DEMAM dan RUAM di DAERAH TROPIK
(*VIRAL EXANTHEMAS IN THE TROPIC)*

Ismoedijanto

Divisi penyakit infeksi dan pediatri tropik
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Univeristas Airlangga/
RS Dr Sutomo Surabaya

ABSTRACT

Tropical belt consist of tropical countries are known to be the best area in the world. Human and animals are densely populated, including the insect, bacteria and viruses. Accumulation of human and insect propagate the circulation and transmission of viruses and any diseases caused by them. Fever and rash becomes daily problem as many similarities in clinical signs and symptoms and misdiagnosis are considered common. Mostly is measles, but after measles vaccination enter the national immunization program me, there are many fever and rash appear and all of them need attention. Most of these diseases are classified by the type of the rash, the maculopapular rash, petechiae, erythemal rash which accompanied with desquamation and vesicobulous-pustules and nodules rash. Selection of the diseases discussed are based on its frequent encounter in daily practice in the tropic, or because the disease is so important and should be diagnosed properly due to their ability to cause an epidemic.

Medical and biochemical development had opened another biomolecular foundation on pathobiology of common infectious diseases in pediatric practices. A view on how bacterial dan viral bioproduct released and their immune responses had produce different kinds of clinical manifestation and sharpened our understanding on general process of infections. The ability to become dormant, acting as commensally and normal flora to human body and the ability to become invasive and infective had developed the new methods of treatment and prevention. The global poliomyelitis eradication initiative and introduction of ganciclovir in cytomegalovirus infection had renewed the management of viral infections. The use of RADT (rapid antigen detection test) for Streptococcus pyogenes, procalcitonin to differenciate the viral and the bacterial infections, had reduce the antibiotic usage to more than a half. Fever and rash are mostly mild and self limiting, but anybody with altered immune function travelling to tropical countries will be posed to exotic infectious fever and rash which need a special attention.

Keywords: skin rash disease, classification, fever and rash in the tropic

ABSTRAK

Perkembangan ilmu kedokteran telah mulai merasuk kedalam penyakit tropic terutama penyakit pada anak. Kemajuan ini telah menyebabkan berkembangnya bidang pediatri tropic dengan topic utama infeksi, demam, anaemia, gizi dan gabungannya. Salah satu topic penting adalah demam dan ruam yang terutama berpusat pada campak.Juga dibahas beberapa perubahan paradigma pada infeksi kuman yang tidak selalu menjadi pathogen dan kemampuan mereka beralih rupa sehingga menyebabkan variasi klinik yang sangat lebar. Dibahas beberapa penyakit yang paling sering di jumpai di daerah tropic, beberapa penyakit yang sangat khusus dan hanya beredar di suatu tempat tidak dibicarakan secara mendalam. Penyakit yang dibahas hanyalah sebatas demam berdarah, campak, rubella, sindroma Kawasaki, infeksi herpes hominis, infeksi enterovirus dan meningococcemia.Penyakit yang belum ditemukan kasusnya di Indonesia seperti tidak domasukan kedalam bahasan.

Kemampuan bakteri dan virus untuk menjadi laten, menjadi komensal dan flora normal terhadap tubuh manusia serta kemampuan untuk beralih (switching)menjadi invasive dan infective telah mendorong metode baru diagnosis, terapi dan pencegahan. Sebagai contoh adalah infeksi bakteri Streptococcus and Staphylococcus dan infeksi virus herpes hominis dan enterovirus.Virus herpes hominis cenderung menjadi laten setelah infeksi primer, streptokokus yang semula komensal bisa menimbulkan infektif di kulit bahkan invasive di paru dan otak. Adanya replikasi dalam jaringan belum tentu menimbulkan gejala klinik, sangat tergantung pada produk antigen dan respon imun terhadapnya. Menentukan mana yang akan diobati dan kapan pengobatan dimulai menjadi masalah yang sangat tajam.Infeksi bakteri dan virus ini memicu pengertian dan pendekatan baru terhadap diagnosa dan terapi mereka. Penggunaan antibiotika yang lebih canggih seperti vancomycin dan linezolid serta penggunaan pneumococcal conjugate vaccine di seluruh dunia telah mengubah tatalaksana bakterial di praktik pediatri. Eradikasi poliomyelitis secara global dan pengenalan gancyclovir pada infeksi cytomegalovirus telah merubah tatalaksana infeksi virus bahkan dakam arti yang negative juga.

PENDAHULUAN

Penampilan klinis penyakit campak spesifik sekali, sehingga walaupun ada beberapa kasus yang tampil klinis dengan gejala tidak lengkap, diagnosis nya relatif mudah.Namun setelah imunisasi campak menurunkan kasus di berbagai Negara, penyakit lain yang menyerupai penyakit campak, seperti rubella, exanthema subitum, penyakit kawasaki maupun penyakit yang bukan termasuk penyakit infeksi mulai bermunculan. Penyakit dengan manifestasi klinis ruam

kulit, selain mempunyai spectrum diagnosis yang lebar juga menimbulkan spektrum kegawatan medis sangat lebar, dari yang ringan dan tidak berbahaya, sampai yang sangat berat, sehingga harus dikenali dan didiagnosis sedini mungkin.

Kondisi tropic dengan kelembaban yang tinggi, suhu yang memadai telah mengundang semua makhluk bumi, bukan hanya manusia tetapi juga serangga dan virus untuk berdesakan mempertahankan hidup mereka. Kemudahan lingkungan, suhu yang mendukung, menyebabkan peningkatan kecepatan berbiak, memberi kesempatan tumbuhnya virulensi, kemudahan trnasmisi kelingkungan lain dan makhluk lain, menyebabkan berbagai kuman dan virus mudah menular. Virulensi yang tinggi, menyebabkan kelangsungan hidup yang lebih lama dan menimbulkan ledakan-ledakan populasi, dengan akibat timbulnya wabah.

Pada umumnya pendekatan diagnostic yang dilakukan adalah dengan mengenali *pola perjalanan klinik yang khas,* misalnya anamnesis yang teliti tentang lama waktu sakit, gejala klinis penderita, urutan munculnya gejala, dan *pola klinik ruam* misalnya timbulnya ruam, dimana, kapan, distribusinya, ada tidaknya rasa gatal, dimensi waktu hubungan antara ruam dan panas, serta obat-obatan, baik oral maupun topical. Ruam makulopapular akut yang terjadi pada anak biasanya berhubungan dengan infeksi virus. *Umur penderita* dapat menjadi alat untuk mempersempit kemungkinan diagnosis banding. Penyakit ruam kulit yang disertai panas, biasanya karena infeksi, terutama bila disertai dengan gejala sistemik yang lain, harus mendapat perhatian khusus karena potensial menimbulkan wabah.

Pemeriksaan klinik jenis ruam sangat penting pada demam dan ruam kulit:*makula* adalah ruam yang ditandai oleh perubahan warna kulit tanpa elevasi maupun depressi, *papula* yang disertai elevasi permukaan kulit, *nodul* melibatkan proses di kulit lebih dalam, yang membedakannya dilakukan dengan palpasi, *plak* yang penggabungan papula papula**,** *pustula*yang mengandung cairan, *vesikula* yang mengandung cairan dengan diameter < 0.5 Cm dan ***b****ulla* yang diameternya > 0.5 Cm.

Adanya kelainan yang bersifat sistemik, seperti tanda vital, adenopathy, pembesaran hepar dan lien, tanda dan gejala susunan syaraf mempunyai poin sangat penting selain juga tingkat kegawatan klinik penderita. Pemeriksaan laboratoriumdemam dan ruam umumnya tidak tersedia dalam sistem pelayanan

kesehatan di Indonesia, namun pemeriksaan darah lengkap,termasuk hitung jenis, laju endap darah, faal hati dan pemeriksaan kultur darah maupun urine diperlukan.

Pada umumnya para klinisi melakukan pengelompokan penyakit berdasar jenis ruam, adanya ruam di telapak, anamnesis, dan pola klinik ruam yang disertai panas.

Ruam makulopapular : kelompok penyakit dengan *ruam makulopapular yang terdistribusi central*, dimana ruam mulai muncul dari daerah kepala, leher kemudian menyebar keseluruh tubuh / menyebar ke perifer: umumnya berkaitan dengan penyakit campak, rubella, roseola / exanthema subitum atau ruam yang berhubungan dengan obat. Kelompok penyakit dengan *ruam makulopapular yang terdistribusi perifer*, dimana predileksi ruamnya ada di telapak tangan, telapak kaki, lutut dan siku misalnya meningococcemia, *Rocky Mountain spotted fever*, dengue fever, yang awalnya tampil dengan ruam makulopapular, sebelum akhirnya menjadi ruam petekhiae, harus segera dikenali agar tatalaksana tidak terlambat dan fatal.

Ruam petekie: Ada 3 penyakit penting yaitu meningococcemia, *Rocky Mountain spotted fever* dan *dengue fever*. Ruam ini juga didapatkan pada infeksi virus coxsackie A9, echovirus 9, cytomegalovirus, *atypical measles, viral hemorrhagic fever* baik yang disebabkan oleh arbovirus maupun arenavirus.Beberapa infeksi bakteri seperti *staphylococcemia, disseminated gonococcal dan thrombotic thrombocytopenic purpura*, juga menunjukkan gejala yang sama.

Ruam erythema dengan desquamasi: terdapat pada *Scarlet fever, toxic shock syndrome, scalded skin syndrome* yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* dan sindroma Kawasaki, juga sering didapatkan pada infeksi *Streptococcus viridan, toxic epidermal necrolysis dan* reaksi graft versus host.

Ruam vesicobulous – pustule : didapatkan pada infeksi virus herpes varicella-zoster juga pada infeksi kuman Staphylococcus, gonococcemia. Pada penderita dengan immunocompromised, perlu diingat infeksi *disseminated herpes simplex virus*.

Ruam nodul terdapat pada Erythema nodosum adalah penyakit dengan ruam nodul, berupa proses inflamasi akut, yang melibatkan proses immunologi pada panniculus adiposus. Nodule tersebut terasa nyeri.Lesi banyak dijumpai pada ekstremitas bawah, lutut dan lengan. Penyebabnya adalah idiopathic, sebesar 40 %, sisanya oleh karena infeksimisalnya karena *beta-hemolytic streptococcus,*

Mycobacterium, atau sebab non infeksi misalnya reaksi terhadap sulfonamide , oral kontrasepsi atau *Sarcoidosis.*

Beberapa akhli menggunakan cara pengelompokan yang berbeda misalnya dengan melihat ada tidaknya ruam ditelapak tangan dan telapak kaki, perjalanan penyakit, atau ukuran lesi yang ada. Sebagai contoh ada pada table dibawah

Tabel . Dugaan diagnosis penyakit disertai ruam kulit dengan ada/tidak nya *keterlibatan telapak tangan dan telapak kaki*

Common	Variable	Absent or rare
Contact dermatitis	Atopic dermatitis	Fifth disease (i.e., erythema infectiosum)*
Erythema multiforme	Drug eruption*	Folliculitis
Kawasaki disease*	HIV acute exanthem*	Guttate psoriasis
Rocky Mountain spotted fever*	Lichen planus	Insect bites
Rubella*	Meningococcemia*	Keratosis pilaris
Scabies (in infants)	Psoriasis (plaque psoriasis)	Lyme disease*
Secondary syphilis*	Urticaria (i.e., hives)	Miliaria rubra (i.e., prickly heat, heat rash)
Staphylococcal scalded skin syndrome*		Nummular eczema
Stevens-Johnson syndrome*		Pityriasis rosea
Tinea corporis		Roseola (i.e., exanthem subitum, sixth disease)
Toxic epidermal necrolysis*		Scarlet fever*†
Toxic shock syndrome*		Seborrheic dermatitis
		Varicella*
		Viral exanthem, nonspecific

NOTE: *Table includes all common rashes and all rashes that, if left untreated, can have serious consequences for the patient or pregnant contacts of the patient (designated by *).*

Berikut adalah bahasan beberapa penyakit yang penting secara epidemiologic dan potensial menimbulkan wabah, yang menular dari satu wilayah ke wilayah lain dan juga beberapa penyakit yang berbahaya bila terkena anak yang sedang dalam keadaan “immunocompromized” serta sindroma Kawasaki.

Infeksi virus dengue

Meskipun para akhli banyak yang menentang, namun nama demam berdarah atau *dengue haemorrhagic fever* tetap digunakan dan para orang tua sudah menandai penyakit ini dengan demam dan ruam. Banyak yang berpendapat bahwa nama demam berdarah harus dirubah karena masalah pokoknya bukan perdarahan tetapi *plasma leakage*, sedang ruam petekhiae akan muncul pada stadium akhir. Rash petekhiae ini dipakai pada saat permulaan sebagai cara untuk membedakan antara demam dengue (*classical dengue fever*) dengan demam berdarah dengue (*dengue haemorrhagic fever).*

Penyakit ini disebabkan oleh virus dengue, terdiri dari 4 strain dan setelah masa inkubasi penderita panas tinggi, *flush faced*, anak tampak sakit, lemas dan tiduran terus. Pada saat 3 hari pertama tidak tampak ruam yang jelas, tampak

warna kulit kemerahan dan pada yang berat dapat terjadi perdarahan spontan, pada kulit atau pada gusi. Seringkali kita berhasil memaksa perdarahan pada kulit dengan melakukan test Rumple-Leed. Ruam petekhiae ini akibat turunnya thrombocyte dalam darah tepi. Gejala sistemik yang menonjol lainnya adalah pembesaran hepar dan adanya kebocoran plasma. Tanda plasma leakage ini terlihat secara klinik pada adanya cairan di rongg perut (asites), adanya cairan di rongga pleura, dan pada kasus yang berat adanya plasma yang mengental (hemokonsentrasi) yang menyebabkan gangguan hemodinamik. Secara laboratorik terlihat adanya penurunan trombosit, kenaikan hematokrit dan pada penderita yang berat terdapat gangguan metabolic seperti pada penderita SIRS atau mengarah pada DIC dengan berbagai gejala perdarahan. Masa kritis penderita dengan demam berdarah dengue adalah anatar hari ke 3 sampai hari ke 5, apabila masa ini terlewati penderita akan masuk dala tahap konvalesen. Hampir semua penderita akan mengalami perbaikan klinik, namun sebagian penderita akan mengalami ruam petekhiae yanghanya terdapat pada jari dan tangan, berbatas jelas dan bentuknya seperti pemakai kaus kaki dan sarung tangan. Penderita akan makin membaik secara klinik dan akan pulih dalam waktu singkat. Komplikasi yang terjadi adalah renjatan akibat kebocoran plasma, perdarahan, gangguan metabolik akibat hipoksia, dan gangguan saraf pusat dan jantung

Tidak ada pengobatan khusus dan juga belum ada vaksin yang dapat digunakan secara massal di lapangan. Uji lapangan vaksin chimera sedang dilakukan di 3 senter di Indonesia.

Campak / Measles / Rubeola

Penyakit infeksi akut yang disebabkan virus campak, dengan gejala berupa ruam pada kulit dan aktifasi jaringan retikuloendotelial.

Etiology penyakit ini adalah virus Campak, genus Morbillivirus, family Paramyxoviridae.

Perjalanan klinik di awali dengan infeksi epithel saluran napas bagian atas oleh virus, menyebar ke kelenjar lympha regional bersama makrofag. Setelah mengalami replikasi dikelenjar limfa regional, virus dilepas kedalam aliran darah, terjadilah viremia pertama. Sampailah virus ke sistem reticuloendothelial, dan disusul dengan proses replikasi. Viremia yg kedua akan mengantar virus sampai ke " *multiple tissue site* ", terjadilah proses infeksi di endothelium pembuluh

darah, epithelium saluran napas dan saluran cerna. Virus menempel pada receptor virus campak pada tempat tertentu, misalnya pada lapisan lendir saliran nafas , sel otak dan usus.

Setelah inkubasi selama 10-11 hari, dalam 24 jam kemudian munculah gejala **c**oryza / pilek, **c**onjunctivitis / radang mata dan **c**ough / batuk sebagai gejala periode prodromal. Semua gejala diatas makin hari makin memberat, mencapai puncaknya pada periode erupsi, saat mulai muncul ruam pada hari ke 4 sakit. *koplik's spot*, bercak putih di depam M1 yang terletak di mukosa pipi, akan muncul dan menjadi tanda klinik yang pathognomonik.

Gejala panas, cough, coryza dan conjunctivitis pada hari ke 4 akan disusul dengan keluarnya ruam erythro makulopapuler dengan perjalanan dan penyebaran yang khas, sehingga diagnosis klinik mudah dikenali. Periode konvalescence ditandai dengan tersebarnya ruam pada seluruh tubuh, yang disertai turunnya temperatur tubuh secara lisis. Panas pada penyakit campak bersifat " *stepwise increase* ", yang puncak panasnya terjadi pada hari ke 5 sakit, dan pada hari ke 6 sakit, bilamana ruam sudah tersebar pada seluruh tubuh, panas akan menurun dan kondisi klinik akan membaik.

Coryza awalnya bersin-bersin, disusul dengan hidung buntu, disertai ingus yang mukopurulen, menjadi makin berat saat ruam mulai muncul, akan tetapi segera hilang pada waktu temperatur normal, yaitu pada saat ruam sudah menyebar keseluruh tubuh. Conjunctivitis dimulai dengan adanya " conjunctival injection " dari palpebra bawah, disusul dengan keradangan pada conjunctiva, edema palpebra, peningkatan lakrimasi dan photopobia. Pada penderita anak dengan malnutrisi yang disertai defisiensi vitamin A, manifestasi klinik conjunctivitis tampil lebih berat, dan dapat terjadi keratitis, infeksi kornea, ulcus cornea, yang apabila tidak tertangani secara benar dapat berakibat kebutaan. Batuk yang timbulnya pada periode prodromal, makin hari makin memberat, mencapai puncaknya pada saat erupsi keluar. Gejala batuk ini bertahan agak lama, bahkan ada yang berlangsung sampai beberapa minggu, terutama yang disertai dengan bronkopneumonia.

Ruam penyakit campak adalah *erythromaculopapular,* muncul 3 -4 hari panas, mulai dari perbatasan rambut kepala, dahi, belakang telinga, kemudian menyebar ke muka, leher, tubuh, extremitas atas, terus kebawah, dan mencapai ujung kaki pada pada hari ke 3 ruam muncul. Setelah ruam sudah menyebar keseruh tubuh, maka ruam awal akan mengabur, disusul dengan munculnya

hiperpigmentasi dan desquamasi. Urutan lokasi terjadinya *fade* – hiperpigmentasi – desquamasi, sama dengan urutan lokasi terjadinya ruam erythro maculopapular. Gejala lain yang dapat dijumpai pada penyakit campak adalah, gastroenteritis, lympadenopathy generalisata, laryngotracheitis, bronchitis dan pneumonitis dan pada anak dengan malnutisi dapat disertai pneumothorax spontan, *protein losing enteropathy* dan gizi buruk atau aktifasi dari proses tuberkulosis. Apabila *natural time table* ini melenceng, maka dicurigai adanya komplikasi, baik karena infeksi virus maupun infeksi kuman.

Ada beberapa penampilan klinis penyakit campak yang tidak seperti yang diterangkan diatas, yaitu

Atypical Measles, campak klinik pada anak yang pernah mendapat imunisasi " *Inactivated Measles Virus Vaccine* ", virus campak mati. Tampilan klinik penyakit ini berat, dengan komplikasi

S*evere Hemorrhagic Measles / Black Measles* adalah campak yang berat dengan panas yang tinggi, disertai gejala CNS, gejala saluran napas yang berat, kemudian disusul dengan munculnya ruam hemorrhagis, dan berakhir fatal.

Modified Measles adalah satu bentuk klinik campak yang ringan, tidak lengkap, membutuhkan waktu yang lebih pendek dibanding campak yang klasik.

Pada umumnya hamper semua penyakit dengan ruam *erythro maculopapular* selalu didiagnosis sebagai campak. Konfirmasi bisa dilakukan dengan pemeriksaan IgM campak setelah 1-3 munculnya ruam. Cara yang *non invasive* adalah dengan pemeriksaan kadar IgM lewat sample oral fluid, atau kultur urine untuk virus campak .

Beberapa komplikasi yang dapat terjadi pada penyakit campak adalah; *otitis media, mastoiditis,* pneumonia, *obstructive laryngitis dan laryngotracheitis, gastroenteritis, cervical adenitis*, encephalomyelitis akut, *subacute sclerosing panencephalitis, subacute encephalitis.*

Pengobatan campak umumnya ringan, self limited, tidak tersedia anti viral spesifik, antibiotika tidak mempengaruhi perjalanan klinik penyakit, sehingga pengobatan campak adalah suportif. Pemberian Vitamin A dosis tinggi pada penyakit campak yang berat dan disertai mallnutrisi, akan mempercepat penyembuhan pneumonia dan gastroenteritis, memperpendek lama tinggal di rumah sakit, menurunkan angka kematian..

Imunisasi campak dilakukan pada semua anak usia 9 bulan, 15 bulan dan 6 tahun .

Rubella / German Measles

Penyakit ini meskipun kliniki mirip rubella, namun disebabkan oleh virus rubella, termasuk genus Alpha virus, family Togavirus, ditandai oleh adanya ruam 3 hari dan lymphadenopaty general, biasanya; postauricular, suboccipital dan cervical. Penyakit ini sangat menarik kalangan medis karena sifat teratogenik nya, menimbulkan malformasi congenital pada bayi.

Setelah inkubasi 14-21 hari akan muncul ruam dengan nyeri kepala, malaise, nanoreksia, conjunctivitis – coryza – batuk / cough yang ringan serta lymphadenopaty. Adanya lymphadenopaty, malaise disertai dengan munculnya ruam yang hanya berlangsung 3 hari adalah gejala yang " spesifik " untuk penyakit rubella pada anak. Gejala coryza – cough – conjunctivitis ringan, dan langsung menghilang pada saat ruam muncul. Ruam pada penyakit rubella, merupakan *clue* menuju diagnosis penyakit Rubella. Ruam muncul pertama kali di muka, dengan cepat menyebar ke leher, lengan, badan dan ekstrimitas bawah, dan dihari pertama ruam sudah menyebar keseluruh tubuh.Pada hari ke-2, ruam dimuka sudah menghilang, dan pada akhir hari ketiga ruam sudah tidak didapatkan lagi.Biasanya tanpa disertai desquamasi. Konfirmasi diagnosis Rubella di tegakkan dengan melakukan anamnesis yang baik dan pemeriksaan klinik yang teliti. Apabila diperlukan diagnosis etiologi, maka pemeriksaan IgM (*single serum*) atau IgG *(paired sera*) dapat dilakukan. Pemeriksaan IgM sebaiknya dilakukan saat muncul ruam. Sedangkan pemeriksaan paired sera dilakukan saat akut dan 2 – 4 minggu sesudahnya. Komplikasi Rubella jarang terjadi bahkan infeksi bakteri sekunder yang sering terjadi pada campak juga tidak dijumpai pada Rubella. Beberapa komplikasi yang pernah ditemukan, antara lain arthritis, encephalitis, purpura.

Pengpobatan hanya dilakukan secara suportif, dan imunisasi MMR pada umur 12-15 bulan dan diulang pada umur 4-6tahun merupakan strategi prevensi terhadap Rubella.

INFEKSI HHV (HERPES HOMINIS VIRUS)

Infeksi oleh virus herpes menyebabkan spektrum manifestasi klinik yang sangat luas dan cenderung menjadi laten dalam tubuh setelah infeksi primer. Pada rangsangan tertentu virus dapat mejnadi aktif kembali dan akan cenderung berubah menjadi onkogenik .Klasifikasi Famili Herpesviridae:

- → α-Herpesviridae :Herpes simplex virus 1 (HSV-1)(HHV1), Herpes simplex virus 2 (HSV-2)(HHV2), Varicella-zoster virus (HHV3)
- → β- Herpesviridae :Cytomegalovirus (CMV)(HHV5), Human herpes virus 6 (HHV6), Human herpes virus 7 (HHV7)
- → χ- Herpesviridae : Epstein-Barr virus (EBV)(HHV4) dan Human herpes virus 8 (HHV8)

Herpes simplex

Adalah infeksi yang disebabkan virus herpes simplex, dengan variasi gejala klinik, dari yang ringan berupa lesi mukokutaneus sampai dengan infeksi deseminated yang mematikan

Infeksi HSV banyak tersebar pada manusia, jarang menimbulkan kasus kasus yang berat, namun variasi klinisnya berupa neonatal herpetika, kelainan ada kulit dan mukosa serta kerusakan pada mata, susunan saraf pusat dan infeksi berulang pada genetalia sangat menarik perhatian medik sekarang. HSV dipandang sebagai prototype HHV, mirip sekali dengan CMV, VZV dan EBV secara morfologik. Meskipun kedua tipe antigenik yaitu HSV-1 lebih sering dengan manifestasi infeksi kulit dan mukosa di *daerah di atas pinggang* sedang HSV-2 lebih dominan dengan infeksi pada genetalia dan neonatus, namun kemiripan DNA nya mencapai lebih dari 50%. Perbedaan juga terjadi pada proses replikasi yang sequensial yang berakibat mempunyai respon imun yang berbeda. Akibatnya antibodi yang satu tidak akan melindungi infeksi virus sejenis, meskipun beberapa peneliti menyatakan adanya *cross imunnity* antar kedua HSV. Hampir semua virus HHV menimbulkan *latensi setelah infeksi primer*, virus mampu di *reaktifasi* lewat beberapa jalur dan berarti juga secara periodik mampu menularkan virus nya ke orang lain. Reaktifasi dikatakan disebabkan oleh karena stress, sinar matahari, demam, namun pada beberapa keadaan, terjadi reaktifasi tanpa pemicu yang jelas. Bukti adanya latensi dikemukakan dengan adanya ekspresi RNA yang terkait dengan beberapa gangglion tertentu, misalnya trigeminal. Respon imun yang defisien dianggap sebagai penyebab reaktifasi namun belum jelas mekanisme mana yang bekerja.Imunoglobulin lebih mengatur latensinya daripada reaktifasinya.

Penyebab penyakit ini adalah Herpes simplex virus, *double stranded, enveloped* DNA virus, ada 2 type yaitu HSV-1 dan HSV-2, virus ini termasuk family Herpesviridae, subfamily Alpha herpes viridae. Penularan HSV-1 melalui kontak

dengan saliva penderita, sedangkan HSV-2 melalui hubungan sexual atau bayi ditulari oleh ibunya. Manifestasi klnik yang tampak akan sesuai dengan tahapan dan status infeksi.

Tabel. Infeksi HSV primer, non primer, dan reaktivasi

Tipe infeksi	Primer	Pertama, nonprimer	Recurrent
Definisi	Paparan pertama thd virus pada host rentan, HSV seronegatif	Infeksi pada penderita dengan imunitas thd 1 tipe HSV(mis HSV1), terinfeksi HSV tipe lain (HSV2)	Reaktivasi infeksi laten pada host yg mempunyai *circulating antibodies*
Tampilan klinis	Umumnya subklinis, atau lesi superfisial lokal + gejala[2]sistemik. Gejala sistemik tanpa lesi lokal pada neonatus, imunokompromise, dan malnutrisi.		Terjadi padarangsangan nonspesifik (luar:dingin, sinar UV, dalam:menses, demam, stres) Reaktivasi virus dpt terjadi tanpa recurrence klinis (penyebaran virus asimtomatis)

Manifestasi klinik infeksi HSV-1, biasanya sebatas mulut dan oropharynx, sedangkan HSV-2 di daerah genitalia, dapat bermanifestasi di CNS maupun infeksi *disseminated*, apabila mengenai neonatus. Herpes simplex virus dapat menjadi latent. Bentuk klinik yang utama adalah

- *Acute herpetic ginggivostomatitis*, disebabkan HSV-1, mengenai anak umur 6 bulan sampai 5 tahun. Penularan lewat saliva selama sekitar 3 minggu, dengan masa inkubasi 3 – 6 hari. Gejala klinis mendadak panas tinggi, anoreksia, kemudian disusul dengan munculnya ginggivitis, yang ditandai dengan bengkak dan kemerahan. Disertai juga dengan adanya vesikel pada mukosa mulut, lidah, bibir, kemudian pecah, menyatu membentuk ulcus yang luas (*ulcerated plaques*). Juga dijumpai adanya lymphadenopathy regional Penyakit ini mereda setelah 3 – 7 hari, dan sembuh dalam 2 minggu. Acute herpetic pharyngotonsilitis dan herpes genitalis, umumnya mengenai orang dewasa.
- *Neonatal herpetika* terjadi pada bayi prematur dan neonatus yang tertular dari ibu yang menderita infeksi primer *HSV 2.* Umumnya ibu tidak menunjukkan

gejala klinik pada genital, lahir per vaginam dan tertular selama persalinan. Para peneliti sepakat untuk menyatakan bahwa adanya antibodi akan bermanfaat untuk menahan penularan dari ibu ke anak, oleh karena rendahnya penularan pada infeksi rekuren. Adanya infeksi kongenital masih di ragukan, meskipun terkadang ada kasus yang sangat berat dan fatal. Gejala klinik neonatal herpes cukup khas, yaitu adanya gejala klinik pada akhir minggu pertama, hipotermia, hepatosplenomegali, ikterus, dengan lesi vesikuler. Keadaan klinik menjadi berat dengan cepat, pengobatan harus segera di berikan. Adanya lesi vesikuler bayi sangat membantu diagnosis, dengan tanda radang otak, pneumonia, demam, trombositopenia, dan tanda SIRS yang disertai MODS.

- *Gingivostomatitis herpetik akut* hampir semuanya disebabkan oleh HSV-1. Anak dibawah 4 tahun paling sering terkena, dimulai dengan demam tinggi, gelisah dan nyeri pada mulut. Bersamaan dengan gejala umum, pada orofaring timbul ulkus, gusi kemerahan dan bengkak, disertai pembesaran kelenjar getah bening leher, dan gejalanya mulai ringan sampai berat. Penderita akan sembuh dalam waktu 7 hari. *Vulvovaginitis herpetika dan utretritis* terutama pada anak yang besar.
- *Eczema herpeticum (Kaposi's Varicelliform Eruption*), merupakan lesi vesikuler dan bentukan krusta diatas lesi kronik kulit atau eczema. Ditandai dengan panas yang tinggi dan kegelisahan, timbul vesikel pada lesi kronik di kulit. Lesi makin hebat dengan ulkus dan perdarahan, berlanjut sampai 7-9 hari, vesikel akan pecah dan berubah jadi krusta. Pada beberapa kasus akan mirip dengan varisela. *Infeksi herpetik traumatika* berjalan mirip eczema herpeticum, hanya lesi akan menempel pada daerah kulit yang tergores akibat pada luka anak.
- *Keratoconjunctivitis herpetic akut* jarang, terjadi gejala umum disertai dengan keratokonjungtivitis, dan preaurivcular adenopathy. Kornea berkabut dan kelopak mata sulit di tutup, dengan exudat yang membraneus. Lesi menyembuh dalam waktu 2 minggu, sering ada dendritic ulcer pada konjungtiva. Terjadi gangguan visus dan bila lesi makin ke dalam, akan terjadi penyembuhan dengan jejas.
- *Ensefalitis dan meningoensefalitis herpetika Recurrent infections*l ebih sering daripada infeksi primer yg memberi gejala dan terutama pada paling sering : herpes labialis disertai demam dan adanya vesikel sudut mulut. Biasanya

klinis akan ringan, tanpa gejala konstitusional, kecuali : ensefalitis HSV (primer/sekunder) dan HSV berat pada penderita imunokompromised

Beberapa diagnosa banding yang perlu adalah ginggivostomatitis: Herpangina, tonsilitis, jamur, pada vulvovaginitis : gonnorhoe, moniliasis, dermatitis amnioanal dan pada eczema herperticum: eczema + infeksi, varicella.

Diagnosis HSV dilakukan dengan isolasi virus atau dengan Tzank smear, akan ditemukan *multinucleated giant cels*. Sedangkan pemeriksaan antibodi tidak bermanfaat. Dan pengobatan infeksi herpes simplex virus adalah dengan antivirus. Beberapa antiviral yang digunakan adalah penciclovir topical , acyclovir dan famciclovir. Obat tidak mampu mematikan virus, namun menghambat replikasi.

HHV 3 (Infeksi *Varicella Zoster Virus*)

Varicella -zoster virus (VZV) menyebabkan infeksi primer, latent dan *recurrent,* infeksi ini sangat menular, terutama pada anak dan ditandai dengan i*nfeksi primer* di mulai dengan ruam gatal yang kemudian akan menjadi gerombolan papula, vesikula, pustule lalu berubah menjadi keropeng. Pada anak semua manifestasi klinik ini hanya ringan, kecuali pada anak dengan imun defisiensi. Yang menjadi varicella yang berat di sertai dengan erupsi menyeluruh, pneumonia dan seringkali fatal. Setelah infeksi primer, sebagian besar akan menjadi infeksi latent seumur hidup di ganglia.

Zoster disebabkan reaktivasi VZV latent yg didapat dgn menderita varicella ditandai ruam terlokalisir unilateral terdiri dari lesi mirip varicella sepanjang distribusi saraf sensoris.Terjadi terutama pada imunokompromised dan pada anak besar dan dewasa disertai dengan nyeri dermatomal yang sangat berat, dibanding dengan pada kelompok anak.

Penelitian baru menunjukkan bahwa virus varicella dan zoster, latensi juga seperti pada HSV akibat adanya kontrol genetik yang sequensial yang mengatur replikasi virus.Beberapa protein seringkali gagal di buat di tengah jalan sehingga penularan dari satu sel ke sel lainnya terhenti. Pada umumnya virus akan masuk lewat saluran pernafasan dan infeksi akan mulai di lapisan lendir, kemudian virus berbiak di KGB regional, menimbulkan viraemia pertama yang akan dilanjutkan dengan replikasi di hepar dan lien sehingga timbul viremia kedua dan mulai timbul lesi vesikuler di kulit. Pada pemeriksaan post-mortem terlihat jelas adanya

keterlibatan semua organ dan system.Latensi terjadi akibat adanya gene virus yang terekspresi di dalam ganglia atau saraf sensorik, sebagian dalam IE gene, kadang E gene, namun bukan L gene sehingga partikel yang infeksious tidak terbentuk atau tidak keluar sel. Masuknya virus kedalam sel saraf terjadi saat ruam varicella timbul dan pada saat reaktifasi, virion yang infeksious terbentuk dan ditularkan ke kulit lewat jalur sensorik. Kendali imunologik diperkirakan dari respon imun seluler,

Setelah inkubasi selama 10 - 21 hari, ruam dan gejala konstitusional dapat terjadi bersamaan. Ada 5 ciri ruam varicella yaitu

1. Distribusi sentral, dengan konsentrasi terbanyak pada tubuh dan muka
2. Semua stadium ruam ada pada satu tempat anatomi, meliputi ruam makula, papula, vesikula, pustula dan krusta.
3. Perubahan ruam darimakula ke papula ke vesikula dan krusta berlangsung cepat
4. Terlibatnya scalp pada mukosa
5. Dapat terlihat krusta pada seluruh permukaan kulit.

Dengan masa inkubasi 14-16 hari, ruam varicela mulai dengan demam, malaise, ruam vesikel distribusi sentral, gatal, terbanyak pd tubuh dan muka. Pada anak besar keluarnya ruam dan vesikel mempunyai jarak waktu sekitar 1-2 hari, pada anak kecil seringkali timbul bersamaan. Vesikel ada varicella biasanya terletak superfisial, tipis, fragil, mudah pecah. Berbentuk elipse dengan diamater 2 – 3 mm, dikelilingioleh area erythema. Pada saat vesikula sudah bentuk penuh dan berubah menjadi pustula, erythema akan menghilang. Pusat pustula akan mengering membentuk kawah (*umbilicated appearance*) dan disusul menjadi krusta. Biasanya tanpa meninggalkan cicatrix, kecuali terjadi infeksi sekunder. Yang khas pada varicella adalah adanya semua bentukan tahapan vesikel pada satu daerah di kulit. Demam terjadi pada saat vesikel keluar (tidak semua dengan demam) dan menurun ke normal pada saat krusta mengelupas.

Zoster mempunyai ber ciri pernah mengalami episode varicella klinis/subklinis, vesikel timbul pada muka (ganglia trigeminal), dada (ganglia thorakal), leher dan punggung (ganglia cervical), daerah peri-anal dan kaki (ganglia lumbo-sakral). Untuk reaktifasi pada ganglia trigeminal, rasa nyeri timbul akibat lesi di daerah muka, telinga, mata dapat berjalan lama dan tanpa lesi di kulit sehingga menimbulkan masalah diagnosis dan penghobatan yang sesuai. Pada anak

besar dan dewasa, timbul nyeri hebat sepanjang perjalanan saraf (trtm dewasa) oleh karena predileksi pada jalan saraf posterior. Pada semua kasus ruam terjadi unilateral sesuai dengan distribusi dermatomal saraf sensorik.

Diagnosa banding yang perlu diperhatikan adalah impetigo, gigitan serangga, urticaria papular, urticaria, rickettsial pox, eczema herpeticum dan Steven-Johnson Syndrome

Jarang terjadi komplikasi pada anak dan pada umumnya anak cepat sembuh, kecuali pada anak dengan imun defisiensi. Namun perlu diperhatikan adanya infeksi sekunder bakterial dengan kuman Staphilokokus dan Streptokokus yang berat (terjadi *scalded skin syndrome),* pneumonia , sepsis, adanya infeksi kedua (*second attack*) pada anak imunokompromais, komplikasi pada susunan saraf pusat dalam bentuk ensefalitis fulminant atau cerebellar ataxia dengan antibodi yang positif pada cairan likuor, kenaikan kadar ensim hepar (namun sindroma Reye di duga terkait pemberian aspirin), pneumonia pada bayi pada *congenital varicella syndrome dan disseminated zoster* juga dapat terjadi pada anak dengan defisiensi imun.

Obat anti virus yang ada adalah acyclovir (ACV-9,2 hydroxyethoxymethyl guanine) yang di-phosphorylasi dengan thymidine kinase yang ada dalam sel yang terinfeksi virus. Penyerapan pengobatan oral hanya 15-30% saja. Obat ini hanya mempengaruhi sintesa virus dan tidak bekerja langsung pada DNA virus dan efeknya pada virus yang tidak menginfeksi sel kecil. Enzim ini tidak diperlukan untuk sintesis virus, sehingga sering di dapatkan resistensi VZV pada obat ini, meskipun virus yang resisten ini juga kurang infektif. Foscarnet , pyrophosphate analogue, yang bekerja menghambat polymerase DNA virus, sering digunakan pada strain yang resisten ini, yang sering di dapatkan pada penderita AIDS. Pemberian obat ini di sarankan pada permulaan penyakit (terutama pada anak yang imunokompromais), oleh karena ACV kurang bermanfaat pada kasus yang berat. Penggunaan VZIG (varicella zoster immunoglobiline) bermanfaat mencegah kasus menjadi berat, terutama pada kelompok penderita keganasan dan neonates. Imunisasi aktif dapat diberikan pada anak yang terpapar, namun keberhasilannya tergantung pada *viral load* dan kemampuan anak membentuk antibody secara cepat. Pada umumnya bilamana vaksinasi varicella dilakukan pada usia muda (diatas 1 tahun), dianjurkan memberikan *dosis ke dua pada usia 6 tahun.*

HHV4(*Epstein Barr virus-mononukleosis infeksiosa*)

Virus Epstein Barr (virus EB) juga disebut herpesvirus manusia ke-4 . Taxonomi virus herpes ini adalah Grup I (dsDNA), famili Herpesviridae, genus Lymphocryptovirus, spesies : Human herpesvirus 4 (HHV-4). Virus ini merupakan salah satu virus yang umum pada manusia dan menyebabkan mononucleosis, sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Virus Epstein Barr tidak dapat dibedakan dalam ukuran dan struktur dari virus-virus herpes lainnya.Genom DNA virus EB mengandung sekitar 172 kbp. Sel target virus EB adalah limposit B. Virus EB memulai infeksi sel B dengan cara berikatan dengan reseptor. Virus EB *secara langsung masuk tahap laten* dalam limfosit tanpa melalui periode replikasi virus yang sempurna. Ketika virus berikatan dengan permukaan sel, sel-sel diaktivasi, untuk kemudian masuk ke dalam siklus sel. Lalu dihasilkanlah beberapa gen virus EB dengan kemampuan berproliferasi tidak terbatas. Genom virus EB lurus membentuk lingkaran, sebagian besar DNA virus dalam sel yang kekal sebagai episom yang melingkar. Sepuluh produk sel gen virus dihasilkan dalam sel yang kekal, termasuk enam antigen nuklear virus EB yang berbeda (EBNA 1-6) dan dua protein membran laten (LMP1, LMP2). Virus EB bereplikasi in vivo dalam sel-sel epitel dari orofaring, kelenjar parotis, dan serviks uteri, juga ditemukan dalam sel-sel epitel karsinoma nasofaring.

Virus EB biasanya ditularkan melalui air liur yang terinfeksi dan memulai infeksi di orofaring. Replikasi virus terjadi pada sel epitel faring dan kelenjar ludah.Sel B yang terinfeksi virus mensintesis imunoglobulin.Mononukleosis merupakan transformasi poliklonal sel B. Selama perjalanan infeksi mayoritas penderita membentuk antibodi heterofil.Setelah masa inkubasi 30-50 hari, terjadi gejala nyeri kepala, malaise,kelelahan, dan nyeri tenggorokan.Demam bertahan sampai 10 hari, terjadi pembesaran kelenjar getah bening umum dan dapat di temukan pada daerah leher dan pembesaran limpa.Penyakit mononucleosis infeksiosa ini mempunyai kekhasan sembuh sendiri dan berlangsung 2-4 minggu.Selama penyakit berlangsung, terjadi peningkatan jumlah sel darah putih dalam sirkulasi dengan limfosit dominan.

Diagnosis dibuat berdasar pada tanda klinik dan adanya antibodi terhadap virus EB.Tubuh juga biasanya menghasilkan limfosit B baru untuk menggantikan limfosit yang terinfeksi dengan bentuk limfosit yang khas.

Belum ada vaksin virus EB yang tersedia. Acylovir dapat diberikan selama masa pengobatan, namun hanya mengurangi pelepasan virus EB dari orofaring, tidak

mempengaruhi latensi, tidak berefek pada gejala klinik mononucleosis, dan tidak terbukti menguntungkan dalam penatalaksanaan virus EB. Untuk demam dan nyeri, dapat diberikan asetaminofen atau paracetamol. Kebanyakan penderita akan sembuh sempurna.

HHV 5 (Cytomegalovirus)

Infeksi pada neonatus ini semula di duga berkaitan dengan protozoa di jalan lahir atau bentuk lain dari syphilis, penyebab tersering infeksi kongenital --- *cytomegalic inclusion disease* atau sebagai infeksi virus kelenjar ludah. Penyakit yang semula di nyatakan jarang ternyata sekarang di dapatkan dengan angka kejadian yang cukup tinggi.Ciri khas histologik adalah adanya *inclusion body* (timbunan nucleocapsid dan *enveloped tegument* pada Golgi komplex) pada sel yang terinfeksi. Seringkali infeksi tidak menimbulkan gejala klinik, infeksi yang persisten dan latensi. Meskipun trofisme virus pada bermacam jaringan, namun perlekatannya pada sel epitel glandular lebih menonjol, infeksi primer meskipun tanpa gejala akan memberikan *shedding* di urin, ludah atau cairan genital.

Kebanyakan infeksi terjadi tanpa menimbulkan gejala, namun dapat menjadi berat seperti hepatosplenomegali, ikterus, trombositopenia, kalsifikasi serebral, gagal tumbuh, retardasi mental dan chorioretinitis. Infeksi yang terjadi merupakan hasil perimbangan kekuatan antara virulensi virus dengan respon imun. Infeksi primer terutama terjadi pada penderita yang rentan yang seronegatif. Sedangkan infeksi berulang(*recurrent*) berasal dari reaktivasi infeksi permanen - latent atau reinfeksi pada penderita yang seropositif .

Infeksi congenital terjadi sejak pada janin dalam rahim dalam bentuk yang ringan, namun bilamana pada saat lahir sudah timbul gejala klinik, umumnya sudah merupakan infeksi sistemik yang multi organ dan multi system. Organ yang sering terlibat adalah hepar, jaringan otak, kelenjar ludah, pancreas, maupun pada paru dan ginjal.Secara klinis gejala yang umum adalah hiperbilirubinaemia dan kerusakan jaringan otak, terutama hilangnya pendengaran-tuli. Infeksi congenital ini sejalan dengan gejala serologis pada ibu. Reaktifasi pada ibu bisa terjadi tanpa gejala klinik yang jelas, namun bisa muncul di jalan lahir selama persalinan. Pada neonatus yang sempat lahir, umumnya ikterus akan mereda dalam waktu 2 minggu, bisa sampai berbulan. Hepatosplenomegali akan makin membesar pada 2-4 bulan pertama, thrombositopenia akan membaik lebih cepat.

Adanya antibody pada bayi tidak menentukan adanya infeksi, pemeriksaan PCR dan kultur virus lebih tepat, adanya antigenemia masih merupakan perdebatan.
Infeksi CMV setelah lahir jarang terjadi dan mempunyai gejala klinik yang ringan, karena reaktifasi yang terbatas. Gejala makin jelas hanya pada mereka yang deficiensi imun, seperti penderita keganasan, AIDS dan penderita yang mendapat transplant. *Infeksi congenital* biasanya diberi batasan *3 minggu*, karena setelah 3 minggu adanya infeksi intrauterine tak dapat dibuktikan lagi, adanya virus bisa sebagai akibat paparan pada jalan lahir atau penularan lewat ASI. *Infeksi perinatal* adalah infeksi pada bayi yang *terpapar saat persalinan* atau lewat ASI, umumnya bayi telah mempunyai antibodi yang cukup dari ibunya. CMV pada bayi harus di bandingkan dengan toxoplasmosis congenital, CRS (*congenital rubella syndrome*), infeksi HSV atau sepsis.
Pengobatan dengan ganciclovir selama 6 minggu terbukti menurunkan prevalensi ketulian namun pengobatan harus dilakukan sedini mungkin. Dampak pengobatan pada retinitis dan colitis sangat baik, namun pada pengobatan pneumonia kurang bermakna.Obat ini tidak membunuh virus, tidak mengubah kedaan latensi, lebih terlihat secara laboratorik dibanding hasil klinik.

HHV 6-7(Roseola infantum, Exanthema subitum)

Human herpesvirus type 6 (HHV-6) merupakan penyebab terbanyak roseola infantum atau exanthema subitum(45-86%), yang merupakan penyakit pada bayi dengan ruam dan disertai dengan infeksi saluran nafas akut dan kelainan serebral. Gejala ini harus dibedakan dengan penyakit lain pada penderita normal dan harus dicari padanannya pada penderita dengan defisiensi imun. Virus ini umumnya hanya menimbulkan gejala klinik yang ringan, namun bisa bersifat laten dan sering dikaitkan dengangejala klinik kelainan otak termasuik multiple sclerosis. Infeksi Primer HHV-6 didapat dari kasus kontak dan sumber infeksi primer HHV-6 hampir selalu tak diketahui dengan inkubasi sekitar 10 hari. Manifestasi klinis sangat bervariasi; mayoritas berupa roseola dan demam tinggi akut (39 - 40^0 C), berlangsung 3 - 6 hari. Demam seiring dgn viremia; disertai gejala lethargy, anoreksia atau bebetpa tak terganggu oleh demam tinggi tsb. Biasanya diagnosis awal pend inf primer HHV-6 adalah demam tanpa sebab yang jelas disertai (kadang) otitis media.
Human herpesvirus type 7 (HHV-7) mirip dengan HHV 6 dan gejala klinik yang ditimbukan pun mirip, dengan prevalensi lebih rendah (10-31%).

Human herpesvirus type 8 (HHV-8; Kaposi sarcoma-KS- associated herpesvirus).

Manifestasi klinik penyakit ini berupa gejala virus yang laten, selama ini hanya di jumpai pada penderita dengan AIDS. Gejala kliniknya berupa "pigmented, multicentric sarcoma of the skin" yang progresif.Pembagian tipenya juga berdasar epidemiologic, varian klasik, endemic, epidemic (AIDS) dan immunocompromised. Sementara ini pengobatan dilakukan dengan ganciclovir, foscarnet, yang terbaik dengan vodofovir. Beberapa senter memberikannya bersamaan dengan interferon.

INFEKSI ENTEROVIRUS

Enterovirus adalah bagian dari Picornaviridae (sebenarnya harus di eja sebagai pico (kecil)-RNA- viridae yang infeksious pada manusia, bersama dengan rhinovirus dan hepatitis A virus. Virion picornavirus adalah *ikosahedral non enveloped*, partikel kecil (hanya 22 sampai 30 nm). Protein kapsid membungkus suatu untai sense RNA terdiri dari sekitar 7.500 nukleotida. RNAmembawa protein terikat kovalen virus noncapsid (VPg) pada 5 yang 'ujung dan ekor polyadenylated di 3 nya' akhir.

Klasifikasi berdasarkan sifat morfologi, fisikokimia dan biologis, struktur antigenik, urutan genom dan cara replikasi Picornaviridae keluarga terdiri dari lima marga, yaitu *Enterovirus, rhinovirus dan Hepatovirus*, yang menginfeksi manusia, ***Apthovirus*** (penyakit virus kaki-dan-mulut) , yang menginfeksi *sapi* dan kadang-kadang manusia, ***Cardiovirus***, menginfeksi hewan pengerat.

Pembagian *human Enterovirus* selanjutnya adalah menjadi

- human polioviruses (1-3);
- human coxsackieviruses A1-22, 24 (CA1-22 dan CA24, CA23 = echovirus 9);
- human coxsackieviruses (B1-6 (CB1-6);
- human echoviruses 1-7, 9, 11-27, 29-33 (E1-7, 9, 11-27, 29-33; E8 = E1; E10 = Reovirus; E28 = rhinovirus 1A dan E34 = CA24 prima strain);
- human Enterovirus 68-71 (EV68-71);
- vilyuish virus, simian enterovirus 1-18 (SEV1-18);babi enterovirus 11/01 (PEV1-11); sapi enterovirus 1-2

Picornavirus ditemukan di seluruh dunia, enterovirus terutama dalam saluran pencernaan manusia dan hewan, tetapi dapat ditemukan di saraf dan sel otot.

Meskipun sebagian besar enterovirus ditularkan melalui jalur fecal-oral, mereka juga dapat ditularkan melalui tetesan ludah dan pernapasan. Beberapa serotipe yang menyebar melalui sekresi konjungtiva dan eksudat dari lesi kulit. Enterovirus dalam tinja yang mencemari tanah yang dibawa oleh air ke permukaan danau, pantai dan persediaan air masyarakat. Sumber-sumber ini dapat berfungsi sebagai fokus infeksi. Kerang yang hidup di air tawar atau air laut yang terkontaminasi oleh tinja enterovirus serta kecoa di pipa kotoran dapat bertindak sebagai vektor sementara. Tempat masuk bagi picornavirus adalah mulut atau hidung, virus menginfeksi dan bereplikasi di epitel nasofaring dan jaringan limfoid regional untuk menimbulkan infeksi mulai dari yang tanpa gejala sampai manifestasi klinik gangguan pernapasan. Karena enterovirus bertahan dalam asam lambung, mereka dapat berlanjut ke usus yang lebih rendah, menginfeksi dan berkembang biak di epitel usus dan kelenjar getah bening mesenterika. Replikasi di lokasi ini dapat menimbulkan viremia yang selanjutnya menyebabkan replikasi lanjutan dalam sistem retikuloendotelial, dibawa oleh aliran darah ke organ target seperti sumsum tulang belakang, selaput otak, jantung, hati dan kulit. Tak lama setelah infeksi saluran pernapasan atau pencernaan, jumlah interferon dan selanjutnya virus-spesifik-antibodi IgA meningkat dan terdeteksi dalam air liur, sekresi pernapasan dan usus. Interferon menghambat multiplikasi virus sedangkan kompleks IgA menetralisir virus ekstraseluler. Antibodi serum awal muncul sebagai respon terhadap infeksi picornavirus adalah IgM setelah sekitar 2 minggu disusul oleh IgM dan IgG. Puncak respon IgG sekitar 2 sampai 3 minggu dan setelah beberapa minggu mulai turun. IgG yang ditimbulkan oleh beberapa infeksi Enterovirus dapat terdeteksi sebagai antibodi netralisasi selama beberapa tahun. Enterovirus dan rhinovirus dapat diisolasi dari tinja, faring, air liur dan aspirat hidung, dan beberapa enterovirus dapat diisolasi dari lesi kulit, konjungtiva cairan serebrospinal, sumsum tulangbelakang, otak, jantung, dan darah. Yang paling spesifik dari tes laboratorium yang digunakan untuk mengidentifikasi serotipe picornavirus adalah tes netralisasi. Dikatakan positif bila terdapat kenaikan titer antibody serum sepasang dari fase akut dan konvalesen. Diagnosis penyebab dilakukan dengan isolasi dan identifikasi di laboratorium.

Pada umumnya infeksi Piucornavirus subklinis, beberapa subtype menimbulkan kondisi serius dari sistem saraf pusat, jantung, otot skelet dan hati. Manifestasi klinik sangat bervariasi dan saling tindih satu sama lain. Pada umumnya

manifestasi akan muncul pada saluran cerna, saluran nafas, susunan saraf pusat dan otot skelet serta pada kulit dan lapisan lendir. Gejala klnik variasinya sangat lebar, mulai dari "*flu like syndrome*" sampai kejang, penurunan kesadaran atau perdarahan antara lain:

- ***Non specific acute febrile illnesses*** merupakan penyebab FWS pada bayi muda dan sering disertai dengan tanda aseptic meningitis. Sebagian bayi akan sembuh dalam waktu dibawah 10 hari tanpa disertai gejala sisa.
- ***Exanthema dan enanthema***, ruam yang timbul bisa makulopapular seperti pada campak atau rubella atau vesikuler seperti pada anak dengan cacar air, namun bisa juga petechial, urticarial atau purpuric. *Herpangina* adalah salah satu contoh yang jelas adanya lesi vesikuler yang sakit sekali pada palatum, uvula atau farynx, disertai panas tinggi, nyeri telan dan malaise. Panas akan turun dalam waktu sekitar 3 hari namun lesi akan bertahan sampai seminggu. *Hand foot and mouth disease (HFMD*) menunjukkan sindroma lesi vesikuler di mulut dan telapak tangan/kaki, menyertai panas, nyeri telan, tak mau makan dan akan menyurut setelah 7 hari. Lesi pada mulut dapat menyatu dan melebar di mulut atau lidah, lesi lain pada tangan, kaki, pergelangan tangan dan kaki serta pada pantat dan genetalia. Penyebab utama biasanya adalah virus Coxsackie A16 atau grup A atau B, bahkan sering karena Enterovirus 71, yang sering akan bertambah berat dengan adanya kerusakan motor neuron atau brain stem ensefalitis. Ruam yang menyeluruh, mirip sekali dengan campak, kadang disertai dengan ruam makulopapuler pada tangan merupakan tanda klinik *Boston Exanthema Disease (BED*), yang sering dikacaukan dengan campak.
- ***Aseptic meningitis***biasanya dikaitkan dengan virus grup B Coxsackie atau echovirus, terutama echovirus type 4,6,9,11,16,20 atau Coxsacvkie B2 atau B5. Panas tinggi disertai nyeri kepala dan tanda meningen, terbanyak pada bayi kecil. Sebagian besar akan sembuh tanpa komplikasi yang berati dalam waktu di bawah 10 hari.
- ***Ensefalitis*** terutama sekitar 10-20% kasus dan dikaitkan dengan virus Coxsackie grup A, dengan gejala klnik yang fokal atau hemichorea, ataxia, bahkan coma, namun sebagian besar akan sembuh tanpa gejala sisa.
- ***Poliomyelitis like illness*** kelumpuhan mirip polio sering terjadi dan bisa dalam bentuk outbreak yang diakibatkan oleh enterovirus 71, Coxsackie A7,

A9 atau B 1-5. Kerusakan saraf lebih ringan dari polio namun juga memberi gejala sisa.

- ***Brainstem encefalitis*** akibat wabah enterovirus 71 telah terjadi di Malaysia dan Taiwan, menunjukkan gejala ataxia, nystagmus, dan tanda tanda gangguan sistem simpatis.
- ***Neurologic syndromes*** lain yang sering terjadi adalah manifestasi klinik Guillain-Barre, transverse myelitis, oleh berbagai virus kelompok ini.
- Infeksi otot skelet/myositis disebabkan oleh Coxsackie A9, B2, B6, atau echovirus 9 dan 11. Demam, menggigil, kelemahan dan bengkak pada otot yang terkena (terutama otot panggul),disertai dengan myoglobinaemia, myoglobinuria, dengan kenaikan kadar enzim otot. Kasus terutama pada anak besar atau dewasa.
- ***Myopericarditis***, dipakai karena baik perikardium maupun myocardium semuanya terkena, umumnya disebakna oleh Coxsackie A2-5, atau enterovirus yang lain. Semula terjadi gejala infeksi saluran nafas, disertai dengan nyeri dada substernal, tidak mampu beraktifitas lebih, sesak nafas. Pericardial friction rub, penurunan *ejection fraction* dengan dilatasi ventrikuler, gejala yang juga bisa disebabkan oleh karena adenovirus, influenza atau mumps. Kelompok anak akan menyembuh dengan baik, sekalipun disertai dengan kelainan irama, gagal jantung dan sebagian akan mempunyai kelainan yang menetap. Pemberian IVIG dapat membantu, kortikostroid telah di tinggalkan, dan sebagian dari penderita akan mengalami *dilated cardiomyopathy* yang menetap.
- ***Pleurodynia*** ditandai dengan demam, nyeri yang tajam dan menusuk di otot dada dan perut, terutama pada anak. Nyeri yang menjalar dan mengenai sekat rongga dada perut menyebabkan nyeri yang hebat pada nafas dalam, sehingga nafas jadi pendek, kadang disertai dengan cairan pleura dan nyeri akan terasa sangat berat pada permulaan, mereda setelah 4-6 hari, namun bisa menetap sampai 3 minggu. Enterovirus tipe 68 dan 69 juga sering menyebabkan penyakit pernapasan mirip pneumonia
- **infeksi pada mata**, yang sangat menular, ditandai dengan nyeri pada mata, bengkak pada pelupuk mata, dan perdarahan subconjuctival. Penyebab pada saat wabah adalah Enterovirus 70 dan Coxsackie A24. Penyakit ini menular langsung, virus dapat di isolasi dari mata, aqkan terasa berat pada hari-hari pertama, namun akan menyembuh tanpa gejala sisa. Penyebab konjungtivitis

hemoragik akut yang kadang-kadang disertaib gejala seperti radiculomyelitis Enterovirus type 70 juga tipe **71** yang dapat menyebabkan meningitis, ensefalitis dan wabah tangan-kaki-mulut dengan atau tanpa ensefalitis.

- **hubungan infeksi enterovirus dan DM type 1** seringkali dikaitkan dengan infeksi oleh virus coxsackie B yang menyebabkan IDDM. Di duga ada dua jalur mekanisme yang terlibat, yaitu kerusakan sel pankreas akibat infeksi sel dan kerusakan akibat proses autoimun yang dipicu oleh infeksi enterovirus tersebut.

COXSACKIEVIRUSES

- Coxsackieviruses dibedakan dari kelompok picornavirus lain dengan *patogenisitasnya pada tikus dan dengan klasifikasi antigenisitas mereka*. Mereka digolongkan sebagai kelompok coxsackievirus A (A1 ke A, A24) dan kelompok B coxsackievirus (B1 untuk B6). Kelompok A coxsackieviruses menghasilkan miositis pada otot skelet dan kelumpuhan umum pada inokulasi intraserebral mencit menyusu danGrup B coxsackieviruses menghasilkan lesi fokal otot, nekrosis lemak antara bantalan bahu, lesi fokal di otak, dan sumsum tulang belakang dan paralisis spastik.
- Infeksi coxsackievirus pada manusia kurang terungkap karena sangat sedikit yang meninggal karena infeksi ini. Otopsi neonatus dengan infeksi coxsackievirus B menunjukkan miokarditis fokal dan peradangan. Miokarditis fatal pada orang dewasa juga berhubungan dengan nekrosis fokal. Kasus fatal menunjukkan keterlibatan encephalomyelitis dari motor neuron di batang otak dan sumsum tulang belakang, namun coxsackievirus B menyerang baik bagian putih maupun abu-abu.
- Manusia adalah inang bagi agen ini**.** Ruam dan lesi vesikuler paling sering disebabkan oleh virus grup A**.** *Herpangina* muncul sebagai lesi kecil, vesikel tersebar dengan areola merah di orofaring posterior, tonsil, lidah, dan langit-langit, yang berubah menjadi ulkus yang dangkal dan sembuh dalam seminggu. Coxsackievirus A10 penyebab faringitis akut lymphonodular dengan bercak putih solid dan papula kuning. Coxsackievirus A16, A10 dan A5 menimbulkan kasus penyakit *(HFMD=handfoot and mouth- tangan-kaki-mulut)* yang ditandai dengan demam, eksantema vesikuler dan beberapa lesi makulopapular simetris yang melibatkan telapak tangan, kaki, disertai

dengan tanda klinis berupa lesi vesikel pada mukosa mulut, eksantema yang mengenai tangan dan kaki, kadang juga mengenai pantat, dan disertai panas. Penyebab nya terutama Enterovirus, terutama Coxsackievirus A16, dapat juga disebabkan oleh enterovirus E71

- Manifestasi kilnik berupa gejala prodromal disusul munculnya ulkus pada bibir, mukosa pipi, dapat juga timbul di lidah, palatum, uvula maupun gusi. Exanthem muncul telapak tangan, telapak kaki maupun permukaan interdigital. Semula berupa erythema, yang dalam waktu singkat akan berubah menjadi vesikel dengan dasar kulit berwarna merah. Kadang – kadang dapat dijumpai ruam di badan, paha dan pantat. Penyakit ini bersifat *self limited.* Diagnosis dilakukan berdasar gejala klinik yang spesifik dengan dukungan Tzank smear, dimana *tidak akan dijumpai* adanya *multinucleated giant cell* seperti pada virus herpes simplex.
- Coxsackieviruses juga menyebabkan penyakit *exanthematous* yang mirip dengan *rubela* dan meningitis aseptic yang secara klinis tidak dapat dibedakan darin infeksi oleh polioviruses dan kadangkala menyebabkan kelumpuhan, ensefalitis atau disfungsi serebral lainnya. Meskipun *self-limited*, tapi dapat kambuh dengan demam dan gejala lainnya, termasuk pleuritis dan orchitis. coxsackievirus B sering menyebabkan perikarditis dan miokarditis pada anak. Anak menunjukkan gejala demam, takikardi, dispnea, nyeri prekordial, dengan *friction rub.* Elektrokardiografi dan echokardiografi membantu konfirmasi diagnosis. Prognosis miokarditis kurang baik, neonatus menunjukkan klinik yang berat dan sering fatal. Onset tiba-tiba, dengan lesu, kesulitan makan, demam dengan tanda-tanda distress jantung atau pernafasan.
- *Coxsackievirus A24 (CA24V*) adalah varianEnterovirus manusia pertama yang diketahui menyebabkan *penyakit mata* sebagai manifestasi klinis utama. Sejak penemuannya di Singapura pada tahun 1970, CA24V terus menimbulkan epidemi sporadis dan luas konjungtivitis hemoragik akut (AHC) di seluruh dunia. Konjungtivitis ini ditandai dengan masa inkubasi yang singkat dan tingkat serangan yang tinggi sekunder. Lakrimasi, chemosis, edema dan hiperemia dari konjungtiva, dan pembesaran kelenjar preauricular juga terjadi. Folikular hipertrofi konjungtiva lebih menonjol di atas dari forniks rendah. Adanya petechiae ataupun bercak perdarahan subconjunctival, meskipun mencolok, terlihat hanya dalam beberapa kasus. Umumnya terjadi

Uveitis anterior dengan lesi kornea yang menyebabkan nyeri dan mengganggu visus. Pemulihan terjadi dalam 1 sampai 2 minggu tanpa gejala sisa. Secara klinis, tidak mungkin untuk membedakan konjungtivitis disebabkan oleh CA24V dari konjungtivitis yang disebabkan oleh Enterovirus 70. Isolasi virus sering digunakan untuk diagnosis, serodiagnosis juga digunakan untuk konfirmasi kasus coxsackievirus B miokarditis, karena pada saat kelainan jantung dibuktikan, ekskresi virus sudah berhenti. Peningkatan empat kali lipat atau lebih titer antibodi netralisasi antara sera pasangan bermakna diagnostik atau titer antibodi yang tinggi serotipe tunggal pada anak-anak. Bila antibodi terhadap lebih dari satu serotipe di ukur sebaiknya bila ada kenaikan titer antibodi empat kali lipat atau lebih atau titer diatas 512 dianggap sebagai infeksi baru. Titer antibodi yang tinggi dapat bertahan bertahun-tahun, yang menunjukkan bahwa infeksi kronis memang terjadi. Pendekatan molekuler menggunakan analisis virus cDNA dan produk diperkuat oleh gel elektroforesis untuk alat diagnostik cepat untuk AHC dan membedakan CA24V dari EV70.

ECHO (*ENTERIC-CYTOPHATIC-HUMAN –ORPHAN*) VIRUSES

- Echoviruses dikelompokkan bersama karena mereka menghasilkan efek cytopathogenic dalam kultur sel, umumnya tidak patogen untuk tikus dan mereka berbeda antigen dari polioviruses. Echoviruses diidentifikasi dengan tes netralisasi sebagai serotipe 1 sampai 9, 11-27, dan 29-33 (Tabel 53-2). Echovirus 1 dan 8 berbagi menunjukkan antigenik. Echovirus 22 yang khas dalam urutan genom, yang menunjukkan identitas sedikit atau tidak sama dengan picornavirus lain. Namun sifat biofisik, manifestasi penyakit, epidemiologi dan patogenesisnya mirip dengan anggota Enterovirus lainnya. Echoviruses, seperti coxsackieviruses, mempunyai beberapa manifestasi klinik seperti *penyakit pernapasan, penyakit demam dengan atau tanpa ruam, Boston eksantema, meningitis aseptik, penyakit lumpuh dan konjungtivitis.* Echovirus tipe 3 merupakan penyebab *epidemi wondering myoclonus* di China yang menjangkiti dewasa muda. Gejala klinik yang menonjol adalah nyeri berpindah dan nyeri di punggung dan otot anggota badan dan berkeringat.

Enterovirus 71

- Enterovirus 71 (EV71) adalah virus RNA yang merupakan salah satu penyebab HFMD. Penyakit ini muncul di negara-negara Asia Tenggara, khususnya dalam musim panas atau awal musim gugur. Pada awal tahun 1990 telah dilaporkan adanya wabah besar di Taiwan dan Malaysia. Infeksi EV71 sering muncul dengan gejala HFMD, yang ditandai dengan demam, luka di mulut dan bercak-bercak merah pada kulit yang melepuh. Biasanya diawali dengan demam, berkurangnya nafsu makan, rasa tidak enak badan dan radang tenggorokan.Satu atau dua hari kemudian muncul luka yang menyakitkan di mulut. Luka-luka tersebut ditandai dengan bercak-bercak merah yang melepuh yang kemudian sering menjadi bernanah.Luka-luka tersebut biasanya terdapat pada lidah, gusi dan di bagian dalam pipi. Berwujud bintik-bintik merah datar pada kulit atau timbulnya bercak-bercak warna merah akan tetapi tidak gatal. Bercak-bercak merah dikulit tersebut biasanya ditemukan pada telapak tangan dan telapak kaki. Tampilan klinik juga bias asimtomatik, tanpa manifestasi klnik yang jelas. EV71 bisa menimbulkan penyakit yang lebih serius, seperti asepticmeningitis, encephalitis, myocarditis, penyakit ini ditularkan dari orang ke orang melalui kontak langsung dengan lendir dari hidung dan tenggorokan, ludah, cairan dari lepuhan, atau kotoran dari orang yang terinfeksi. Masa inkubasi adalah 3-7 hari dan umumnya *self limitted*. Gejala seperti demam, bercak-bercak merah pada kulit dan luka bernanah mereda secara spontan dalam satu minggu. Namun klinis dapat menjadi buruk bila: demam tinggi terus-menerus, muntah berkali-kali, rasa ngantuk yang berlebihan, kejang-kejang atau anggota tubuh lumpuh. Untuk mencegah penularan penyakit ini, anak-anak yang terinfeski sebaiknya di isolasi. Telah diketahui bahwa Enterovirus tipe **68** dan **69** menyebabkan penyakit pernapasan pada bayi dan anak-anak, Enterovirus tipe **70** menimbulkan epidemi dan wabah pandemic konjungtivitis hemoragik akut yang secara klinis mirip dengan yang disebabkan oleh varian coxsackievirus A24.

Perubahan paradigm kuman dan virus serta aplikasi tatalaksananya

Kemampuan melakukan pemeriksaan secara genetik dan biomolekuler telah mengubah dasar-dasar patobiologi penyakit-penyakit yang sering di temui,

namun sering “diabaikan” karena *dianggap tidak membawa perubahan tatalaksana*yang berarti. Setelah bertahun-tahun di *review* dan diteliti ulang kita mendapatkan perubahan pengelompokan penyakit, penggunaan modus lain untuk diagnosis klinik dan juga terapi. Adanya sel prokariosit yang jumlahnya 10 kali lebih banyak dari sel eukariosit, hasil dari *Human Genome project* yang mengungkapkan gene manusia hanya seperlima dari seluruh gen di tubuh manusia, membuka pandangan baru bahwa tubuh manusia merupakan lahan kehidupan dari berbagai makhluk hiup, parasit, kuman dan virus, bahkan berperan menjadi “*hub*” bagi kuman dan virus lain. Beberapa kuman menghuni saluran nafas dan usus manusia sejak bayi berusia beberapa bulan, menjadi flora normal bahkan bisa replikasi menjadi komensal tanpa terdeteksi oleh host.Mereka mempunyai potensi sebagai menjadi infektif di permukaan, menyebabkan diare atau bisul bahkan otitis media.*Crosstalk* menjadi masalah yang penting dan perlu ada upaya mencegahnya menjadi infektif bahkan invasive.*Human Microbiome project* kembali memberikan perubahan pandang pada bagaimana kuman mampu mengubah ekspresi dirinya dari flora normal menjadi komensal, menjadi infektif bahkan menjadi invasive

Penyakit infeksi virus yang sering dijumpai seperti infeksi herpes dan enterovirus telah membuka kemungkinan tatalaksana baru dan bahkan kemungkinan di eliminasi atau dieradikasi seperti poliomyelitis. HFMD (*hand-foot-and-mouth-disease)* telah menimbulkan kepanikan masyarakat dan dimunculkan ke media sebagai infeksi virus Singapura, acyclovir telah di salah gunakan sebagai obat umum infeksi virus, tanpa melihat cara replikasi virus dan cara obat bekerja, sebaliknya antibiotika digunakan pada banyak infeksi virus, upaya yang sia-sia dan berbahaya.

Infeksi kuman yang paling sering di jumpai di kamar praktek adalah kuman Gram positif, belum tergeser oleh kuman Gram negatif yang muncul sebagai kuman penyebab infeksi yang penting di Asia dan kelompok Oriental umumnya. Ada dua generasi penting dari coccus gram positif :*Staphylococcus*dan*Streptococcus. Staphylococcus* ada di mana-mana dengan sekitar selusin spesies menjadi bagian dari flora manusia, *Streptococcus pneumonia* bahkan mulai menjadi *carriage* pada usia di bawah satu bulan. Kuman *Streptococcus* hidup dalam tenggorokan namun bisa menimbulkan infeksi telinga tengah, selaput otak ataupun radang paru. Kuman *Staphylococcus* meskipun paling sering di jumpai pada kulit, namun juga berkaitan dengan sepsis atau endocarditis. Mereka bisa

sangat menyulitkan, terutama infeksi yang di dapat dari rumah sakit, karena kemampuan dari *Staphylococcus* menjadi resisten terhadap antibiotik. Kedua kuman ini merupakan kuman yang tersering menyebabkan infeksi pada bayi dan anak, baik infeksi permukaan maupun infeksi yang invasif.Kemampuan kuman menghasilkan berbagai produk molekuler dan respon tubuh terhadap bermacam produk ini telah membuka wawasan mengapa manifestasi klinik kuman ini sangat beragam dan membingungkan. Keduanya mampu menghasilkan berbagai bahan biologik yang toksik, baik yang berasal dari dinding sel nya, maupun exoproduknya, tergantung pada kondisi saat kuman berbiak.

INFEKSI STREPTOCOCCUS

Infeksi *Streptococcus* adalah setiap jenisinfeksi yang disebabkan oleh jenis bakteri *Streptococcus* dan merupakan infeksi kuman yang tersering pada anak.Infeksi dapat bervariasi dalam tingkat keparahan dari infeksi tenggorokan ringan, bakteremia, pneumonia sampai sepsis dan meningitis. Ada lebih dari 20 jenis bakteri *Streptococcus*, yang dibagi menjadi dua kelompok utama:

- *Streptococcusgrup A* sering ditemukan pada permukaan kulit dan di tenggorokan, dan menimbulkan komplikasi supuratif maupun non supuratif misalnya demam rheuma atau glomerulonefritis akut ada anak-anak.
- *Streptococcus grup B***,** yang biasanya hidup tidak berbahaya dalam usus menyebabkan infeksi yang serius pada bayi baru lahir.

Infeksi *Streptococcus Beta Hemolyticus* Grup A, Grup C Dan Grup G

Streptococcus pyogenes , atau GAS-*Grup A Streptococcus* adalah salah satu β-hemolitik *Streptococcus* penyebab terbanyak kasus infeksi*Streptococcus*. Jenis lain (grup C, D, dan G) lebih jarang menyebabkan infeksi serius. Beberapa faktor virulensi berkontribusi pada patogenesisnya, seperti protein M, hemolysin dan enzim ekstraseluler.Sebagian besar jenis infeksi yang disebabkan oleh *Streptococcus* A bersifat ringan, kecuali komplikasi supuratif dan non supuratif. Hampir seluruh infeksi kuman ini masih rentan pada antibiotika. Manifestasi klinik antara lain : faringitis maupun tonsillitis, impetigo, erysipelas serta demam scarlatina, OMPA, sinusitis, *Streptococcus toxic shock syndrome* dan komplikasi pasca infeksinya berupa demam rheuma dan glomerulonefritis. Infeksi *Streptococcus* A sangat umum dan diperkirakan merupakan satu dari

setiap empat sakit tenggorokan. Infeksi *Streptococcus*A menimbulkan ancaman serius jika berhasil menembus ke dalam jaringan dan menyebabkan infeksi invasif, misalnya pneumonia , meningitis , osteomielitis dan artritis septik

Infeksi permukaan

- Infeksi tenggorokan, ditandai dengan pembengkakan dan pembesaran tonsil, dengan detritus dan nanah, KGB yang membesar dan melunak dan nyeri menelan
- Infeksi kulit, dua jenis yang paling umum dari radang A infeksi kulit adalah
  - impetigo: gejala impetigo mulai dengan luka atau lecet, biasanya sekitar hidung dan mulut, atau pada lengan, batang tubuh atau kaki. Luka akanmeninggalkan kerak tebal berwarna kuning-coklat keemasan.
  - Erysipelas : gejala klinik berubah setelah penemuan antibiotika, dimulai dengan penebalan kulit yang menyebar 4-6 hari, disertai dengan ruam dan gejala sistemik, secara histologik saluran limfe kulit penuh fibrin, leukosit dan kuman.
- Infeksi telinga bagian dalam ditandai dengan gejala sakit telinga berat, demamtinggi ≥ 38 ° C, gejala seperti flu pada anak-anak, seperti muntah dan sedikit tuli
- Sinusitis, dengan gejala hidung buntu, nyeri kepala terutama bila disertai pergerakan kepala dan panas tinggi
- Scarlet Fever , yang Scarlet fever pada streptococcus berkaitan dengan exotoxin group A,B dan C, sedang pada staphylococcus aureus berkaitan dengan Toxic Shock Syndrome Toxin (TSST1 dan TSST2). *Manifestasi klinik penyakit ini adalah demam dan ruam yang sering di golongkan pada jenis ruam morbili*. Pada kelompok usia 3-12 tahun, tonsillitis oleh karena *Streptococcus* sering tanpa disertai dengan ruam namun gambaran klinik, komplikasi maupun prognosisnya mirip sehingga di kelompokkan ke scarlet fever. Inkubasi manifestasi klinik ini sekitar 2-4 hari, ditandai dengan panas mendadak, nyeri tenggorok, muntah, menggigil, nyeri kepala, lemas dan segera disusul dengan keluarnya ruam yang spesifik. Pipi terlihat membara (*flushing)*, sekitar mulut yang pucat, ruam yang lebih padat di leher, lidah merah (seperti strawberry), sering disertai nyeri perut. Demam mencapai puncak pada hari ke 2, menurun pada hari ke 4 seiring dengan

hilangnya nyeri menelan, namun masih disertai dengan ruam. Pemberian antibiotika akan mempercepat penurunan demam. Enanthem termasuk pada tonsil, faring, lidah dan palatum.Tonsil membesar, merah dengan bercak eksudat, pada kasus yang berat eksudat menempel banyak pada tonsil seperti pada difteri. Lidah berubah penampilan dan warna sesuai dengan perjalanan sakit: pada hari 1 dan ke 2, lidah tengah tampak seperti mantel bulu keputihan dengan pinggir yang merah, papil di tengah yang edematus dan merah akan menonjol, menjadi ciri *strawberry tongue putih* yang bila nanti mengelupas menjadi merah berkilau dengan papil yang menonjol dan akan menjadi *strawberry tongue merah*. Palatum dan uvula tampak merah dan bengkak disertai dengan petechiae. Exanthem keluar sebagai ruam erythromatous yang bila ditekan akan menjadi pucat, exanthem di kulit membuat kulit terasa kasar. Ciri exanthem scarlet fever: menyebar cepat ke seluruh tubuh dalam waktu 24 jam, lesi jarang dimuka, pipi halus, merah membara (*flushed*) dengan circumoral palor, makin pada pada lipatan ketiak, pelipatan paha dan pantat, terjadi hyperpigmentasi yang tipis, membentuk garis melintang (*Pastia's line),* bertahan sampai ruam menghilang. Ruam yang berat akan menyebar pada perut, tangan, kaki dan mengalami deskuamasi setelahnya. Deskuamasi berurutan sesuai dengan keluarnya dan tangan/kaki menjadi terakhir, antara minggu ke-2 dan ke-3.Ruam dan desquamasi sering di tafsirkan sebagai campak atau Kawasaki. Desquamasi adalah salah satu gejala, luas dan lamanya sesuai dengan intensitas dari ruam. Proses dimulai dari muka, kemudian disusul oleh badan dan terakhir ekstremitas, yang memerlukan waktu hingga 3 minggu disertai dengan telapak tangan dan kaki.Pada kasus scarlet fever yang berat, proses desquamasi dapat berlangsung hingga 8 minggu. Pemeriksaan darah menunjukkan leukositosis dengan 95 % polymorphonuclear dan pada minggu ke dua dapat terjadi eosinophilia sampai 20 %. Diagnosis pasti dengan kultur swab tenggorok atau RADT.

Infeksi invasif

meskipun sebagian besar infeksi *Streptococcus* berada di kulit dan saluran anfas, namun kuman bisa menembus masuk ke dalam jaringan di bawahnya dan menyebabkan sepsis. Gejala-gejala dari radang infeksi invasif A akan tergantung pada lokasi, infeksi paru-paru/pneumonia/pleuritis oleh S *pneumonia*, bacteremia

/ sepsis dengandemam tinggi, takhikarditakhipneu, gangguan sirkulasi dan sindroma syok toksik ,infeksi selaput otak (meningitis) dan necrotising nekrotikans - infeksi pada lapisan terdalam kulit yang menyebabkan jaringan mati (gangren)

Radang invasif infeksi *Streptococcus* A infeksi biasanya terjadi pada anak dalam keadaan kekebalan tubuh kurang, misalnya pada AIDS, infeksi varicella penderita yang mendapat steroid atau kemoterapi, radang ini adalah kegawatan dan harus segera mendapat antibiotik intravena dan *evakuasi sumber infeks*.
Diagnosis laboratorik dilakukan dengan biakan kuman dari darah atau jaringan yang semula steril, dari faring dan saluran nafas (hasil biakan faring harus dibedakan dengan *carriage*). Penggunaan RADT (*rapid antigent detection test*) sangat bermanfaat karena mempunyai spesifitas yang tinggi, namun tidak mampu mendeteksi grup C dan G yang juga seringmenyebabkan faringitis.
Pengobatan infeksi *Streptococcus A* dengan penisilin atau antibiotik laktam lainya harus segera diberikan selama antara tujuh sampai10 hari dengan dosis yang cukup. Ampisilin diberikandengan dosis 100-200mg/kgbb/hari secara intravena minimal dalam 4 dosis terbagi, sebaiknya dalam bentuk ampisilin / sulbactam.Acuan dosisnya harus pada jumlah dosis ampisilinnya. Eritromisin 50 mg /kg bb/hari atau macrolide lain dapat digunakan pada pasien yang alergi terhadap penisilin.

Demam Rematik Akut

Demam rematik akut merupakan“komplikasi” dari infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh GAS. M protein menghasilkan antibodi yang bereaksi silang dengan autoantigens pada jaringan ikat interstisial, terutama endocardium dan sinovium, yang menyebabkan radang yang hebat. Meskipun umum di negara berkembang, ARF jarang di Amerika Serikat dengan laporan wabah terisolasi. ARF umumnya pada usia antara 5-15 tahun dan terjadi 1-3 minggu setelah faringitis GAS. Diagnosis berdasarkan kriteria Jones, yang meliputi: pancarditis,polyarthritis migran, subkutan nodul, eritema marginatum dan Sydenham chorea. Indikator lain pemeriksaa antigen GAS seperti DNAase atau pemeriksaan ASO. Kriteria Jones lainnya adalah demam, peningkatan LED atau artralgia . Komplikasi yang paling serius adalah pancarditis, atau peradangan dari ketiga jaringan jantung. perikarditis dapat di

duga dengan *friction rub* pada auskultasi dan rasa sakit yang meningkat pada saatberbaring. Endokarditis dapat disertai dengan vegetasi sepanjang garis aseptik penutupan katup, terutama katup mitral. Penyakit jantung rematik (RHD) kronis sebagian besar akibat katup mitral yang menebal dengan kalsifikasi juga fusi dari commissures dan korda tendinea .

GlomerulonefritisPasca Streptokokus

Glomerulonefritis pasca-streptokokus adalah komplikasi yang jarang terjadi baik setelah radang tenggorok maupun infeksi kulit. Beberapa akhli menilai ini sebagai reaksi hipersensitivitas tipe III. Gejala muncul dalam waktu 10 hari setelah infeksi tenggorokan atau 3 minggu setelah infeksi kulit GAS. Edema, hematuria, hipertensi merupakan beberapa tanda klinik dan pengobatan terutama terdiri dari perawatan suportif.

Infeksi Streptokokus Beta Hemolytikus Grup B

Jarang terjadi infeksi pada usia tua dan cenderung hanya pada bayi baru lahir.Infeksi dengan cepat dapat menyebar ke dalam tubuh menyebabkan infeksi serius seperti meningitis dan pneumonia. Pencegahan dilakukan dengan pengobatan padabayirisiko tinggi terkena infeksi.Gejala-gejala infeksi *Streptococcus* B pada bayi baru lahir biasanya timbul dalam 12 jam pertama setelah lahir. Gejala meliputi bayi menjadi floppy, *Irritable,* hipotermia atau hipertermia, apneu atau bradipneu, takikardi di atau bradikardi.Kadang-kadang infeksi tenggorokan B dapat berjangkit pada anak besar dengan gejala yang mirip dengan radang invasif infeksi *Streptococcus*A, seperti pneumonia, meningitis atau sepsis. Pencegahan infeksi GBS pada bayi baru lahir dilakukan dengan identifikasi dan terapi bayi memiliki risiko dengan infeksi streptokokus B.

INFEKSI STAPHYLOCOCCUS

Infeksi *staphylococcus* terutama terjadi pada kulit dan jaringan lunak namun juga dikenal sebagai penyebab bacteremia, endocarditis dan *toxic shock syndromes.*Kuman menghasilkan catalase, menghasilkan pigmen yg bewarna kuning. Kemampuan *S aureus* membuat coagulase membedakan kuman *jenis S hemolyticus, S epidermitis, S saprophyticus*. *Coagulase-neg staphylococcus (CONS*) munculsebagai kuman infeksi nosokomial, infeksi pada neonatus dan

infeksi yang berkaitan dengan adanya kateter intravaskuler ataualat dalam rongga tubuh.

Staphylococcus aureus

Infeksi *S.aureus* sebagian besar atau seluruhnya akibat dari infeksi invasif yang sebenarnya, dalam arti berbiaknya kuman setelah mengatasi mekanisme pertahanan host menyebabkan kuman mampu memproduksi zat ekstraselular yang memfasilitasi invasi. Faktor lain yang mendorong gejala klinik adalah toxin yang dihasilkan kuman, yang menyebabkan manifestasi klinik keracunan tanpa infeksi invasif atau kombinasi antara infeksi invasif dan keracunan. *S.aureus* sering dibawa oleh individu yang sehat pada kulit & selaput lendir.

S.aureus merupakan kuman bunglon yang bisa menempel ke tubuh sebagai kuman commensal namun juga sebagai kuman yang virulen. kuman ini mampu membuat beberapa jenis adhesins dan meyebabkan kuman ini mampu berbiak di lapisan lendir atau pada matrix extraselular lain misalnya collagen, fibrinogen, vetronectin. Sel endotel dan sel mononuklear membentuk sitokin dengan cara yang mirip terhadap LPS kuman Gram neg, kemampuan exoproduct inilah yang menmpromosi penyebaran sitokin dengan cepat ke seluruh tubuh. Infeksi*staphylococcus* di tandai terutama dengan adanya nanah.Kuman menghasilkan berbagai exoproduct seperti lipase, hyaluronidase, lipase, juga adanya coagulase yang merangsang pembentukan fibrin membuat kuman mampu lepas dari jaringan vaskuler inang, kuman juga mampu menghadang fagositosis sel manusia, bahkan menghasilkan catalase yang mengubah H2O2 menjadi air dan oxigen sehingga melumpuhkan kemampuan bunuh sel netrofil.

Faktor virulensi patogen yang dikenal adalah fitur genetik biokimia, atau struktur organisme untuk menghasilkan gejala klinik. Hasil klinis infeksi tergantung pada virulensi patogen dan efektivitas pertahanan tuan rumah. *S.aureus* menghasilkan banyak enzim meliputi koagulase, fibrinolisin, hyaluronidase, protease, nucleases, & lipase. Faktor virulensi lain antara lain protein dinding sel kuman yang virulen akan berikatan dengan bagian Fc dari IgG, sehingga memicu produksi anti opsonin yang merupakan zat anti phagocytic, *Fibronektin-binding protein* (FnBP) dan protein permukaanlainnyamemudahkan pengikatan kuman ke sel-sel mukosa dan jaringanmatriks, *Cytolytic exotoxins*: α, β, γ, δ merupakan toksin yangmenyerangmembran sel mamalia (termasuk sel darah merah),

sebagaihemolysin, *Superantigen exotoxins*: toksin memiliki afinitas untuk kompleks reseptor sel T antigen-MHC kelas II. Mereka merangsang respon T limfosit. Aktivasi sel T utama dapat menyebabkan sindrom syok toksik, terutama denganmemasok ke dalam sirkulasi sejumlah besar sitokin sel T, seperti interleukin-2 (IL-2), interferon-γ (IFN-γ), dan tumor necrosis factor - α (TNF-α). Factor lain lagi adalah *enterotoxin*: enterotoksin (enam jenis antigenik utama: A, B, C, D, E, dan G) yang diproduksi oleh sekitar setengah dari semua isolat *S.aureus, Toxic shock syndrome toxin (TSST-1)* adalah penyebab klasik sindrom syok toksik dan *Exfoliatin (eksfoliatif toksin, ET*) yang menyebabkan sindrom scalded skin pada anak-anak

Sindroma klinik akibat S aureus

Banyaknya komponen yang dihasilkan oleh kuman ini menyebabkan satu jenis kuman mampu menyebabkan berbagai manifestasi klnik yang sangat beragam. Dapat dikelompokkan menjadi

- gejala klinik permukaan misalnya impetigo, Folicullitis , furuncles dan carbuncles, hydradenitis, limfadenitis, mastitis, kelainan kulit yang disebabkan toksin dan kelainan kulit karena superantigen
- Gejala klinik invasive antara lain Septicemia, Endocarditis ,pneumonia, septik arthritis
- Gejala klinik Intoxicasi intestinal akibat menelan enterotoksin, dalam makanan masa inkubasi yang singkat (1-8 jam), intoxicasi sistemik Toxic shock syndrome ditandai oleh demam tinggi, hipotensi, ruam, muntah, diare & keterlibatan multiorgan (terutama GI, ginjal, & / atau hati kerusakan). TSST menyebabkan toxic shock, terutama dalam menggunakan tampon wanita menstruasi atau infeksi luka individual. Syok toksik juga terjadi pada pasien dengan kemasan hidung digunakan untuk menghentikan pendarahan dari hidung. TSST diproduksi secara lokal oleh *S.aureus* baik dalam vagina, hidung, atau situs lain yang terinfeksi, dan Scalded skin syndromeditandai dengan demam, bula yang besar yang dihasilkan dari pengaruh toksin eksfoliatif yang menyerang perekat intraselular strata granulosum dan menyebabkan sindrom desquamation.

Meningococcemia

Penyakit infeksi yang disebabkan oleh Neisseria meningitidis, kuman gram negatip berbentuk coccus (single cocci atau diplo cocci), dengan 3 macam manifestasi klinis yaitu meningitis, meningitis disertai meningococcemia dan meningococcemia tanpa meningitis. Penyakit yang dapat disertai ruam petekiae ini, dapat tampil sangat akut dan berat, yang apabila tidak dikenali akan berakhir dengan kematian. Diagnosis yang cepat dan pengobatan yang akurat, akan memberikan hasil yang baik.

Patofisiologi

Manusia adalah satu-satunya reservoir Neisseria Meningitidis, dan penularan adalah melalui droplet atau sekret nasopharynx.Setelah kuman dapat menempel pada epithel nasopharynx, Neisseria Meningitidis melakukan kolonisasi disana.Meningococcus kemudian masuk kedalam sirkulasi darah, dan menyebar ke tempat-tempat seperti meningen, persendian atau terjadi deseminasi keseluruh tubuh. Ada 3 komponen Meningococcus yang mempengaruhi terjadinya gejala klinik, yaitu komponen kapsul polisakarida, komponen lipooligo sakarida (LOS) dan komponenimmunoglobulin A1 Protease. Faktor resiko terkena meningococcemia adalah usia bayi, penderita asplenic, penderita dengan defisiensi komplemen (C5, C6, C7 dan C8)

Didahului dengan gejala sakit tenggorok, batuk, nausea, vomiting dan sakit kepala, yang biasanya pada kasus meningococcemia yang berat, akan cepat memburuk, tampak sakit berat, ruam petekiae, disertai panas tinggi, menggigil, takikardi, takipnea dan hipotensi. Seringkali awalnya berupa ruam makulopapuler, baru kemudian berubah jadi petekiae. Delapan puluh persen penderita akan disusul dengan meningitis, dengan tanda iritasi meningeal, kejang dan diakhiri dengan koma. Ruam petekiae berukuran antara 1 – 2 mm, mulai muncul pada badan, kaki, juga dapat dijumpai di pinggang, pergelangan tangan. Ruam petekiae dapat menyatu, membentuk *hemorrhagic patches* dengan nekrosis di tengahnya. Penderita meningococcemia yang fulminan cepat memburuk dan segera muncul hipotensi dan gagal nafas.

Diagnosis definitif dilakukan dengan kultur darah, cairan cerebro spinal, cairan sendi atau cairan lesi kulit. Pada pemeriksaan darah tepi akan didapat PMN leukosit meningkat, dapat juga dijumpai trombocitopenia. Untuk cairan cerebro spinal dapat dilakukan pemeriksaan; pengecatan gram kumannya, deteksi

polisakarida dari capsul, PCR. Sedang untuk lesi kulit dapat dilakukan pengecatan gram, dengan harapan ditemukan bakteri gram negatip diplococci.

Sindroma Kawasaki

Sampai sekarang etiologi sindroma Kawasaki masih misteri, meskiupun diduga ada hubungan dengan infeksi.

Terjadi inflamasi pada banyak organ dan jaringan, terutama *medium size arteri*, seperti arteria coronaria. Pembuluh darah yang mengalami inflamasi, dapat mengalami kerusakan struktur integritasnya, sehingga dapat membentuk aneurysma. Organ yang terkena inflamasi adalah sistem cardivasculer (*myocarditis, pericarditis*, lebih jarang *endocarditis*), sistem respiratori (bronkhitis, pneumonia interstitialis), sistem digestive (stomatitis, sialoduct adenitis, enteritis, hepatitis, cholangitis, pancreatitis), sistem urogenital (focal interstitial nefritis, cystitis, prostatitis), sistem syaraf (aseptic meningitis, neuritis), sistem hematopoietik (lymphadenitis, splenitis).

Secara umum sindroma Kawasaki ditandai oleh panas lebih dari 5 hari, disertai 4 dari lima kumpulan gejala berikut

1. Injection conjunctiva bulbi yang non purulent
2. Perubahan mukosa mulut meliputi, bibir pecah-pecah dan berwarna merah, mulut yang berwarna kemerahan, lidah strawberi
3. Perubahan pada telapak tangan dan kaki, meliputi; kemerahan, pembengkakan, desquamasi pada ujung-ujung nya, yang biasanya terjadi pada stadium subakut (lebih dari 10 hari sakit)
4. Ruam erythematous yang *polymorph* dan tidak vesikular seperti; *maculopapular, erythema multiforme, scarlatiniform*.
5. Lymphadenopathy cervicalis, dengan diameter> 1.5 cm.

Panas mendadak , tinggi, dapat sampai 40° C. Lama panas 1-2 minggu, apabila tidak diobati dapat sampai 3-5 minggu. Dengan pemberian IVIG atau Aspirin, terjadi penurunan secara dramatik dalam 24-48 jam.

Biasanya dapat dilihat pada conjunctiva bulbi, sangat jarang pada conjunctiva palpebra. Dijumpai pada minggu pertama sakit, tanpa disertai eksudat, tak didapatkan edema dan ulcerasi pada conjunctiva dan cornea.Ini yang membedakan sindroma Kawasaki dari sindroma Steven Johnson. Didapatkan bibir yang berwarna merah, kering, pecah-pecah, mengelupas dan berdarah .Mukosa mulut dan pharyng juga berwarna merah, disertai lidah strawberi.

Telapak tangan dan kaki berwarna merah (erythema), dapat disertai edema. Pada periode subakut, yaitu hari ke 10-20 sakit, terjadilah desquamasi, yang dimulai dari ujung jari tangan dan disusul ujung jari kaki. Dapat terjadi desquamasi yang ekstensif pada seluruh telapak tangan dan kaki. Perlu diketahui bahwa terjadinya desquamasi adalah pada periode sub akut, yang apabila kita merencanakan pemberian terapi IVIG dapat dikatakan sudah terlambat. Seyogyanya diagnosis dibuat pada periode akut (10 hari pertama sakit), dan IVIG dapat diberikan pada 10 hari pertama sakit, bahkan kalau diberikan pada 7 hari pertama sakit dampaknya lebih baik.

Jenis ruam pada sindroma Kawasaki adalah *erythematous non vesikuler*, dan polymorph. Ruam makulopapuler dimulai dari badan dan ektremitas, menyerupai ruam morbilli.Hanya distribusi dan penyebaran ruam yang membedakan.Kadang dijumpai ruam erythematous yang multiform.Dapat juga ditemukan ruam erythema dan disertai desquamasi pada daerah groin.Keadaan ini dijumpai pada periode akut, mendahului desquamasi dari telapak tangan dan kaki. Lymphadenitis cervicalis didapatkan pada 50-90 % kasus sindroma Kawasaki unilateral disertai indurasi, yang kadang dapat berakibat torsi kolis. Yang terjadi pada lymphnode adalah proses inflamasi nonpurulen akan tetapi erythematous.

Ada gejala-gejala lain yang dapat dijumpai pada sindroma Kawasaki, yaitu:

Sistem kardiovaskuler : aneurysma arteri coronaria, myocarditis, perikarditis, jarang endokarditis dan aneurysma arteri sistemik

Gejala pada susunan saraf : gelisah pada bayi, aseptic meningitis, lebih jarang facial palcy

Gejala pada sistem gastrointestinal: diare, nyeri perut, hepatitis, hydrops gallbladder, jarang adalah pancreatitis dan obstructive jaundice

Gejala pada sistem genito urinaria urethritis, pyuria atau hydrocele

Gejala pada sistem musculoskeletal berupa arthritis dan arthralgia

Gejala pada sistem respiratorius pada radiologi ditemukan pneumonia interstitialis, walau klinik tidak ada gejala dengan gejala lain berupa uveitis anterior

Tidak semua sindroma Kawasaki mempunyai gejala panas > 5 hari disertai 4 dari 5 gejala yang ditetapkan, sehingga dalam praktek klinik menimbulkan dilema untuk membuat diagnosis. Keadaan ini lebih sering dijumpai pada bayi yang mengalami sindroma Kawasaki. Dikenal tiga phase pada sindroma Kawasaki, yaitu:

Phase akut, yang berlangsung selama 1-2 minggu, ditandai dengan panas, conjunctival injection, perubahan mukosa mulut, kemerahan dan edem tlapak tangan dan kaki, ruam, adenopathy cervical, aseptic meningitis, diare, myocarditis, efusi pericard, dapat dijumpai adanya arteritis coronaria dan bukan aneurysma, saat dilkukan echocardigraphy.

Phase subakut, ditandai dengan hilangnya febris, ruam dan lymphadenitis cervicalis, yang kira-kira terjadi 1-2 minggu sejak timbulnya panas, dan berlangsung selama 4 minggu. sedangkan gejala irritable, anoreksia, conjunctival injection dan perubahan pada mukosa mulut masih dijumpai. Ditemukan gejala baru berupa pengelupasan kulit dari ujung-ujung jari tangan dan kaki serta thrombositosis pada pemeriksaan laboratorium. Aneurysma arteri coronaria dapat dijumpai pada phase ini, bahkan terjadinya kematian mendadak pernah dilaporkan.

Phase konvalescence akan menyusul, dan ditandai dengan menghilangnya semua gejala serta hilangnya tanda keradangan pada pemeriksaan laboratorium, baik laju endap darah maupun CRP. Phase ini biasanya terjadi 6-8 minggu sejak timbulnya panas.

Penderita-penderita sindroma Kawasaki yang tidak diobati, 20 % akan mengalami komplikasi pada arteria coronaria, berupa dilatasi secara difus atau aneurysma. Terjadinya komplikasi ini dilaporkan paling cepat 10 hari sejak timbulnya panas, dan puncaknya pada 4 minggu sejak panas timbul.Penyebab kematian penderita sindroma Kawasaki berhubungan dengan komplikasi pada organ jantung ini. Infark myocard akibat terjadinya thrombus pada arteria coronaria menjadi penyebab pertama kematian, kemudian disusul pecahnya aneurysma arteria coronaria, dan berikut adalah arythmia jantung sebagai akibat myokarditis, terakhir disebabkan intractable congestive heart failure. Myokarditis terjadi pada 50 % anak yang menderita sindroma Kawasaki, Sedangkan perikarditis yang disertai efusi perikard terjadi pada 25 % kasus. Hanya 1 % penderita mengalami komplikasi berupa gangguan pada katub jantung. Dilaporkan juga bahwa 2 % penderita dapat mengalami aneurysma pada ateri yang lain seperti renal, paraovarial, paratesticular, mesenteric, pancreatic, splenic, hepatic dan axillary. Dilaporkan juga ada kasus bayi umur 7 bulan yang mengalami severe peripheral ischaemia, dengan manifestasi klinis gangrene. Diduga penyebabnya adalah arteritis / sumbatan thrombus / spasme pada pembuluh darah kecil.

Sindroma Kawasaki wajib dipikirkan sebagai salah satu diagnosis banding pada penderita bayi maupun anak yang mengalami panas dan salah satu saja dari 5 kriteria diatas.Apabila gejalanya lengkap yaitu panas disertai 4 dari 5 gejala diatas maka diagnosis sudah dapat ditetapkan.

Hasil laboratorium pada sindroma Kawasaki tidak spesifik.Leukosit biasanya meningkat, tapi dapat juga normal, dengan didominasi neutrophyl dan sel muda.Anaemia sering dijumpai, dan severitas anaemia berhubungan dengan severitas komplikasi arteria coronaria.Apabila dijumpai Thrombositopenia pada phase akut, dapat sebagai petanda resiko terjadinya komplikasi pada arteria coronaria. Sedangkan Thrombositosis (800.000 – 1.200.000) sering dijumpai pada phase subakut, dan bukan merupakan alat bantu diagnosis pada stadium dini. Peningkatan laju endap darah dan CRP seprti proses infeksi / inflamasi yang lain juga didapatkan, dan berlangsung beberapa minggu.Transaminase sedikit meningkat, sedangkan bilirubin biasanya normal. Sedangkan albumin yang rendah dapat menjadi petanda komplikasi pada arteria coronaria.

Segera diagnosis dibuat, secepatnya diberikan pengobatan IVIG dan aspirin. Apabila regimen ini diberikan pada 10 hari pertama sakit, akan menurunkan angka kejadian komplikasi pada arteria koronaria. Penderita sindroma Kawasaki membutuhkan follow up klinis jangka panjang.

RUJUKAN PUSTAKA

1. Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long term oral ganciclovir. Eur J Pediatr 2010; 169:1061.
2. Anderson WE. Varicella Zoster Virus. Diunduh dari http://www emedicine. medscape .com /article/231927-overview. Diakses pada 2 Agustus 2011.
3. Annunziato PW Herpes Simplex. Dalam : Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, Penyunting. Krugman'S Infectious Diseases of Children, Edisi 11, Mosby, Halaman 259 – 76
4. Annunziato PW,Herpes simplex virus infections, dalam Gershon DA, Hotez PJ, Katz SL. Infectious disease of children . 11th ed, Philadelphia, Mosby,2009 hal 259.
5. Chen SS. Measles, Diunduh dari http://www emedicine.medscape.com/article /966220-overview. Diakses pada 3 Agustus 2011
6. Ely JW, Stone MS. The generalized Rash : Part I. Diagnosis Aproach. Am Fam Physician. 2010; 81(6):726 - 34
7. Ely JW, Stone MS. The generalized Rash : Part II. Diagnosis Aproach. Am Fam Physician. 2010; 81(6):735 – 39.

8. EzikeE, Pediatric Rubella Diunduh dari http://www emedicine.medscape.com/article/ 968523 - overview. Diakses pada 3 Agustus 2011

9. Feigin RD, Cherry JD, Demmler –Harrison GJ, Kaplan SL. *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 6thed Philadelphia, Saunders, 2009.

10. Flint HJ, O'Toole Walker AW special issue : the human intestinal mocrobiota microbiology 2010, 156, 3203

11. Gershon AA, La Russa P, Varicella-zoster infection dalam Gershon DA, Hotez PJ, Katz SL. *Infectious disease of children* . 11th ed, Philadelphia, Mosby,2009 hal 785.

12. Gershon AA, Russa DL. Varicella Zoster Virus-Infection. Dalam : Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, Penyunting. Krugman'S Infectious Diseases of Children, Edisi 11, Mosby, Halaman 785 – 816

13. Gershon AA. Rubella / German Measles. Dalam : Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, Penyunting. Krugman'S Infectious Diseases of Children, Edisi 11, Mosby, Halaman 531 - 43-

14. Gershon DA, Hotez PJ, Katz SL. *Infectious disease of children* . 11th ed, Philadelphia, Mosby,2009.

15. Ivan Ivanov, Narcis Kaleva Viral load in the management of congenital cytomegalovirus infection. Acta Pediatrica 2010; 99:1444.

16. Javed MH. Meningococcemia. Diunduh dari http://www emedicine.medscape.com/ article /221473-overview. Diakses pada 3 Agustus 2011.

17. JE, Dolin R. *Principle and practice of infectious diseases*. 7ed, Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2010, hal 2353.

18. June L. Round and Sarkis K. Mazmanian The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. Nature Reviews. Immunology 2009, 9; 313.

19. Katz SL. Measles Dalam : Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, Penyunting. Krugman'S Infectious Diseases of Children, Edisi 11, Mosby, Halaman 353 – 71

20. Kaye KM, HHV-8. Dalam Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principle and practice of infectious diseases.* 7ed, Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2010, hal 2017.

21. Khoo BP, Giam YC. Drug Eruptions in children: Review of 111 Cases Seen in a Tertiary Skin Referral Centre. Singapore Med J 2000;4(11):525 – 29

22. Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ et a.l Effect of ganciclovir theraphy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized, controlled trial. J Pediatr 2003; 143:16.

23. Krugman S. Diagnosis of Acute Exanthematous Diseases Dalam : Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, Penyuntng. Krugman'S Infectious Diseases of Children, Edisi 11, Mosby, Halaman 925 - 32

24. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principle and practice of infectious diseases*. 7ed, Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2010.

25. McKinnon HD, Howard T. Evaluating The Febrile Patients With a Rash. Am Fam Physician 2000; 62:804 – 16

26. Michael H. Hsieh, MD, PhD,a and James Versalovic, MD, PhD The Human Microbiome and Probiotics: Implications for Pediatrics Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, November/December 2008 309

27. Michaels M, Greenberg DB, Sabo DL, Wlad ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with gancyclovir. Pediatr Infect Dis 2003; 22:504.

28. Mlam G, Engman ML Congenital cytomegalovirus infections Science Direct seminar in Fetal and neonatal medicine 2007;12:154.

29. Modlin JF , Coxsackievirus, echovirus, rhinovirus and poliovirus dalam Mandell GL, Bennet

30. Nassetta L, Kimberllin D, Whitley R, Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for the future therapeutic strategies. J Antimicrobial Chemotherapy 2009, 63; 862.

31. Nervi SJ. Hand-Foot-And-Mouth Disease, Diunduh dari http://www emedicine. medscape.com /article/218402-overview. Diakses pada 2 Agustus 2011

32. Peterson J, Garges S, the NIH Human Microbiome project. Genome res, 2009; 19: 2317

33. PJ Sansonetti. To be or not to be a pathogen: that is the mucosally relevant question 2011: 4;1 diunduh dari www.nature.com/mi.

34. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*, 4th ed, Phialdelphia, Saunders, 2004

35. Prince AS.Staphylococcal infection dalam Gershon DA, Hotez PJ, Katz SL. *Infectious disease of children* . 11th ed, Philadelphia, Mosby,2009., hal 627.

36. Rowley AH. Kawasaki Syndrome. Dalam : Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, Penyunting. Krugman'S Infectious Diseases of Children, Edisi 11, Mosby, Halaman 323 – 35

37. Salvagio MR Herpes Simplex, Diunduh dari http://www emedicine.medscape. comarticle /218580-overview. Diakses pada 2 Agustus 2011

38. Shleiss MR. The role of the placenta in the pathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: is the benefit cytomegalovirus immune globulin for the newborn mediated through improved placeta health and function? Clin Infect Dis 2006;43:1001.

39. Todd JK .Streptococcal infections dalam Gershon DA, Hotez PJ, Katz SL. *Infectious disease of children* . 11th ed, Philadelphia, Mosby,2009 hal 641.

40. Waitley RJ, Varicella zoter virus infection dalam Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principle and practice of infectious diseases. 7ed, Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2010, hal 1963

41. Waller DG. Allergy, pseudo-allergy and non allergy. Editors review.Br J Clin Pharmacol 2011;71(5):637-38

42. Widodo Darmownadowo, dkk. Demam dan ruam pada anak. PKB Ilmu Kesehatan Anak, 2011

43. Yue J, Dong BR, Yang M, Chen X, Wu T, Liu GJ. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infection The Cochrane Library 2010, Issue 10 http://www.thecochranelibrary.com

44. Zabawaski EJ Scarlet Fever, Diunduh dari http://www emedicine.medscape.com /article/1053253-overview. Diakses pada 1 Agustus 2011