

DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA ENSEFALITIS HERPES SIMPLEKS

Tri Yuliantini, IGN Made Suwarba, Komang Kari, Dewi Sutriani Mahalini
*Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana /
 Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar*

ABSTRAK

Infeksi Herpes simpleks pada susunan saraf pusat (SSP) merupakan infeksi SSP yang paling berat dan sering berakibat fatal. Angka kejadiannya diperkirakan 1 kasus per 250 000 sampai 500 000 orang per tahun, sepertiganya terjadi pada anak-anak. Gejala dan tanda klinis pada fase awal sangat tidak khas. Pemberian terapi yang terlambat membawa dampak terjadinya kecacatan permanen. Deteksi virus Herpes simpleks (VHS) di dalam cairan serebrospinal dengan *polymerase chain reaction* merupakan modalitas pilihan untuk diagnosis ensefalitis herpes simpleks (EHS). Asiklovir intravena merupakan obat pilihan pertama. Pengobatan segera diberikan kepada pasien yang dicurigai menderita EHS, kemudian pengobatan dapat dilanjutkan atau dihentikan sesuai konfirmasi laboratorium atau hasil biopsi otak. Pasien yang tidak diberikan antivirus atau pengobatannya terlambat angka kematiannya cukup tinggi. [MEDICINA 2013;44:168-173]

Kata kunci: *ensefalitis Herpes simpleks*

HERPES SIMPLEX ENCEPHALITIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Tri Yuliantini, IGN Made Suwarba, Komang Kari, Dewi Sutriani Mahalini
*Departement of Child Health,
 Udayana University Medical School / Sanglah Hospital Denpasar*

ABSTRACT

Herpes simplex encephalitis (HSE) is regarded as the most common cause of sporadic fatal encephalitis. The incidence of HSE is 1 case per 250 000 to 500 000 persons per year, with one third of cases occurring in children. Neurologic findings were generally nonspecific. Detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid by molecular amplification methods, such as the polymerase chain reaction, has greatly facilitated diagnostic testing and has essentially eliminated the need for brain biopsy. Therefore, early diagnosis and treatment with acyclovir are critical for preventing death and minimizing long-term disability. [MEDICINA 2013;44:168-173]

Keywords: *Herpes simplex encephalitis*

PENDAHULUAN

Infeksi Herpes simpleks pada susunan saraf pusat (SSP) merupakan infeksi SSP yang paling berat dan sering berakibat fatal. Biasanya merupakan penyebab dari ensefalitis fokal akut sporadik nonepidemik.¹ Angka kejadiannya diperkirakan 1 kasus per 250 000 sampai 500 000 orang per tahun, sepertiganya terjadi pada anak-anak.^{2,3} Insiden ensefalitis herpes simpleks (EHS) dari keseluruhan kasus ensefalitis pada anak adalah sebesar 5%.^{4,5} Gejala dan tanda klinis pada fase awal sangat

tidak khas. Pemberian terapi yang terlambat membawa dampak terjadinya kecacatan permanen.⁶

Terdapat dua tipe Virus herpes simpleks (VHS) yang patogen pada manusia. Virus herpes simpleks tipe 1 dihubungkan dengan infeksi pada orofasial dan merupakan penyebab EHS terutama pada anak dan dewasa, sedangkan VHS tipe 2 dihubungkan dengan infeksi genital juga merupakan penyebab EHS pada masa neonatus.⁷

Perkembangan pesat di bidang teknologi laboratorium dan pencitraan di bidang neurologi telah memudahkan diagnosis EHS. Deteksi VHS di dalam

cairan serebrospinal (CSS) dengan *polymerase chain reaction* (PCR) merupakan modalitas pilihan untuk diagnosis EHS.⁵

Pasien yang tidak diberikan antivirus atau pengobatannya terlambat, angka kematiannya cukup tinggi.¹ Untuk memperoleh hasil yang memuaskan pengobatan harus dini, dan inilah yang merupakan masalah, karena untuk membuat diagnosis pasti perlu waktu dan fasilitas yang cukup. Diagnosis dini adalah saat yang menentukan, karena penyakit ini merupakan infeksi virus pada SSP yang dapat diobati dengan obat antivirus.^{1,5}

STRUKTUR VIRUS

Virus herpes simpleks tipe 1 dan 2 merupakan bagian dari famili virus yang dapat menyebabkan herpes pada manusia. Virus ini berukuran besar, berkapsul, dengan selaput nukleus *icosahedral*, mengandung 162 kapsomer dengan inti asam deoksiribonukleat (DNA). Genom virus terdiri atas dua komponen untuk berikatan yaitu komponen L (panjang) dan S (pendek). Masing-masing komponen dapat berikatan satu sama lain membentuk empat isomer. Setiap VHS mengandung salah satu dari keempat isomer tersebut dan masing-masing isomer tersebut memiliki virulensi yang sama terhadap sel penjamu.

Asam deoksiribonukleat VHS tipe 1 dan 2 umumnya kolinear dan genom kedua virus ini adalah homolog, sehingga dapat terjadi reaksi silang antara glikoprotein VHS tipe 1 dan 2, meskipun masing-masing virus memiliki antigen tersendiri. Glikoprotein-glikoprotein pada permukaan VHS sebagai perantara melekatnya VHS dan penetrasinya ke dalam sel penjamu sehingga menstimulasi respon imun. Sebelas glikoprotein telah diidentifikasi (gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL, and gM), dan diduga gN sebagai yang ke-duabelas. Spesifisitas antigen virus yang ditentukan oleh gG yang menentukan perbedaan respon antibodi terhadap infeksi VHS tipe 1 dan 2.⁸

PATOGENESIS DAN PATOLOGI

Transmisi primer VHS melalui paparan pada membran mukosa, lesi kulit, ataupun sekresi mukosa dari penderita VHS aktif. Virus herpes simpleks tipe 1 ditransfer melalui jalan napas dan ludah. Infeksi primer biasanya terjadi pada anak-anak dan remaja, umumnya subklinis, dapat tidak terdeteksi, atau berupa stomatitis, faringitis vesikuler, penyakit saluran napas, disertai

demam, nafsu makan menurun, *drooling*, dan lesi pada wajah dan mulut. Virus herpes simpleks tipe 2 didapat dari kontak seksual menyebabkan lesi di daerah genital pada dewasa muda. Tetapi, bagaimanapun kedua tipe virus tersebut dapat menyebabkan penyakit dibagian tubuh manapun.^{1,4,8}

Inkubasi pada infeksi primer umumnya 4 hari namun dapat berkisar 2-12 hari, diikuti dengan periode pembawa virus aktif yang berselang satu hingga beberapa minggu. Umumnya penderita infeksi primer adalah asimtomatik, sehingga virus dapat ditransmisikan selama periode inkubasi walaupun tidak terdapat lesi kulit yang aktif.

Virus herpes simpleks bersifat laten pada ganglion sensorik sistem saraf autonom setelah paparan infeksi primer. Virus kemudian bereplikasi dan menghindari deteksi sistem pertahanan tubuh di dalam ganglion otonom. Virus herpes simpleks tipe 1 umumnya menetap di dalam ganglion trigeminal mengingat target utama virus tersebut di sekitar regio oral, sedangkan VHS tipe 2 menetap pada ganglion sakral setelah infeksi pada regio genital.⁹ Infeksi laten VHS tipe 1 pada ganglion trigeminalis 18% terjadi pada usia neonatus hingga 20 tahun.¹⁰ Mekanisme kemampuan VHS untuk dorman dalam ganglion saraf telah banyak diteliti namun belum sepenuhnya dipahami.⁸ Infeksi sekunder akibat reaktivasi virus yang dorman di dalam ganglion dorsalis, umumnya didahului pencetus seperti misalnya stres, menstruasi, paparan sinar matahari, maupun kelelahan. Virus herpes simpleks tipe 1 yang persisten dalam ganglion trigeminal dan VHS tipe 2 dalam ganglion sakralis dapat menyebabkan kekambuhan infeksi mukosa ataupun pada kulit dengan penyebaran aksonal. Ensefalitis herpes simpleks dapat disebabkan oleh infeksi primer

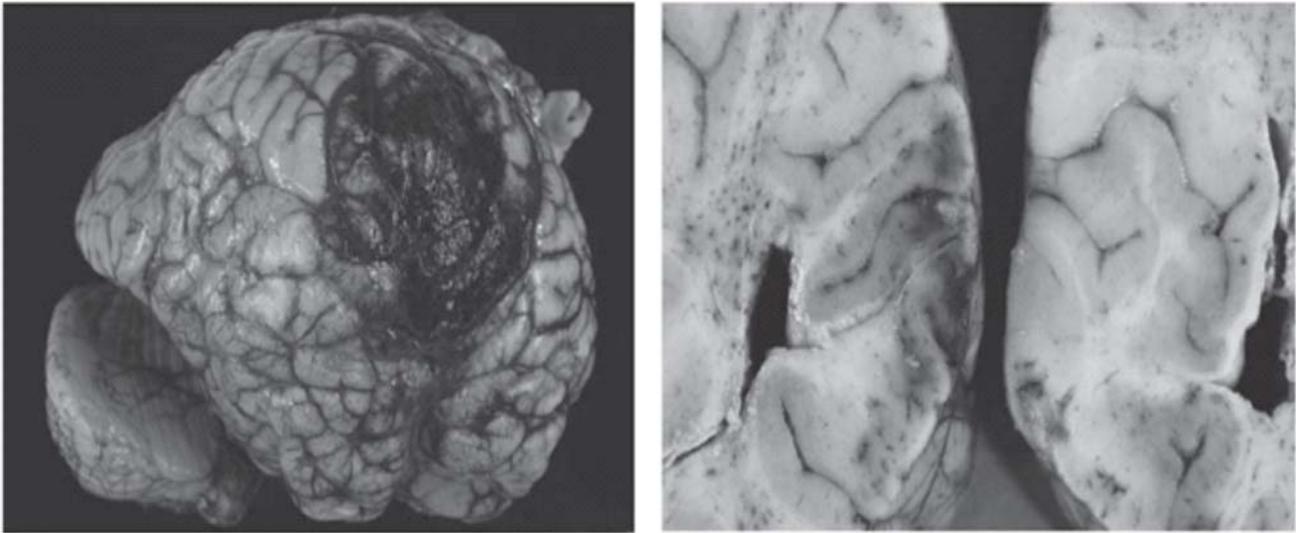
maupun sekunder, penelitian serologis mendapatkan bahwa kira-kira 25% dari kasus EHS terjadi sebagai akibat infeksi primer.^{1,9}

Selama infeksi VHS, virion masuk ke sepanjang akson mencapai nukleus neuron sensoris. Virulensi VHS ke dalam sel-sel neuron berhubungan dengan afinitas VHS yang mampu masuk dan berkembang biak di dalam jaringan saraf, sehingga bisa menyebabkan kelainan saraf dengan sekuele neurologis berat. Bagian genom dari VHS yang memungkinkan virulensi virus ke dalam jaringan saraf telah dipetakan ke dalam gen timidin kinase yang terletak di ujung komponen L. Gen α_1 34.5 di dalam SSP diperlukan untuk replikasi di dalam SSP dan mencegah apoptosis dari sel-sel neuron yang terinfeksi. Timidin kinase pada VHS menyebabkan menurunnya gen α_1 34.5 di dalam SSP, sehingga terjadi nekrosis pada SSP.⁸

Virus dapat mencapai otak melalui cabang saraf trigeminal ke basal meningen,¹ menyebabkan karakteristik lesi yang ditimbulkan oleh VHS tipe 1 pada otak terlokalisasi di daerah frontoinferior dan mediotemporal. Kadangkala virus juga dapat merusak daerah batang otak sehingga menimbulkan ensefalitis nekrotik, dengan daerah nekrosis yang umumnya asimetris (**Gambar 1**). Secara mikroskopis terdapat infiltrasi limfosit ke perivaskular dan terdapat nodul-nodul mikroglia. Pada infeksi akut yang berat, mungkin terdapat granulosit, nekrosis, perdarahan mikro dan makrofag. Inklusi intranuklear eosinofil *Cowdry* tipe A terlihat pada neuron, oligodendrosit, dan astrosit.¹¹

MANIFESTASI KLINIS

Fase prodromal yang ditandai dengan demam dan nyeri kepala terjadi dalam 2-3 hari pertama, diikuti oleh perubahan perilaku, kejang, hemiplegia, gangguan bicara, amnesia, stupor, hingga



Gambar 1. Nekrosis pada daerah frontoinferior dan mediotemporal.¹¹

koma.^{5,12} Delapan puluh persen anak menderita gangguan neurologis fokal (hemiparesis, defisit nervus kranialis, kehilangan lapangan pandang, afasia, dan kejang fokal), dan 20% lainnya menderita gangguan perilaku kejang umum tanpa bukti klinis adanya defisit neurologis fokal. Pada keduanya bisa didapatkan kelainan pada pencitraan maupun elektroensefalografi (EEG).⁶ Kadang-kadang manifestasi klinis menyerupai meningitis aseptik tanpa manifestasi ensefalitis yang jelas.^{1,7}

Usia, derajat kesadaran, dan kecepatan memulai pengobatan mempengaruhi prognosis penderita.¹³ *Glasgow coma score (GCS)* < 6, usia > 30 tahun, dan keterlambatan pengobatan dengan asiklovir yang lebih dari 4 hari memberikan prognosis buruk.^{1,3,4,13} Jelaslah bahwa manifestasi klinis sangat tidak spesifik, terutama pada anak, dan diagnosis EHS sangat memerlukan kecurigaan klinis yang kuat. Secara praktis kita harus memikirkan kemungkinan EHS bila menjumpai seorang anak dengan demam, kejang terutama kejang fokal, dan gejala neurologis fokal lain seperti hemiparesis atau afasia dengan penurunan kesadaran yang progresif.^{1,4}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Analisis CSS secara khas menunjukkan pleositosis mononuklear dengan peningkatan ringan kadar protein sedangkan kadar glukosa normal atau menurun sedikit. Pada fase awal penyakit, kadang-kadang jumlah sel mungkin normal, walaupun pada pemeriksaan serial selalu dijumpai peningkatan jumlah sel dan protein. Apabila terdapat proses perdarahan dalam parenkim otak, jumlah eritrosit selalu meningkat dan peningkatan tersebut menetap pada semua tabung pemeriksaan.⁴ Studi pada penderita EHS didapatkan 94% dengan pleositosis pada analisis CSS, 19% terdapat sel darah merah 50-100 x 10⁶ per liter, dan peningkatan protein CSS pada 50% penderita.⁵

Titer antibodi terhadap VHS dapat diperiksa dalam serum dan cairan serebrospinal. Titer antibodi dalam serum tergantung apakah infeksi merupakan infeksi primer atau rekuren. Pada infeksi primer, antibodi dalam serum menjadi positif setelah satu sampai beberapa minggu, sedangkan pada infeksi rekuren kita dapat menemukan peningkatan titer antibodi dalam 2 pemeriksaan, fase akut dan rekonvalesen. Kenaikan titer 4 kali lipat pada fase rekonvalesen merupakan

tanda bahwa infeksi VHS sedang aktif. Harus diingat bahwa peningkatan kadar antibodi serum belum membuktikan bahwa ensefalitis disebabkan oleh VHS. Sayang sekali kemunculan antibodi dalam cairan serebrospinal sering terlambat, dan baru dapat dideteksi pada hari 10-12 setelah permulaan sakit.^{1,5}

Karakteristik EEG yang umum pada penderita EHS ialah adanya gambaran *periodic lateralizing epileptiform discharge (PLEDs)* atau perlambatan fokal di daerah temporal atau frontotemporal, yaitu gelombang tajam kompleks fokal atau unilateral dengan amplitudo besar yang berulang dengan interval 1-3 detik (**Gambar 2**). Pola tersebut biasanya tampak 2-15 hari setelah awitan penyakit. Dengan berkembangnya penyakit, dan adanya keterlibatan hemisfer otak yang lain, kompleks-kompleks periodik tersebut dapat menghilang pada hemisfer otak yang terkena sebelumnya dan muncul pada hemisfer otak yang baru terkena. Bila kedua hemisfer otak terlibat, kompleks-kompleks periodik tersebut bisa tampak pada kedua hemisfer otak; dimana kompleks tersebut dapat muncul secara bersamaan ataupun tersendiri pada kedua sisi hemisfer otak.¹⁴ elektroensefalografi

dikatakan cukup sensitif untuk mendeteksi pola abnormal pada EHS tetapi tidak spesifik. Fokus PLEDs di regio temporal didapatkan pada delapan puluh persen pasien EHS,⁴ sensitivitas EEG kira-kira 84%, tetapi spesifisitasnya hanya 32,5%.¹

Computed tomography (CT) scan kepala dapat menunjukkan perubahan pada lobus temporalis dan frontalis tetapi kurang sensitif dibanding dengan *magnetic resonance imaging* (MRI). Pada sepertiga penderita EHS dijumpai CT Scan kepala normal.⁶ *Magnetic resonance imaging* merupakan pemeriksaan yang dipilih, mampu menunjukkan perubahan patologis yang biasanya bilateral,

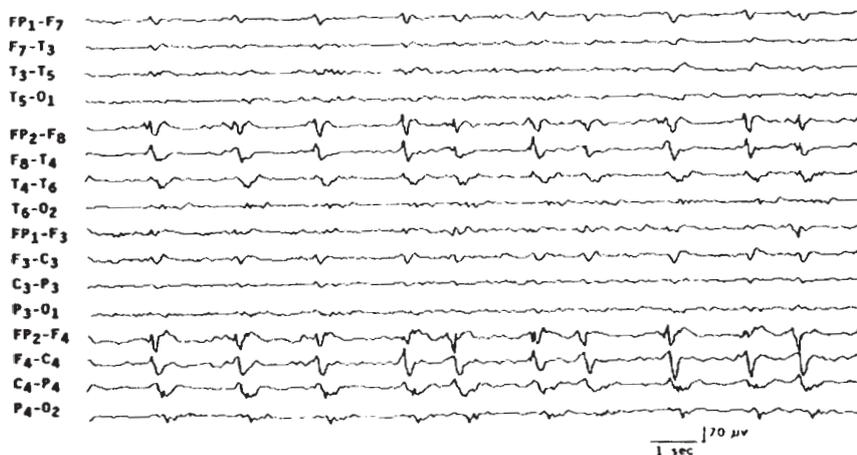
pada bagian medial lobus temporalis dan bagian inferior lobus frontalis. Adanya lesi pada lobus temporalis merupakan hal bermakna dalam dugaan EHS.⁶ Gambaran T2-weighted pada MRI dapat menunjukkan inflamasi unilateral maupun bilateral pada lobus temporalis (**Gambar 3**).^{4,10}

Deteksi DNA VHS di dalam cairan serebrospinal dengan metode amplifikasi, misalnya dengan PCR, sangat membantu diagnostik dan mengurangi kebutuhan untuk biopsi otak.¹⁵ Deteksi DNA VHS di dalam CSS dengan metode PCR merupakan baku emas untuk diagnosis EHS. Asam deoksiribonukleat VHS di dalam CSS dapat ditemukan

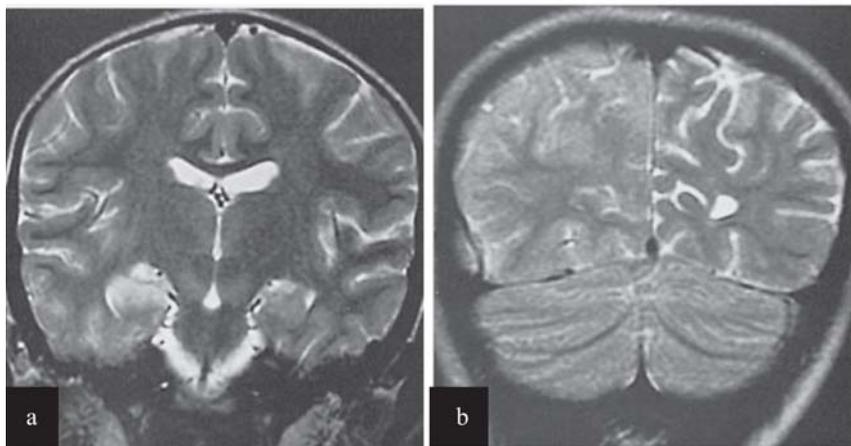
positif 24 jam setelah munculnya gejala klinis hingga satu minggu setelah dimulainya terapi. Nilai diagnostik dari deteksi DNA VHS dikatakan menyerupai biopsi lobus temporalis.⁴ Analisis PCR CSS bersifat sensitif dan spesifik untuk menegakkan diagnosis EHS dengan sensitivitas 94% dan spesifisitas 98%, walaupun sudah mendapat terapi antivirus.^{4,5}

Hasil pemeriksaan PCR yang negatif pada CSS tidak menyingkirkan adanya EHS. Nilai negatif palsu pada pemeriksaan PCR dapat terjadi bila pemeriksaan dilakukan terlalu dini atau terlalu lambat, kegagalan PCR dalam mendeteksi VHS terjadi pada 24-48 jam pertama.⁵ Hasil negatif palsu dapat juga disebabkan oleh transpor bahan yang salah, volume CSS yang sedikit, atau adanya hemoglobin maupun inhibitor lain dalam CSS. Bila klinis dan pemeriksaan lain sangat mendukung diagnosis EHS, pemberian asiklovir hendaknya diteruskan, serta diindikasikan untuk pungsi lumbal dan pemeriksaan PCR ulangan 1-3 hari setelah pemberian terapi atau pemeriksaan biopsi otak.^{4,15}

Biopsi lobus temporalis merupakan pemeriksaan definitif untuk menegakkan diagnosis EHS, namun saat ini jarang digunakan dan tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan rutin pada EHS. Pemeriksaan ini berperan terbatas hanya pada kasus-kasus yang sangat meragukan.⁴ Biakan CSS terbatas untuk diagnosis EHS karena VHS jarang didapatkan pada biakan CSS penderita EHS. Studi dari 22.394 biakan virus dalam sampel CSS, virus-virus yang umumnya ditemukan hanya 5,7% dari keseluruhan spesimen, mayoritas enterovirus (98,4%) dan VHS (1,3%).¹⁶ Karena virus dapat dideteksi lebih cepat dengan pemeriksaan PCR, pemeriksaan kultur virus saat ini tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan rutin pada EHS.⁴



Gambar 2. EEG pada penderita EHS yang menunjukkan gelombang epileptogenik periodik pada regio temporal kanan yang berulang setiap 1-2 detik.¹⁵



Gambar 2. MRI pada penderita EHS, gambaran T2-weighted irisan coronal menunjukkan peningkatan intensitas sinyal pada hippocampus kanan dan regio temporal inferior (a) dan pada regio parieto-oksipital kanan (b).¹⁰

DIAGNOSIS

Diagnosis dini EHS adalah sangat penting, mengingat terapinya telah tersedia.² Berbagai pendekatan diperlukan dalam diagnosis EHS mengingat manifestasi klinis yang sangat tidak spesifik. Pada penderita dengan ensefalitis akut, penting dibedakan defisit neurologis yang terjadi apakah fokal atau general, bila terdapat kejang terutama kejang fokal dan gejala neurologis fokal yang lain, sering disebabkan oleh VHS.⁵

Analisis CSS secara khas menunjukkan pleositosis mononuklear dengan peningkatan ringan kadar protein, sedangkan kadar glukosa normal atau menurun sedikit. Pada fase awal penyakit, kadang-kadang jumlah sel mungkin normal, walaupun pada pemeriksaan serial selalu dijumpai peningkatan jumlah sel dan protein.⁴ Kadar glukosa dalam CSS umumnya normal, namun pada 7% kasus kadarnya kurang dari setengah kadar gula dalam darah. Pada 3-5% penderita bisa didapatkan hasil analisa CSS yang normal.^{2,7}

Adanya gambaran *PLEDs* atau perlambatan fokal di daerah temporal atau frontotemporal pada EEG mendukung adanya EHS. *Magnetic resonance imaging* terbukti lebih sensitif mendeteksi adanya EHS lebih awal, dimana didapatkan gambaran peningkatan intensitas sinyal pada korteks dan substansia alba pada lobus temporal dan lobus frontal. Identifikasi organisme dalam CSS dengan menggunakan PCR telah dapat menggantikan biopsi otak untuk diagnosis pasti dengan sensitivitas 94% dan spesifisitas 98%.^{4,5}

TATA LAKSANA

Pengobatan simtomatik dan suportif sama dengan pengobatan ensefalitis yang lain, termasuk pengobatan kejang, udem otak, peninggian tekanan intrakranial, hiperpireksia, gangguan respirasi, dan infeksi sekunder. Perbedaan

utama adalah pada EHS kita dapat memberikan antivirus yang spesifik.

Pengobatan dengan antivirus harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah terjadinya nekrosis hemoragik yang ireversibel yang biasanya terjadi 4 hari setelah awitan ensefalitis. Hal ini menimbulkan kesulitan besar karena pada fase awal tidak ada cara untuk membuktikan diagnosis. Patokan yang dianut sekarang adalah pengobatan segera diberikan kepada pasien yang dicurigai menderita EHS, kemudian pengobatan dapat dilanjutkan atau dihentikan sesuai konfirmasi laboratorium atau hasil biopsi otak.^{1,4}

Saat ini asiklovir intravena telah terbukti lebih baik dibandingkan vidarabin, dan merupakan obat pilihan pertama mengingat toksisitas vidarabin yang sangat tinggi dalam pemberian intravena.^{1,4,16} Asiklovir merupakan bahan antivirus yang secara selektif menghambat replikasi virus tanpa merusak sel normal dengan mengadakan kompetisi dengan *guanoside* untuk DNA polimerase virus. Asiklovir dikatakan mempunyai efek ikutan minimal. Obat ini diekskresi melalui ginjal dan dosis harus diturunkan pada penderita dengan disfungsi ginjal.⁶

Preparat asiklovir tersedia dalam 250 mg dan 500 mg, yang harus diencerkan dengan aquadest atau larutan garam fisiologis. Dosis asiklovir adalah 30 mg/kgBB/hari dibagi dalam 3 dosis selama 14-21 hari pada anak dan dewasa, serta 60 mg/kgBB/hari dibagi dalam 3 dosis selama 21 hari pada neonatus. Pemberiannya secara perlahan-lahan, diencerkan menjadi 100 ml larutan, diberikan selama 1 jam.^{1,4} Asiklovir diberikan selama 14-21 hari, kalau terbukti bukan EHS pengobatan dihentikan walaupun belum 14 hari. Pemeriksaan PCR ulangan dari spesimen CSS diindikasikan untuk penderita yang tidak memberikan respon

klinis seperti yang diharapkan setelah pengobatan dengan asiklovir selama 21 hari, jika hasilnya positif terapi antivirus harus diteruskan.⁴ Pemberian asiklovir selama 21 hari dibandingkan dengan pemberian asiklovir selama 14 hari terbukti lebih efektif menurunkan kejadian efek samping neurologis dan risiko rekurensi pada EHS.⁵

Gangguan pencernaan, nyeri kepala, ruam kulit, hematuria, dan nefropati dapat dijumpai sebagai efek samping, sehingga pemantauan pemeriksaan darah lengkap dan fungsi ginjal diperlukan pada pemberian asiklovir jangka panjang.¹⁷ Kristal yang dapat menginduksi terjadinya nefropati dapat terbentuk bila tidak dilakukan pengenceran yang cukup dalam pemberian asiklovir secara intravena. Karena pH yang ditimbulkan tinggi, pemberian intravena mengakibatkan flebitis dan inflamasi lokal jika terjadi ekstrasvasasi.⁶ Penggunaan kortikosteroid dalam terapi EHS masih diperdebatkan.⁴

PROGNOSIS

Prediktor-prediktor yang mempengaruhi prognosis diantaranya: usia, derajat kesadaran, dan kecepatan memulai pengobatan mempengaruhi prognosis penderita.¹³ *Glasgow coma scale* < 6 dan keterlambatan pengobatan dengan asiklovir yang lebih dari 4 hari memberi prognosis buruk.^{1,4,14}

Prognosis EHS yang tidak diobati sangat buruk dengan kematian 70-80% setelah 30 hari dan meningkat menjadi 90% dalam 6 bulan. Pengobatan dini dengan asiklovir akan menurunkan mortalitas menjadi 28%. Gejala sisa lebih sering ditemukan dan lebih berat pada kasus yang tidak diobati.¹ Enam belas penderita EHS yang seluruhnya diberikan terapi asiklovir dalam 3 hari pertama, diikuti selama 12 tahun

didapatkan 63% penderita dengan sekuele neurologis berupa; 44% kejang, 25% keterlambatan perkembangan, 13% hemiplegia; 37 % penderita tanpa kelainan, dan tidak ada yang meninggal.⁵ Lima persen penderita yang berhasil hidup akan mengalami kekambuhan, faktor-faktor yang diduga sebagai penyebab kekambuhan EHS setelah pemberian asiklovir diantaranya: *immune-mediated* setelah infeksi ensefalitis;⁴ kegagalan obat dalam eradikasi seluruh virus;⁶ dan pemberian asiklovir kurang dari 21 hari.^{4,5}

RINGKASAN

Infeksi *Herpes simplex* pada SSP merupakan infeksi SSP yang paling berat dan sering berakibat fatal. Angka kejadiannya diperkirakan 1 kasus per 250 000 sampai 500 000 orang per tahun, dimana sepertiganya terjadi pada anak-anak. Insiden EHS dari keseluruhan kasus ensefalitis pada anak adalah sebesar 5%. Gejala dan tanda klinis pada fase awal sangat tidak khas. Pemberian terapi yang terlambat membawa dampak terjadinya kecacatan permanen. Deteksi VHS di dalam CSS dengan PCR merupakan modalitas pilihan untuk diagnosis EHS. Asiklovir intravena merupakan obat pilihan pertama. Pengobatan segera diberikan kepada pasien yang dicurigai menderita EHS, kemudian pengobatan dapat dilanjutkan atau dihentikan sesuai konfirmasi laboratorium atau hasil biopsi otak. Pasien yang tidak diberikan antivirus atau pengobatannya terlambat angka kematiannya cukup tinggi. Prognosis EHS yang tidak diobati sangat buruk dengan kematian 70-80% setelah 30 hari dan meningkat menjadi 90% dalam 6 bulan. Pengobatan dini dengan asiklovir akan menurunkan mortalitas menjadi 28%. Faktor-faktor yang diduga sebagai penyebab kekambuhan EHS setelah pemberian asiklovir

diantaranya: *immune-mediated* setelah infeksi ensefalitis kegagalan obat dalam eradikasi seluruh virus; dan pemberian asiklovir kurang dari 21 hari. Pemberian asiklovir selama 21 hari terbukti lebih efektif menurunkan kejadian efek samping neurologis dan risiko rekurensi pada EHS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soetomenggolo TS. Ensefalitis herpes simpleks. Dalam: Soetomenggolo TS, Ismael S, penyunting. Buku ajar neurologi anak. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 1999. h. 375-80.
2. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:17-23.
3. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis. *Pediatrics in Review.* 1999;20:192-8.
4. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, dkk. The Management of encephalitis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *CID.* 2008;47:303-27.
5. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, Jones ELF, Tellier R, Wald RM, dkk. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics.* 2007;119:e399-e407.
6. Saharso D, Erny. Ensefalitis herpes simplex. *Prosiding dari Continuing Education Ilmu Kesehatan Anak XXXV Kapita Selekta Ilmu Kesehatan Anak IV "Hot topic in pediatrics";* 3-4 September 2005; Surabaya, Indonesia. Bagian ilmu kesehatan anak FK UNAIR RSU DR Soetomo Surabaya; 2005.
7. Fenichel GM. *Clinical pediatric neurology a signs &*

symptoms approach. Edisi ke-5. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. h.1-43.

8. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin microbiol rev.* 2004;17:1-13.
9. Chayavichitsilp P, Buckwalter JV, Krakowski AC, Friedlander SF. Herpes simplex. *Pediatrics in Review.* 2009;30:119-31.
10. Maria BL, Bale Jr JF. Infections of the nervous system. Dalam: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, penyunting. *Child neurology.* Edisi ke-7. California: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. h. 435-518.
11. Armstrong D, Halliday W, Hawkins C, Takashima S. *Pediatric neuropathology a text-atlas.* Tokyo: Springer; 2007. h. 258-9.
12. Karsen H, Demirb C, Karahocagilc MK, Sünnetciödluc M, Akdenize H. Herpes simplex encephalitis. *Eastern Journal of Medicine.* 2010;15:34-9.
13. Lewis P, Glaser CA. Encephalitis. *Pediatrics in Review.* 2005;26:353-63.
14. Markand ON. Pearls, perils, and pitfalls in the use of the electroencephalogram. *Semin Neurol.* 2003;23:7-46.
15. Departement of laboratory medicine. Update in Herpes Simplex Virus PCR. *J Clin Virol.* 2003;28:175-85.
16. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics.* 2001;108:230-8.
17. Bale Jr JF. Viral infection of the nervous system. Dalam: Swaiman F, Ashwal S, Ferriero DM, penyunting. *Pediatric neurology principles & practice.* Edisi ke-4. Philadelphia: Mosby Inc; 2006. h. 1595-629.