

Infeksi Virus Herpes Simpleks

- Herpes simplex adalah infeksi akut oleh virus herpes simplex (virus herpes hominis) tipe I atau tipe II yang ditandai dengan adanya vesikel yang berkelompok diatas kulit yang eritematosa didaerah mukokutan.
- Herpes simplex disebut juga fever blister, cold sore, herpes febrilis, herpes labialis, herpes pro genitalis.
- Penularan virus paling sering terjadi melalui kontak langsung dengan lesi atau sekret genital/oral dari individu yang terinfeksi.

- Herpes simpleks adalah infeksi akut yang disebabkan oleh herpes simpleks virus (HSV) tipe I atau tipe II yang ditandai dengan adanya vesikel yang berkelompok di atas kulit yang sembab dan eritematosa pada daerah dekat mukokutan



- *Herpes simplex virus* tipe 1 (HSV-1) dan tipe 2 HSV-2 termasuk sub family *alphaherpesvirinae* dengan ciri-ciri spektrum sel pejamu bervariasi, siklus replikasi yang relatif cepat, mudahnya infeksi menyebar di biakan sel, menimbulkan kerusakan sel yang cepat, dan kemampuan menimbulkan infeksi laten khususnya pada ganglion sensorik.

- Infeksi pertama dari infeksi HSV adalah yang paling berat. Dimulai setelah masa inkubasi 4-6 hari.
- Gejala yang timbul, meliputi nyeri, inflamasi dan kemerahan pada kulit (*eritema*) dan diikuti dengan pembentukan gelembung-gelembung yang berisi cairan. Cairan bening tersebut selanjutnya dapat berkembang menjadi nanah, diikuti dengan pembentukan keropeng atau kerak (*scab*).

Infeksi *herpes simpleks virus* berlangsung dalam tiga tahap

1. Infeksi primer

- Infeksi primer herpes simpleks tipe I pada daerah mulut dan hidung pada usia anak-anak.
- Infeksi primer *herpes simpleks virus* tipe II pada daerah pinggang ke bawah terutama daerah genital.
- Infeksi primer berlangsung lebih lama dan lebih berat sekitar tiga minggu dan sering disertai gejala sistemik, misalnya demam, malaise dan anoreksia.
- Kelainan klinis berupa vesikel berkelompok di atas kulit yang sembab dan eritematosa, berisi cairan jernih dan menjadi seropurulen, dapat menjadi krusta dan dapat mengalami ulserasi

2. Pada fase laten penderita tidak ditemukan kelainan klinis, *herpes simplex virus* dapat ditemukan dalam keadaan tidak aktif pada ganglion dorsalis

3. Infeksi rekuren

- *Herpes simpleks virus* yang semula tidak aktif di ganglia dorsalis menjadi aktif oleh mekanisme pacu (misalnya: demam, infeksi, hubungan seksual) lalu mencapai kulit sehingga menimbulkan gejala klinis yang lebih ringan dan berlangsung sekitar 7- 10 hari disertai gejala prodormal lokal berupa rasa panas, gatal dan nyeri.
- Infeksi rekuren dapat timbul pada tempat yang sama atau tempat lain di sekitarnya

- HSV disebarkan melalui kontak langsung antara virus dengan mukosa .
- HSV memiliki kemampuan menginvasi beragam sel melalui fusi langsung dengan membrane sel.
- Pada infeksi aktif primer, virus menginvasi sel pejamu dan cepat berkembang biak, menghancurkan sel pejamu dan melepaskan lebih banyak virion yang menginfeksi sel-sel disekitarnya.
- Pada infeksi primer, virus menyebar melalui saluran limfe ke kelenjar limfe regional dan menyebabkan limfa denopati

- Pemeriksaan

1. Pemeriksaan fisik
2. Pemeriksaan laboratorium (HSV-1 atau HSV-2. dan IgG dan IgM)

Terapi Non-Spesifik

- Pengobatan non-spesifik ditujukan untuk memperingan gejala yang timbul berupa nyeri dan rasa gatal.
- Rasa nyeri dan gejala lain bervariasi, sehingga pemberian analgetik, antipiretik dan antipruritus disesuaikan dengan kebutuhan individu.
- Zat-zat pengering yang bersifat antiseptic juga dibutuhkan untuk lesi yang basah berupa jodium povidon secara topical untuk mengeringkan lesi, mencegah infeksi sekunder dan mempercepat waktu penyembuhan.
- Pemberian antibiotik atau kotrimoksazol dapat pula diberikan untuk mencegah infeksi sekunder.

Farmakologi

Table 2: Antiviral therapy for herpes simplex virus infection^{a, b}

Type of infection	Drug	Dosage	Comments
Systemic HSV infection in adults			
HSV encephalitis	Acyclovir	10 mg/kg IVI q8h for 14-21 days	Infusion over 1 hour Ensure adequate hydration Monitor renal function
Disseminated HSV	Acyclovir	5 mg/kg IVI q8h for 14 days	Lower dose only if CNS disease excluded
Genital HSV			
Primary episode	Acyclovir	400 mg po tid x 7-10 days	
	Valacyclovir	1,000 mg po bid x 7-10 days	
	Famciclovir	250 mg po tid x 7-10 days	
Recurrent episode Episodic treatment	Acyclovir	800 mg po tid x 2 days or 400 mg po tid x 5 days	Longer treatment duration for minimum of 5 days and up to 14 days is advised in HIV+ patients
	Famciclovir	1,000 mg bid x 1 day or 125 mg po tid x 5 days	
	Valacyclovir	500 mg po bid x 3 days or 1 g daily x 5 days	
Daily chronic suppressive therapy	Acyclovir	400 mg po bid	Recommended if > 6 recurrences per year Higher (double) dosages required in HIV+ patients
	Famciclovir	250 mg po bid	
	Valacyclovir	1 g po dly	
Mucocutaneous HSV (oral labial, "fever blisters")			
Immunocompetent	Valacyclovir	2 g po bid x 1 day	Immunocompromised patients or critically ill pts in ICU setting: Acyclovir 5 mg/kg 8 hrly IVI or 400 mg po 5x/day x 7-14 days or valacyclovir 500 mg bid x 5-7 days
	Famciclovir	500 mg po bid x 7 days	
	Acyclovir	400 mg po tid x 5 days	
Neonatal HSV			
Disseminated or CNS disease	Acyclovir	20 mg/kg q8h for 21 days IVI	High rates of relapse reported in children with lower doses and shorter treatment duration
SEM HSV disease	Acyclovir	20 mg/kg q8h for 14 days IVI	

^a All dosage recommendations are for adults (unless otherwise indicated) and require adjustment in presence of renal impairment

^b Adapted from The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010

Non Farmakologi

- Hindari kontak langsung dengan yang lain
- Membersihkan cairan yang keluar
- Sering mencuci tangan
- Hindari makanan tinggi protein

Terapi Acyclovir

- Menghambat sintesis DNA
- Ketersediaan hayati oral asiklovir berkisar dari 10% sampai 30% dan menurun dengan meningkatnya dosis.
- Konsentrasi plasma puncak rata-rata 0,4 sampai 0,8 mg / ml setelah dosis 200 mg dan 1,6 mg / ml setelah dosis 800 mg.
- Setelah pemberian dosis intravena, konsentrasi puncak dan palung plasma rata-rata 9,8 dan 0,7 mg / ml setelah 5 mg / kg setiap 8 jam dan 20,7 dan 2,3 mg / ml setelah 10 mg / kg setiap 8 jam.

Cidofovir

- menghambat sintesis DNA synthesis.
- cidofovir dimetabolisme menjadi bentuk difosfat aktifnya oleh enzim seluler;
- kadar plasma setelah dosis intravena menurun dalam pola bifasik dengan waktu paruh terminal yang rata-rata sekitar 2,6 jam.
- cidofovir topikal yang diracik secara spontan dapat menyebabkan konsentrasi plasma yang rendah ($<0,5$ mg / ml) pada pasien dengan lesi mukokutan yang besar.

Penciclovir

- penciclovir is an inhibitor of viral DNA synthesis.
- intravenous infusion of penciclovir at 10 mg/kg, peak plasma levels average 12 mg/ml
- volume of distribution is about twice the volume of total-body water.
- The plasma $t_{1/2}$ of elimination of penciclovir averages about 2 hours, and over 90% is excreted unchanged in the urine

Ganciclovir

- Ganciclovir inhibits viral DNA synthesis.
- It is monophosphorylated intracellularly by viral thymidine kinase during HSV infection and by a viral phosphotransferase encoded by the UL97 gene during CMV infection
- The oral bioavailability of ganciclovir averages 6% to 9% following ingestion with food.
- Peak and trough plasma levels are about 0.5 to 1.2 and 0.2 to 0.5 mg/ml, respectively, after 1000-mg doses every 8 hours.

Terapi spesifik

1. Genital HSV infections

- oral acyclovir (200 mg five times daily or 400 mg three times daily for 7 to 10 days)
- valacyclovir (1000 mg twice daily for 7 to 10 days)
- intravenous acyclovir (5 mg/kg every 8 hours) has similar effects in patients hospitalized with severe primary genital HSV infections.

Rekomendasi WHO 2003

- Acyclovir 200 mg po 5 x/hr, selama 7hr, Atau
- Acyclovir 400 mg po 3 x/hr, selama 7hr, atau
- Valaciclovir 1 gr po 2x/hr selama 7 hari

2. Mucocutaneous HSV infection

- intravenous acyclovir (250 mg/m² every 8 hours for 7 days) shortens healing time, duration of pain, and the period of virus shedding.
- oral acyclovir (800 mg five times per day) and valacyclovir (1000 mg twice daily) for 5 to 10 days are also effective.

3.Varicella-Zoster Virus Infections

- in children weighing up to 40 kg, acyclovir (20 mg/kg, up to 800 mg per dose, four times daily for 5 days) reduces fever and new lesion formation by about one day.
- In adults treated within 24 hours, oral acyclovir (800 mg five times daily for 7 days) reduces the time to crusting of lesions by approximately 2 days, the maximum number of lesions by one-half, and the duration of fever.
- Intravenous acyclovir appears to be effective in varicella pneumonia or encephalitis of previously healthy adults. Oral acyclovir (10 mg/kg four times daily) given between 7 and 14 days after exposure may reduce the risk of varicella.

4. Herpes zoster

- intravenous acyclovir (500 mg/m² every 8 hours for 7 days) reduces viral shedding, healing time, and the risks of cutaneous dissemination and visceral complications, as well as the length of hospitalization, in disseminating zoster.

5. Herpes Labialis

Topikal :

1. Penciclovir krim 1% (tiap 2 jam selama 4 hari)
2. Acyclovir krim 5% (tiap 3 jam selama 4 hari)

Sistemik :

1. Valacyclovir tablet 2 gr sekali minum dalam 1 hari diulang tiap 12 jam.
2. Acyclovir tablet 400 mg 5 kali sehari selama 5 hari.
3. Famciclovir 1500 mg dosis tunggal yang diminum 1 jam setelah munculnya gejala prodromal.

- HSV pada Neonatus

Terapi acyclovir intravena dengan dosis 60 mg/kgBB/hari yang terbagi dalam 3 dosis yang diberikan selama 21 hari atau acyclovir intravena 10 mg/kgBB tiap 8 jam selama 10-21 hari

- Penatalaksanaan HSV pada HIV
 - Terapi Supresif Rekomendasi CDC 2006
 - Acyclovir 400-800 mg peroral 2-3 kali sehari
 - Famciclovir 500 mg peroral 2 kali sehari
 - valacyclovir 500 mg peroral 2 kali sehari
 - Terapi Episodik Rekomendasi CDC 2006
 - Acyclovir 400-800 mg p.o 3 x/hr 5-10 hr, atau
 - Famciclovir 500 mg p.o 2x/hr, 5-10 hr, atau
 - Valacyclovir 1000 mg p.o 2x/hr, 5-10 hr, atau

- Terapi pada keadaan resistensi Acyclovir
 1. Foscarnet intravena 40 mg/kgBB/8 jam
 2. Cidofovir gel 1% sekali sehari selama 5 hari yang dioleskan pada lesi