. Faktor genetik dianggap berperan penting dalam patogenesis penyakit. Analisis yang sedang berlangsung mengidentifikasi banyak polimorfisme gen, yang secara signifikan berkorelasi dengan kerentanan penyakit Kawasaki (setidaknya 23 dengan penyakit, dan 10 dengan adanya aneurisma koroner).

Laporan dari Bergamo, Italia, episentrum SARS-CoV-2 2020 pandemi di Italia, menggambarkan sekelompok kecil 10 anak dengan penyakit mirip Kawasaki, yang disebut sindrom inflamasi multisistem

pada anak-anak (MIS-C). Laporan tersebut berasal dari waktu puncak pandemi SARS-CoV-2 di Bergamo (pertengahan Februari 2020 hingga pertengahan April 2020). Dua dari 10 usap hidung anak-anak dinyatakan positif SARS-CoV-2 PCR dan 80% memiliki tes serologi SARS-CoV-2 positif, meskipun tidak bersamaan dengan penyakit klinis mirip Kawasaki. Kelompok kecil anak-anak lain dengan MIS-C dilaporkan dari Inggris; 10 anak pertama dalam laporan bahasa Inggris dites positif menggunakan antibodi SARSCoV-2. Sejak laporan awal ini, ada banyak laporan penyakit serupa dari Amerika Serikat dan negara-negara Eropa lainnya. Sindrom baru ini menimbulkan pertanyaan apakah MIS-C merupakan respon imun terhadap SARS-CoV-2.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Diagnosis klinis penyakit Kawasaki klasik atau "lengkap" memerlukan setidaknya 5 hari demam, biasanya derajat tinggi (di atas 39 ° C hingga 40 ° C) dan empat dari lima kriteria berikut: (1) konjungtivitis noneksudatif bilateral (dimulai segera setelah onset demam), (2) perubahan oral

dari eritema dan retakan pada bibir, lidah stroberi, dan eritema pada mukosa mulut dan faring; (ulkus dan eksudat faring tidak konsisten dengan penyakit Kawasaki), (3) perubahan ekstremitas perifer (eritema dan edema tangan dan kaki pada fase akut, dan / atau deskuamasi periungual dalam 2 hingga 3 minggu setelah onset demam), (4) ruam polimorf, dan (5) limfadenopati servikal (lebih besar dari 1,5 cm, biasanya unilateral; gambaran klinis yang paling jarang). Definisi kasus yang direvisi memungkinkan diagnosis pada hari ke-4 dengan adanya lebih dari empat kriteria klinis utama, terutama bila ada kemerahan dan pembengkakan pada tangan dan kaki.

Diagnosis penyakit Kawasaki atipikal atau "inkomplit" dapat didiagnosis pada pasien dengan demam yang tidak dapat dijelaskan dan kurang dari empat kriteria utama jika disertai dengan laboratorium yang kompatibel atau temuan aneurisma yang terdeteksi dengan ekokardiografi atau angiografi.

Meskipun penyakit Kawasaki cenderung menyerang anak-anak di bawah 5 tahun, MIS-C tampaknya memengaruhi anak-anak yang lebih tua (median usia 9-11 tahun) dan tampaknya lebih parah.

Selain itu, MIS-C biasanya diamati beberapa minggu setelah anak terinfeksi SARS-CoV-2. Definisi kasus MIS-C CDC mencakup pasien yang berusia kurang dari 21 tahun yang telah (1) demam (lebih tinggi dari 38.0 ° C selama setidaknya 24 jam, atau laporan demam subjektif yang berlangsung setidaknya 24 jam); (2) bukti laboratorium peradangan; (3) bukti penyakit parah secara klinis yang memerlukan rawat inap, dengan keterlibatan multisistem (lebih dari dua) organ (jantung, ginjal, pernapasan, hematologi, gastrointestinal, dermatologis, atau neurologis); dan (4) tidak ada diagnosis alternatif yang masuk akal.

B. Temuan Laboratorium

Temuan laboratorium pada fase akut penyakit Kawasaki biasanya mencakup leukositosis dengan dominasi neutrofilik, anemia, dan peningkatan ESR dan CRP. Jumlah trombosit yang tinggi merupakan karakteristik tetapi terjadi pada minggu kedua. Bagian nterminal dari B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), kemungkinan besar mengindikasikan keterlibatan miokard, dapat

meningkat pada beberapa pasien dengan penyakit Kawasaki.

Komponen laboratorium definisi kasus CDC tentang MIS-C adalah positif untuk infeksi SARS-CoV-2 saat ini atau baru-baru ini dengan uji RT-PCR, serologi, atau antigen (atau pajanan COVID-19 yang diketahui dalam 4 minggu sebelum permulaan gejala) sehubungan dengan bukti peradangan (termasuk satu atau lebih dari berikut ini: peningkatan CRP, ESR, fibrinogen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, asam laktat dehidrogenase, interleukin-6 [IL-6], atau neutrofil; atau berkurang limfosit atau albumin).

Komplikasi utama termasuk arteritis dan aneurisma pembuluh koroner. Arteritis dimulai 6-8 hari setelah onset penyakit, terjadi pada sekitar 25% pasien yang tidak diobati, dan kadang-kadang menyebabkan infark miokard. Komplikasi koroner lebih sering terjadi pada pasien yang berusia lebih dari 6 tahun atau lebih muda dari 1 tahun; pria; dan mereka yang tidak responsif terhadap IVIG, yang menerima IVIG dengan dosis lebih kecil, atau tidak menerima pengobatan dalam 10 hari setelah onset gejala. Menurut definisi American Heart

Association 2017 tentang aneurisma arteri koroner, aneurisma semacam itu berkembang pada 6,4% pasien dengan penyakit Kawasaki meskipun diobati dengan IVIG dan aspirin. Sementara miokarditis dapat ditemukan pada semua pasien dengan penyakit Kawasaki pada spesimen histologis dan menonjol selama tahap akut, hanya sebagian kecil pasien yang secara klinis bergejala.

Komplikasi jantung termasuk disfungsi ventrikel kiri, yang biasanya segera kembali normal dengan terapi IVIG, dan regurgitasi mitral, yang terjadi lebih awal dan tampaknya tidak menetap. Diagnosis komplikasi koroner noninvasif dapat dibuat dengan CT angiografi koroner (tes paling sensitif), angiografi resonansi magnetik, atau ekokardiografi transthoracic (dianjurkan untuk skrining awal). Sindrom syok Kawasaki merupakan komplikasi, dengan perkiraan kejadian 7%, kemungkinan disebabkan oleh penurunan resistensi vaskuler perifer, miokarditis dengan atau tanpa iskemia miokard, dan kebocoran kapiler.

Temuan multisistemik penyakit Kawasaki menunjukkan bahwa penyakit ini merupakan penyakit sistemik yang mempengaruhi arteri berukuran sedang dari

banyak organ, menyebabkan peningkatan transaminase serum, pneumonitis interstisial, sakit abdomen, muntah, diare, hidrops kandung empedu, pankreatitis, limfadenopati, hipoalbuminemia, aritmia, meningitis aseptik, ensefalopati akut dengan kejang bifasik dan difusi lambat, ablasi retinal dan koroidal, komplikasi paru (efusi, empiema, pneumotoraks), sindrom limfohistiositosis hemofagositik, dan piuria. Pleositosis LCS dengan dominasi sel mononuklear, kadar glukosa normal, dan kadar protein terlihat pada sepertiga anak yang menjalani pungsi lumbal.

Penyakit lain dengan presentasi klinis serupa yang harus dipertimbangkan termasuk campak pada anak-anak yang tidak diimunisasi serta infeksi virus lainnya, seperti adenovirus, demam berdarah, dan sindrom syok toksik; infeksi riketsia; atau leptospirosis dan reaksi hipersensitivitas obat.

Perawatan & Pencegahan

Semua pasien yang memenuhi kriteria diagnosis penyakit Kawasaki (lengkap dan tidak lengkap), termasuk pasien dengan penyakit Kawasaki berulang, harus ditangani

segera setelah diagnosis diduga dapat mengurangi peradangan dan kerusakan arteri.

IVIG dosis tunggal harus diberikan dalam 10 hari pertama penyakit. Pasien yang diagnosisnya dibuat lebih lambat dari hari kesepuluh mungkin masih mendapat manfaat dari pengobatan IVIG jika mereka memiliki penanda inflamasi yang meningkat (ESR atau CRP), dengan demam persisten atau memiliki aneurisma arteri koroner. Jika pengobatan IVIG tidak diberikan, aneurisma arteri koroner terjadi pada 20% anak. Bahkan ketika dirawat dengan IVIG dalam 10 hari pertama penyakit, aneurisma arteri koroner masih berkembang pada 5% pasien. Kasus langka meningitis aseptik dilaporkan dengan IVIG. Anemia hemolitik positif Coombs, terutama pada individu dengan golongan darah AB dan reaksi anafilaksis terhadap imunoglobulin dengan defisiensi IgA selektif merupakan komplikasi lain yang berhubungan dengan pemberian IVIG.

Meskipun aspirin tidak menurunkan frekuensi perkembangan kelainan koroner, aspirin memiliki aktivitas anti-inflamasi dan aktivitas antiplatelet yang penting. Aspirin bersamaan dengan IVIG harus dimulai

pada 80–100 mg / kg / hari secara oral (dibagi menjadi empat dosis dan tidak melebihi 4 g / hari) sampai pasien demam selama 48 jam dan kemudian dikurangi menjadi 3–5 mg / kg / hari sampai penanda peradangan akut menjadi normal. Sebuah meta-analisis 2019 menunjukkan bahwa aspirin dosis rendah (3–5 mg / kg / hari) mungkin sama efektifnya dengan penggunaan aspirin dosis tinggi (30 mg / kg / hari atau lebih) untuk pengobatan awal penyakit Kawasaki. . Karena ibuprofen antagonis dengan penghambatan platelet ireversibel yang diinduksi oleh aspirin, ini harus dihindari ketika aspirin diberikan.

Penggunaan kortikosteroid untuk anak-anak dengan penyakit Kawasaki masih kontroversial. Menurut pedoman yang diterbitkan 2017 oleh American Heart Association, methylprednisolone dosis tunggal tidak boleh digunakan secara rutin untuk pasien dengan penyakit Kawasaki. Kursus terapi kortikosteroid dengan tapering selama 2-3 minggu dapat dipertimbangkan sebagai tambahan IVIG dan aspirin untuk pasien berisiko tinggi untuk tidak menanggapi IVIG.

Penyakit Kawasaki resisten, didefinisikan sebagai mengalami demam berulang atau persisten setidaknya 36

jam setelah akhir infus IVIG pertama ketika tidak ada sumber demam lain yang ditemukan, berkembang pada sekitar 10-20% pasien. Skor Egami adalah prediktor yang digunakan di Jepang untuk membantu menentukan siapa yang akan merespons IVIG, meskipun sistem penilaian telah terbukti memiliki utilitas yang lebih rendah dalam kasus AS. Adanya kelainan arteri koroner pada ekokardiogram awal dan kehadirannya sebelum hari ke 5 demam memprediksi nonresponse terhadap IVIG dalam satu penelitian di Israel.

Pilihan untuk kasus refrakter termasuk pemberian dosis kedua IVIG, kortikosteroid IV dosis tinggi selama 3 hari dengan atau tanpa kursus taper oral berikutnya, lama tapering oral yang lebih lama selama 2-3 minggu bersama dengan IVIG dan aspirin, TNF-alfa bloker seperti infliximab, antagonis reseptor interleukin-1 antiinflamasi anakinra, metotreksat dosis rendah, dan siklosporin. Terapi antibodi monoklonal imunomodulator dan agen sitotoksik, atau (jarang) pertukaran plasma harus dipertimbangkan hanya pada kasus yang sangat refrakter di mana terapi lain telah gagal.

Komplikasi serius yang paling umum pada fase akut adalah oklusi trombotik dari aneurisma arteri koroner yang menyebabkan infark miokard atau kematian mendadak. Ekokardiogram direkomendasikan dalam 1-2 minggu dan 4-6 minggu setelah perawatan untuk pasien yang tidak mengalami komplikasi. Pencitraan yang lebih sering direkomendasikan untuk pasien dengan kelainan arteri koroner yang signifikan dan terus berkembang. Antikoagulasi dengan warfarin atau heparin dengan berat molekul rendah diindikasikan, bersama dengan aspirin, pada pasien dengan aneurisma arteri koroner yang berkembang pesat. Aspirin, agen antiplatelet kedua, dan antikoagulasi dengan warfarin, heparin berat molekul rendah, atau antikoagulan oral kerja langsung (yang membutuhkan studi lebih lanjut dalam populasi ini) dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan aneurisma besar atau raksasa (setidaknya 8 mm) (yang berkorelasi dengan keterlambatan diagnosis) dan riwayat trombosis arteri koroner baru-baru ini. Trombosit dari pasien Kawasaki yang diobati dengan agen antiplatelet memang menunjukkan penurunan fungsi agregasi trombosit. Aneurisma arteri sistemik juga dikenali, selalu terjadi

bersamaan dengan aneurisma koroner, dan aneurisma sistemik besar menunjukkan laju regresi yang tinggi.

Jika terjadi infark miokard, terapi dengan trombolitik, intervensi koroner perkutan, cangkok bypass arteri koroner, dan bahkan transplantasi jantung harus dipertimbangkan. Manifestasi dari aneurisma arteri koroner dapat terjadi pada dekade ketiga atau keempat kehidupan dengan sebuah penelitian yang menunjukkan prevalensi 5% gejala sisa koroner dari penyakit Kawasaki di antara orang dewasa muda yang dievaluasi dengan angiografi. Aneurisma koroner terkalsifikasi pada CT scan cenderung tidak menurun.

Prognosis

Tingkat kekambuhan yang dilaporkan adalah 3% dalam satu penelitian dari Jepang. Risiko kekambuhan tertinggi terjadi dalam 2 tahun pertama setelah episode pertama. Puncak kematian antara 15 dan 45 hari setelah onset demam, pada saat vaskulitis arteri koroner, trombositosis, dan keadaan hiperkoagulasi.

Dalam jangka panjang, risiko kejadian klinis jantung pada pasien tanpa kelainan arteri koroner sama

dengan populasi umum. Untuk pasien yang mengalami kelainan arteri koroner, risiko komplikasi jantung, seperti trombosis, stenosis, infark miokard, dan kematian, berkisar antara 1% dan 48%. Tindak lanjut sangat diperlukan di antara subset pasien dengan neutropenia yang telah diobati dengan IVIG. Pemberian IVIG terbukti dapat meningkatkan fungsi ventrikel kiri. AHA merekomendasikan stratifikasi risiko berdasarkan penilaian dimensi luminal koroner dengan ekokardiogram, di bawah pengawasan kardiologis. Frekuensi tindak lanjut klinis, pemeriksaan diagnostik, konseling reproduksi, indikasi terapi medis (beta-blocker, statin), dan tromboprolifaksis (aspirin dan antikoagulasi) tergantung pada penilaian risiko individu.

Kapan Harus Merujuk

Semua kasus penyakit Kawasaki perlu dirujuk ke spesialis. Kasus dugaan MIS-C pada pasien yang berusia kurang dari 21 tahun harus dilaporkan ke departemen kesehatan lokal atau negara bagian.

- Burns JC. Cyclosporine and coronary outcomes in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2019 Jul;210:239–42. [PMID: 31234982]
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html#anchor_1589580133375
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- Denby KJ et al. Management of Kawasaki disease in adults. *Heart*. 2017 Nov;103(22):1760–9. [PMID: 28751537]
- McCrindle BW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927–99. [PMID: 28356445]
- Riphagen S et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 outbreak. *The Lancet Online*. 2020 May 6. Published online. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Schroeder AR et al. COVID-19 and Kawasaki disease: finding the signal in the noise. *Hosp Pediatr*. 2020 May 13. [Epub ahead of print] [PMID: 32404331]
- Verdoni L et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13. [Epub ahead of print] [PMID: 32410760]
- Zheng X et al. Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: current

evidence based on a meta-analysis. PLoS One. 2019
May 22;14(5):e0217274. [PMID: 31117119]