

PENCEGAHAN REAKTIVASI INFEKSI VIRUS HERPES SIMPLEKS PADA PASIEN KOMPROMIS IMUN (Studi Pustaka)

Nita Margaretha*, Siti Aliyah Pradono**

*Peserta Program Dokter Gigi Spesialis Bagian Ilmu Penyakit Mulut

**Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Mulut
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Nita Margaretha, Siti Aliyah Pradono: Pencegahan Reaktivasi Infeksi Virus Herpes Simpleks pada Pasien Kompromis Imun (Studi Pustaka). Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. 2003; 10(Edisi Khusus): 913-918

Abstract

HSV is known as a type of virus capable of causing infection in human being. The secondary herpes infection does not produce hazardous outcome in immunocompetent hosts because it usually heals spontaneously within 1-2 weeks. However HSV reactivation in immunocompromised patients is a potential danger, leading to significant morbidity, secondary bacterial and fungal infection, and occasionally disseminated viral infection, thus influencing the survival rate. The purpose of this paper was to describe the measures that could be performed to prevent HSV reactivation in immunocompromised patients. We concluded that anti-HSV titer screening, early detection of HSV shedding, lymphocyte and monocyte counts, and antiviral prophylaxis were essential in anticipating HSV reactivation in immunocompromised hosts.

Key words: Prevention; HSV reactivation; immunocompromised

Pendahuluan

Virus herpes simpleks adalah virus DNA yang merupakan anggota keluarga *human herpesvirus* (HHV) atau *Herpetoviridae*. Terdapat dua tipe virus herpes simpleks yaitu HSV-1/HHV-1 dan HSV-2/HHV-2.¹ Mayoritas populasi (sampai 90%) memiliki antibodi terhadap HSV dan sebanyak 40% dari kelompok ini mungkin mengalami infeksi herpes sekunder.²

Pada individu kompeten imun, ulserasi infeksi herpes simpleks sekunder

akan sembuh dalam 1-2 minggu tanpa jaringan parut,² biasanya tidak terlalu sakit, kebanyakan tidak perlu pengobatan, dan tidak selalu muncul sebagai lesi. Rekurensi pada pejamu kompromis imun merupakan masalah yang memerlukan perhatian khusus. Tanpa fungsi imun yang baik, herpes rekuren dapat terus bertahan dan menyebar sampai infeksi diobati dengan obat antivirus, kondisi imun pulih atau pasien meninggal.¹ Virus herpes merupakan penyebab dari sebagian besar infeksi virus oral pada pasien kompromis imun.³ Infeksi HSV dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan pada pasien

kompromis imun. Meskipun infeksi akibat herpes simpleks biasanya tidak menyebabkan kematian, namun telah dilaporkan terjadinya esophagitis,⁴ pneumonia, encephalitis dan *disseminated disease* yang disebabkan oleh HSV.⁵ Insidensi infeksi HSV cukup tinggi pada pasien kompromis imun seropositif (hasil berbagai penelitian bervariasi antara 50%-59%).⁶ Infeksi oral HHV-1 juga dilaporkan merupakan variabel prognostik negatif pada kelangsungan hidup pasien transplantasi sumsum tulang.⁷ Reiz MA et.al. (1991) melaporkan kegagalan yang terjadi setelah transplantasi ginjal sebesar 6.2% disebabkan oleh virus dan HSV bertanggung jawab untuk 60% kematian yang terkait dengan virus.⁸

Reaktivasi HSV pada pasien kompromis imun dapat membahayakan, maka diperlukan tindakan pencegahan yang memadai. Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk menggambarkan upaya pencegahan yang dapat dilakukan untuk mencegah reaktivasi HSV pada pasien kompromis imun.

Tinjauan Pustaka

Imunopatogenesis infeksi HSV primer dan sekunder

HSV 1 dan 2 mempunyai *icosahedral nucleocapsid* dikelilingi oleh *envelope* dengan banyak *spike* kecil berisi glikoprotein virus. Perlekatan dengan sel pejamu terjadi dalam dua tahap, awalnya *spike* virion melekat pada heparan sulfat dalam matriks ekstraseluler kemudian *spike* yang lain berikatan dengan permukaan sel, terjadi penetrasi.⁹ Protein virus berinteraksi dengan DNA sel pejamu dan meningkatkan proliferasi sel pejamu. integrasi asam nukleat virus (enzim integrase) dan replikasi virus dengan cara sintesis polimerase DNA. Virus menggunakan konstituen sel pejamu untuk memperbanyak diri dan mengakibatkan lisis dan nekrosis sel pejamu.¹⁰ Secara histologis tampak fokus intraepitelial yang terdiri dari edema interseluler dan intraseluler. Dalam sel terinfeksi yang

menggelembung tersebut terbentuk *viral inclusions* asidofilik intranuklear. Sel nekrosis dan cairan edema tersebut secara klinik tampak sebagai vesikel.¹¹ Lesi yang mungkin muncul adalah gingivostomatitis herpetika primer berupa crupsi vesikulo-ulseratif yang disertai demam, arthralgia, malaise, sakit kepala dan limfadenopati servikal.²

Antibodi HSV muncul selama infeksi primer dan bertahan pada kadar yang lebih rendah sepanjang hidup. Serum antibodi HSV mencapai kadar maksimal dalam tiga minggu masa infeksi primer dengan kadar Ig M > kadar IgG.¹² Respons imun yang lebih dominan pada proses infeksi virus adalah respon imun seluler.¹⁰ Respon imun seluler awalnya dideteksi dengan adanya aktivasi limfosit terhadap antigen HSV beberapa hari sebelum ditemukan titer antibodi yang signifikan. Indikasi imunitas seluler lainnya terjadi beberapa minggu kemudian.¹² Limfosit T CD4 berperan penting dalam penyembuhan infeksi primer. Pada epidermis dan jaringan mulut, sel Langerhans berfungsi sebagai APC, menyajikan antigen pada MHC-II, yang kemudian dikenali oleh limfosit T CD4. Sel T CD4 memproduksi IFN- γ , menginduksi ekspresi antigen pada sel Langerhans dan monosit (pada MHC-I) dan memfasilitasi lisisnya sel mukosa yang terinfeksi HSV oleh sel T_C.^{10,13}

Setelah lesi sembuh, HSV diyakini bermigrasi melalui periaxon ke ganglion trigeminal dan bertahan dalam kondisi laten.² Virus herpes memiliki kemampuan untuk menghalangi integrasi MHC-I dan dapat bersembunyi dalam sel tanpa mengekspresikan antigen pada permukaan sel.¹⁰

Reaktivasi virus dapat terjadi setelah terpajan sinar matahari, sensasi dingin, trauma, stres dan imunosupresi sehingga timbul infeksi sekunder, yang muncul sebagai vesikel multipel pada mukosa berkeratin.² Selama ini dianggap bahwa *viral genomes* ditransportasikan melewati axon ke sel atau lokasi yang dekat dengan infeksi awal, kemudian terjadi replikasi virus. Aktivasi virus tampaknya disebabkan oleh akumulasi stimulus

sehingga virus gagal ditekan atau terjadi pembentukan struktur DNA virus. Lesi yang timbul tergantung pada respons imun pejamu, bisa subklinis sampai parah. Teori ini disebut *Ganglion Trigger*. Sedangkan teori 'Skin Trigger' mengusulkan bahwa virus sering diproduksi di ganglion dan secara periodik mencapai lokasi distal melalui saraf sensoris menyebabkan terjadinya infeksi virus mikrofokus dalam epitel, namun dapat dieliminasi oleh mekanisme pertahanan dan imunitas lokal. Perubahan lokal pada epitel mengakibatkan replikasi virus dan menekan pertahanan lokal seperti sel Langerhans secara temporer sehingga mikrofokus berkembang menjadi lesi.¹³

Patofisiologi rekurensi dikaitkan dengan kegagalan *immunosurveillance* fokal maupun perubahan mediator inflamasi lokal sehingga virus bereplikasi. Defek imun seluler terkait dengan infeksi rekuren. Kerentanan seseorang terhadap infeksi HSV rekuren lebih dipengaruhi oleh imunodefisiensi seluler sel T daripada kadar antibodi. Imunodefisiensi primer dan sekunder termasuk AIDS dikaitkan dengan infeksi parah HSV oral maupun di tempat lain.¹²

Aktivasi makrofag mungkin berperan dalam mengontrol infeksi.¹² Koff dan Dunegan melaporkan bahwa makrofag mungkin berfungsi sebagai sel efektor primer dalam pertahanan terhadap infeksi HSV. Komponen sistem imun lain yang mungkin berperan dalam pertahanan terhadap HSV adalah sel NK. Logan HL et al (1998) melaporkan terjadinya penurunan jumlah sel NK total dari pengukuran pada minggu sebelum timbulnya lesi herpes labialis rekuren ke minggu saat timbulnya HL, hal ini mungkin menunjukkan migrasi sel ke lokasi lesi.¹⁴

Antibodi menjadi pertahanan utama terhadap penyebaran virus di antara sel dan jaringan dan khususnya penting untuk mencegah penyebaran virus ke aliran darah. Produksi IgA difokuskan pada permukaan mukosa dan berperan untuk mencegah infeksi berulang.¹⁵ Dari penelitian Mankad, VN (1973), Malamud, D (1993) dan Zhang, ZQ (1993) diketahui

bahwa dalam saliva ditemukan IgA dan IgG terhadap HSV-1.⁸

Infeksi HSV sekunder pada pasien kompromis imun dan pencegahannya

Pejamu kompromis imun dapat mengalami infeksi HSV sekunder yang parah. Pasien HSV seropositif yang dipersiapkan untuk transplantasi sumsum tulang dengan obat kemoterapeutik mempunyai resiko terhadap terjadinya infeksi herpes sekunder yang parah, demikian juga pasien yang menerima kemoterapi pasca transplantasi serta pasien seropositif yang terinfeksi HIV.² Redding SW dan Montgomery MT (1989) menyatakan infeksi HSV oral jarang terjadi pada pasien transplantasi sumsum tulang yang seronegatif (titer < 1:8). Karena itu hampir semua lesi HSV pada pasien-pasien tersebut merupakan infeksi rekuren dan bukan infeksi primer.¹⁶

Herpes sekunder dalam konteks kondisi immunosupresif menimbulkan rasa sakit dan tidak nyaman serta merupakan predisposisi terhadap infeksi sekunder oleh jamur maupun bakteri. Lesi yang timbul mungkin atipikal, dapat kronis dan destruktif. Lesi juga tidak terbatas pada lokasi-lokasi tertentu dalam rongga mulut.² Zysset et al melaporkan gambaran klinis lesi HSV pada pasien kompromis imun dapat berupa eritema difus menyerupai mukositis bakterial, papula-papula kuning yang menyatu menyerupai kandidiasis atau ulserasi tunggal yang tampak seperti diakibatkan oleh trauma. Lokasi dapat terjadi di lidah, mukosa bukal, dasar mulut dan palatum molle.⁶

Lesi dalam rongga mulut pasien kompromis imun perlu diwaspadai karena lesi mungkin atipikal dan dapat salah didiagnosa dengan mengandalkan gambaran klinis saja.¹² Pemeriksaan laboratorium diperlukan untuk penegakan diagnosis yang tepat. Pemeriksaan yang dapat dilakukan antara lain pemeriksaan sitologi rutin, kultur virus, pewarnaan *immunofluorescence*¹⁷ serta dengan *polymerase chain reactor* (PCR) dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).¹⁸

yang dapat diberikan antara lain *acyclovir*, *foscarnet*³ atau *valacyclovir*.^{19,20}

Pembahasan

Kelompok utama pasien kompromis imun adalah pasien transplantasi organ atau pasien yang menerima terapi immunosupresif, dan pasien dengan HIV. Kedua kelompok mempunyai karakter yang sama yaitu didominasi oleh defek limfosit T. Oleh karena itu pasien kompromis imun rentan terhadap infeksi virus. Infeksi yang terjadi biasanya cenderung rekuren atau berkepanjangan, parah, kadang-kadang resisten terhadap terapi dan mungkin menyebar dari mulut ke sirkulasi sistemik. Secara garis besar, spektrum infeksi lebih luas dan parah sesuai dengan keparahan defek imun.³ Infeksi HSV sekunder pada pasien kompromis imun dapat membahayakan, karena itu perlu usaha pencegahan yang memadai, meliputi *screening* titer antibodi terhadap HSV sebelum pasien menerima kemoterapi ataupun transplantasi, deteksi dini adanya reaktivasi HSV dengan pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan hematologi dan profilaksis anti virus.

Screening titer antibodi terhadap HSV perlu dilakukan pada pasien kompromis imun karena titer anti-HSV merupakan salah satu faktor resiko timbulnya infeksi HSV sekunder. Hampir seluruh infeksi sekunder terjadi pada pasien seropositif. HSV sekunder lebih sering terjadi pada pasien dengan titer pre transplantasi > 1:16.⁵

Kultur virus dilaporkan memberikan hasil positif terbesar dengan sensitifitas dan spesifitas 100%, namun cara ini membutuhkan waktu paling sedikit 24 jam. Pemeriksaan sitologi memberikan hasil sensitifitas 54% dan spesifitas 100% sementara dengan pewarnaan *immunofluorescence* didapatkan hasil sensitifitas 82% dan spesifitas 71% untuk sediaan *direct smear* dan sensitifitas 83% dan spesifitas 86% untuk sediaan *smear* dari air kumur. Untuk deteksi dini, pewarnaan *immunofluorescence* lebih

dianjurkan karena mampu mendeteksi HSV dalam sediaan yang didapat lewat air kumur, hanya membutuhkan waktu kurang dari 1 jam dan dapat membedakan penyebab infeksi apakah HSV-1 atau HSV-2. Hal-hal tersebut tidak dapat diperoleh dengan pemeriksaan sitologi rutin (sediaan dari *direct smear*). Kelemahan dari *direct smear* adalah sulitnya memperoleh sel terinfeksi HSV dalam jumlah yang memadai sehingga hasil yang didapatkan kurang tepat.¹⁷

Metode yang lebih canggih untuk mendeteksi reaktivasi HSV adalah dengan PCR dan ELISA. Dengan menggunakan cara-cara tersebut dapat dideteksi adanya aktivitas virus pada masa prodromal. Scott, DA (1997) melaporkan bahwa pada masa prodromal dapat dideteksi DNA HSV-1 pada 8 dari 22 pasien dengan PCR dan setelah dilakukan pemeriksaan ELISA pada produk PCR ditemukan DNA HSV-1 pada 10 dari 22 pasien yang diperiksa.¹⁸ Bukti bahwa HSV dapat dideteksi bahkan pada saat lesi belum muncul membuat teknik tersebut amat berarti bagi pasien kompromis imun karena diagnosa diperoleh seawal mungkin dan terapi dapat diberikan dengan segera.

Upaya yang tidak kalah penting adalah pemberian profilaksis anti virus. Obat anti virus yang biasa diberikan adalah *acyclovir*. *Acyclovir* harus diberikan sedini mungkin karena cara kerjanya adalah menghambat replikasi virus melalui inhibisi polimerase DNA. Oleh enzim *thymidine kinase* (TK) yang dihasilkan oleh virus, *acyclovir* diubah (mengalami fosforilasi) menjadi bentuk yang dapat menghambat polimerase DNA virus. Hasilnya adalah hambatan sintesis DNA. Tanpa profilaksis dengan *acyclovir* sering terjadi infeksi HSV sekunder pada pasien transplantasi sumsum tulang yang seropositif.²

Acyclovir efektif dalam pencegahan infeksi HSV pada pasien transplantasi sumsum tulang. Redding, SW dan Montgomery, MT (1989) menyajikan data penelitian-penelitian sebelumnya tentang profilaksis *acyclovir* pada pasien transplantasi sumsum tulang. Pada kelompok dengan kontrol plasebo,

transplantasi sumsum tulang. Pada kelompok dengan kontrol plasebo, didapatkan hasil terapi *acyclovir* dapat mereduksi durasi *viral shedding* sebesar 60%-80%, mengurangi simptom rasa sakit sebesar 30%-60% dan mengurangi waktu yang diperlukan untuk penyembuhan total lesi sebesar 25%-65%. Untuk mencapai keberhasilan terapi perlu dipertahankan kadar *acyclovir* dalam sirkulasi. Dosis yang disarankan untuk profilaksis adalah 5 mg/kg berat badan untuk pemberian intra vena dan 200-400 mg tiga kali sehari untuk pemberian per oral.¹⁶ Untuk mendapatkan perbandingan resiko-manfaat yang maksimal dan menekan biaya maka profilaksis *acyclovir* diberikan pada pasien dengan hasil pemeriksaan hitung limfosit 600 dan monosit 250.⁴ Bioavailabilitas *acyclovir* oral hanya 20%.²¹ Alternatif lain adalah preparat oral *valacyclovir*, *prodrug* yang diubah menjadi *acyclovir* setelah melewati dinding intestinum.²² Bioavailabilitas *valacyclovir* lebih tinggi dari pada *acyclovir*.²¹ Sediaan oral *valacyclovir* sama efektifnya dengan *acyclovir* untuk pencegahan reaktivasi HSV pada pasien transplantasi sumsum tulang, penerima sel stem dan APCT (*autologous progenitor cell transplantation*).^{19,20}

Pada pasien kompromis imun terdapat kemungkinan resistensi terhadap *acyclovir*. Mekanisme yang diusulkan adalah terjadinya mutasi sehingga timbul jenis HSV yang tidak menghasilkan TK, terjadi perubahan spesifisitas substrat TK sehingga fosforilasi *acyclovir* kurang efisien atau mutasi yang menghasilkan penurunan sensitivitas polimerase DNA virus terhadap inhibisi oleh trifosfat *acyclovir*. Alternatif obat anti virus bagi pasien yang resisten dengan terapi *acyclovir* adalah *foscarnet*.^{3,13} *Foscarnet* dapat menghambat polimerase DNA HSV secara selektif tanpa memerlukan fosforilasi oleh TK HSV untuk aktivasinya.¹³

Kesimpulan

Infeksi sekunder HSV dapat membahayakan kelangsungan hidup pasien kompromis imun, karena itu usaha pencegahan yang adekuat perlu dilakukan. Upaya tersebut meliputi *screening* titer antibodi HSV, deteksi dini, hitung limfosit dan monosit dan profilaksis anti virus.

Daftar Pustaka

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM dan Bouquot JE. *Oral & Maxillofacial Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2002:213-220
2. Regezi JA dan Sciubba JJ. *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999:1-7
3. Scully C. Oral infections in the immunocompromised patient. *Br Dent J* 1992;172:401-407
4. Epstein JB, Sherlock C, Page JL, Spinelli J dan Philips G. Clinical study of herpes simplex infection in leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990;70:38-43
5. Schubert NM, Peterson DE, Flournoy N, Meyer Jd dan Truelove EL. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: Analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990;70:286-293
6. Montgomery MT, Redding SW dan Le Maistre CF. The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1986;61:238-242
7. Gomez RS, Carneira MA dan Souza LN et al. Oral recurrent herpes simplex virus infection and bone marrow transplantation survival. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:552-556
8. Scott DA, Coulter WA dan Lamey PJ. Oral shedding of herpes simplex virus type 1: a review. *J Oral Pathol Med* 1997;26:441-447
9. Voyles BA. *The Biology of Viruses*. 2nd ed. Boston: Mc.Graw Hill. 2002:55

10. Silverman S, Eversole LR dan Truelove EL. *Essentials of Oral Medicine*. Hamilton: BC Decker Inc. 2001:112-115
11. Crawford JM. *The Oral Cavity and Gastrointestinal Tract dalam Basic Pathology*. 6th ed. Philadelphia:W.B. Saunders Company.1997:471
12. Greenspan JS. *Oral & Dental Diseases dalam Basic and Clinical Immunology*. 6th ed. Connecticut: Prentice-Hall International, Inc. 1987:662-663
13. Oakley C, Epstein JB dan Sherlock CH. Reactivation of herpes simplex virus Implications for clinical management of herpes simplex virus recurrence during radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:272-278
14. Logan HL, Lutgendorf S, Hartwig A, Lilly J, Berberich SL. Immune, stress, and mood markers related to recurrent oral herpes outbreaks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:48-54
15. Roitt I, Brostoff J dan Male O. *Immunology*. 4th ed. London: Mosby 1996:16.1-16.8
16. Redding SW dan Montgomery MT. Acyclovir prophylaxis for oral herpes simplex virus infection in patients with bone marrow transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1989;67:680-683
17. Bagg J, Mannings A dan Walker DM. Rapid diagnosis of oral herpes simplex or zoster virus infection by immunofluorescence: Comparison with Tzanck cell preparations and viral culture. *Br Dent J* 1989;167:235-238
18. Scott DA, Biagioni PA dan Lamey PJ. Detection of herpes simplex virus type 1 shedding in the oral cavity by polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbent assay at the prodromal stage of recrudescence herpes labialis. *J Oral Pathol Med* 1997;26:305-309
19. Dignani MC, Mykietiuk A dan Michelet M et al. *Valacyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cell transplantations*. *Bone Marrow Transplant* 2002;28:263-267
20. Eisen D, Essell J, Broun ER, Sigmund D dan De Voe M. *Clinical utility of oral valacyclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy*. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:51-55
21. Wilmana PF. *Antiviral dalam Farmakologi dan Terapi*. ed.3. Jakarta: Bagian Farmakologi FK UI. 1987: 561
22. Requa-Clark B. *Applied Pharmacology for the Dental Hygienist*. 4th ed. St Louis: Mosby. 2000: 208