



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Penyakit Tangan, Kaki, dan Mulut (*Hand, Foot, and Mouth Disease*)

I Gusti Ayu Putri Purwanthi

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Hand-foot-and-mouth disease (HFMD) atau penyakit tangan, kaki, dan mulut merupakan penyakit infeksi virus akut yang biasanya bersifat ringan dan *self-limiting disease*. Meskipun demikian, HFMD dapat menyebabkan komplikasi berat pada susunan saraf pusat dan berakhir dengan kematian berkaitan dengan enterovirus 71 (EV71). Belum ditemukan antivirus ataupun vaksin yang efektif untuk mengobati atau mencegah penyakit yang sangat menular ini. Setiap klinisi diharapkan dapat mengetahui *warning signs* penyakit ini, sehingga dapat memberikan penatalaksanaan serta edukasi yang tepat.

Kata kunci: Enterovirus, flu Singapura, *hand-foot-and-mouth disease*

ABSTRACT

Hand-foot-and-mouth disease (HFMD) is an acute viral infection which is usually mild and self-limiting. But HFMD can cause severe central nervous system complications which can lead to death associated with enterovirus 71 (EV71). Effective antivirus and vaccine to treat and prevent this highly contagious disease is not yet available. It is important for clinicians to know the warning signs and to provide appropriate management and education to patients. **I Gusti Ayu Putri Purwanthi. Hand Foot and Mouth Disease**

Keywords: Enterovirus, *hand-foot-and-mouth disease*, Singaporean flu

PENDAHULUAN

Hand-foot-and-mouth disease (HFMD) atau penyakit tangan, kaki, dan mulut merupakan penyakit infeksi virus akut yang paling sering disebabkan oleh *coxsackievirus* A16 (CVA 16) dan enterovirus 71 (EV71), bersifat *self-limiting*. HFMD biasanya ditandai dengan vesikel di telapak tangan, telapak kaki, dan mukosa oral, sehingga menimbulkan rasa tidak nyaman dan sulit menelan. Penyakit ini juga sering disebut sebagai penyakit "flu Singapura", diduga karena pada tahun 2000 penyakit ini mewabah di Singapura yang menyebabkan beberapa anak meninggal dunia. Pemerintah Singapura saat itu juga menganjurkan ditutupnya restoran siap saji, kolam renang, dan tempat bermain anak-anak untuk mencegah penularan penyakit tersebut.^{1,2}

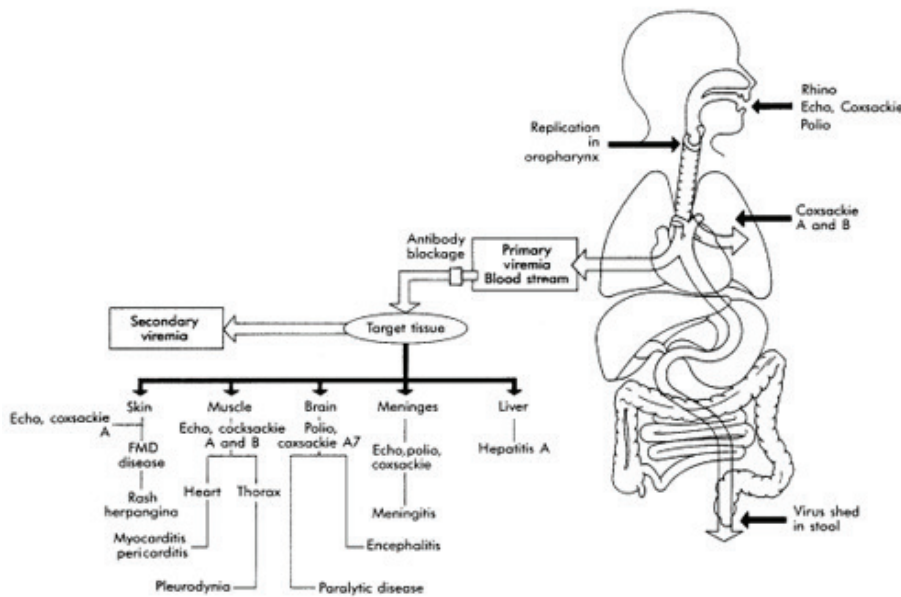
Distribusi penyebaran penyakit ini di seluruh dunia dan sering menimbulkan wabah. HFMD paling sering mengenai anak-anak usia di

bawah 10 tahun, jarang menyerang orang dewasa. Penyakit ini lebih sering di musim panas dan gugur, sedangkan di daerah tropis terjadi sepanjang tahun. Epidemi terbesar dilaporkan di Taiwan pada tahun 1998, menyebabkan 120.000 orang terinfeksi serta 78 kematian.¹⁻³ Berdasarkan data CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), pada tahun 1997-1998 dilaporkan wabah terbesar HFMD di kawasan Asia Timur dan Asia Tenggara. Sejak tahun 1997, wabah HFMD dengan komplikasi neurologi serta tingkat keparahan berat dilaporkan terjadi di Malaysia, Taiwan, Singapura, Jepang, dan berbagai negara Asia Pasifik lainnya. HFMD masih menjadi masalah kesehatan penting di Singapura dengan angka kejadian per 100.000 populasi meningkat dari 125,5 pada tahun 2001 menjadi 435,9 pada tahun 2007.^{4,5,6} Beberapa negara di sekitar Indonesia selain Singapura, yaitu Australia, Brunei, Malaysia, dan Vietnam juga melaporkan wabah HFMD

ini. Di Indonesia, penyakit HFMD masih belum mendapat perhatian besar karena umumnya bersifat *self-limiting*, sehingga tidak ada data epidemiologi yang memadai. Dari 48 kasus HFMD yang diterima laboratorium Virologi Pusat BTDK, Badan Litbang Jakarta, 26 kasus (54%) disebabkan oleh enterovirus, 3 di antaranya EV-71 (6,25%).⁷

Meskipun biasanya bersifat ringan dan *self-limiting*, HFMD dapat menyebabkan komplikasi berat pada anak, seperti meningitis, ensefalitis, serta edema pulmonum yang dapat berakhir dengan kematian, berkaitan dengan enterovirus 71 (EV 71) sebagai salah satu penyebab. HFMD juga sangat menular dan belum ditemukan vaksin ataupun pengobatan antivirus yang efektif untuk penyakit ini. Gambaran klinis penyakit ini penting diketahui oleh kalangan medis dan masyarakat agar dapat mencegah penularan dan komplikasi berat.²

Alamat Korespondensi email: putri.poe18@gmail.com



Gambar 1. Patogenesis infeksi Enterovirus.¹⁰

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Hand-foot-and-mouth disease disebabkan oleh enterovirus non-polio, seperti *coxsackievirus* A5, A7, A9, A10, A16, B1, B2, B3, B5, *echovirus*, dan enterovirus lainnya. Penyebab tersering adalah virus *coxsackievirus* A16 (CVA 16) dan enterovirus 71 (EV71).^{1,8} Enterovirus termasuk famili *Picornaviridae* yang merupakan virus *single-stranded RNA*. Virus HFMD biasanya menyebabkan penyakit ringan pada anak-anak, kecuali EV71 yang berkaitan dengan komplikasi neurologis dan kematian.^{1,8}

Enterovirus merupakan virus kecil dengan virion berdiameter sekitar 30 mm dan terdiri dari protein VP1, VP2, VP3, dan VP4. Masa inkubasi enterovirus dan *coxsackievirus* rata-rata 3-6 hari.¹ Transmisi terjadi melalui *fecal-oral*, rute pernapasan, atau melalui kontak langsung dengan sekret hidung dan tenggorok, air liur, cairan dari vesikel atau feses kasus terinfeksi. Beberapa peneliti menyatakan bahwa virus ini bertahan di feses orang yang terinfeksi sampai 5 minggu. Penularan biasanya meningkat berkaitan dengan tingkat kepadatan penduduk yang tinggi serta sanitasi buruk.^{7,8}

Patogenesis HFMD belum sepenuhnya diketahui, namun secara umum sebagian sudah dapat dijelaskan. Enterovirus menginfeksi manusia melalui sel gastrointestinal dan traktus respiratorius.

Virus kemudian bereplikasi di faring dan usus diikuti dengan multiplikasi di jaringan limfoid dan kelenjar limfe regional. Penyebaran ke kelenjar limfe regional berlangsung selama 24 jam yang kemudian diikuti dengan viremia primer. Penyebaran virus ke sistem retikuloendotelial yang lebih jauh termasuk hati, limpa, sumsum tulang, dan kelenjar limfe yang jauh terjadi pada viremia primer. Infeksi subklinis terjadi apabila respons imun dapat membatasi replikasi dan perkembangannya ke luar sistem retikuloendotelial.^{2,9}

Infeksi klinis terjadi jika replikasi terus berlangsung di sistem retikuloendotelial dan virus menyebar melalui viremia sekunder ke organ target seperti susunan saraf pusat (SSP), jantung, atau kulit tergantung serotipe yang menginfeksi. *Coxsackievirus*, *echovirus*, dan EV71 merupakan penyebab tersering penyakit virus dengan manifestasi kulit. HFMD yang disebabkan oleh CVA16 biasanya berupa lesi

Hand, Foot and Mouth Disease / Herpangina



Central Nervous System Involvement



Automatic Nervous System Dysregulation



Cardiopulmonary Failure

Gambar 2. Perjalanan klinis infeksi EV71.⁸

mukokutan ringan yang membaik dalam 7-10 hari dan jarang berkomplikasi.^{2,10}

Neurovirulensi EV71 masih belum jelas diketahui. Gambaran patologis pada susunan saraf pusat akibat infeksi EV71 adalah *neuronophagia*, *perivascular cuffing*, *focal oedema*, dan infiltrasi sel radang. Sitolisis virus diduga merupakan mekanisme penyebab kerusakan saraf.⁸

MANIFESTASI KLINIS

Setelah masa inkubasi selama 3-6 hari biasanya pasien akan mengeluh demam tidak terlalu tinggi, malaise, nyeri perut, dan gejala saluran pernapasan bagian atas, seperti batuk dan nyeri tenggorokan serta limfadenopati leher dan submandila. Gejala prodormal tersebut biasanya berlangsung hingga 1 - 2 hari.^{1,2}

HFMD ditandai dengan ruam kulit tipikal dengan atau tanpa ulserasi mulut. Ruam kulit



Gambar 3. (a) Vesikel dikelilingi eritema di lidah anak dengan HFMD; (b) dan (c) Vesikel berbentuk elips di telapak tangan dan telapak kaki.¹



biasanya papulovesikuler dengan predileksi di telapak tangan atau kaki. Pada beberapa kasus ruam dapat berupa makulopapular tanpa vesikel yang bisa timbul di bokong, lutut, ataupun siku. Lesi kulit dimulai sebagai makula eritematus berukuran 2–8 mm yang menjadi vesikel berbentuk oval, elips, atau segitiga berisi cairan jernih dikelilingi halo eritematus. Vesikel biasanya ber dinding tipis, putih keabu-abuan. Lesi ini biasanya sembuh dalam 7-10 hari tanpa bekas, jarang diikuti infeksi sekunder bakteri.^{1,2,8}

Hampir semua kasus HFMD ditandai dengan lesi oral yang nyeri, biasanya di lidah, mukosa pipi, palatum durum, dan jarang di orofaring. Lesi biasanya hanya beberapa, diawali dengan makula serta papula merah muda cerah berukuran 5–10 mm yang berubah menjadi vesikel dikelilingi kulit yang eritema. Lesi ini cepat mengalami erosi dan berwarna kuning hingga abu-abu dikelilingi halo eritema. Masalah yang paling sering muncul akibat lesi oral ini adalah dehidrasi akibat asupan cairan tidak adekuat disebabkan nyeri menelan.^{1,2}

Infeksi EV71 sering melibatkan susunan saraf pusat (SSP) yang akhirnya berkembang menjadi komplikasi sistemik. Spektrum komplikasi SSP akibat infeksi virus ini ialah *aseptic meningitis*, *encephalitis*, dan *acute flaccid paralysis*. *Brainstem encephalitis*, sebuah bentuk khas ensefalitis menjadi ciri khas HFMD EV71 pada epidemi yang baru-baru ini terjadi Asia. Beberapa gejala klinis tanda keterlibatan SSP adalah suhu 38,5°C atau lebih tinggi, demam menetap lebih dari 3 hari, letargi, muntah berulang, lemah tungkai, serta kejang mioklonik.^{5,8}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan antara lain tes serologis, isolasi virus dengan kultur, dan teknik PCR. Jika terjadi epidemi dapat dilakukan biakan feses dan dahak. Pemeriksaan serologis digunakan untuk mendeteksi adanya *neutralizing antibodies* pada fase akut, namun jarang dilakukan, karena tidak dapat menunjukkan serotipe enterovirus spesifik. PCR sangat efektif untuk mendeteksi dan mengidentifikasi serotipe enterovirus, namun dengan biaya relatif mahal.^{1,2}

Standar kriteria diagnosis infeksi enterovirus

adalah isolasi virus. Virus diisolasi dan diidentifikasi melalui kultur dan teknik *immunoassay* dari lesi kulit, lesi mukosa atau bahan feses, spesimen oral memiliki angka isolasi tertinggi. *Swab* dari vesikel merupakan bahan yang baik; pada penderita tanpa vesikel, *swab* diambil dari rektum. Dianjurkan pengumpulan 2 *swab* dari tenggorok dan dari vesikel atau rektum. Pemeriksaan histopatologi tidak rutin karena tidak memberikan gambaran khas. Pada pemeriksaan *Tzanck smear* tidak ditemukan *multinucleated giant cell*, namun ditemukan sel dengan *syncytial nuclei*.²

Pemeriksaan CSF dapat mengonfirmasi keterlibatan SSP, dapat ditemukan leukositosis, trombositosis (trombosit > 4 x 10⁵/mL) dan hiperglikemia. Pencitraan, seperti ekokardiografi dan MRI, dianggap dapat mendukung diagnosis dan perkembangan penyakit.⁸

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding terdekat adalah enantema pada herpangina yang sama-sama disebabkan oleh enterovirus. Herpangina berupa enantema tanpa lesi kulit dengan lokasi tersering di plika anterior fossa tonsilaris, uvula, tonsil, palatum molle.^{1,2}

Diagnosis banding lain termasuk gingivostomatitis herpetik, stomatitis aftosa, skabies, varisela, campak, dan rubela. Pada gingivostomatitis herpetik, pasien biasanya demam dan memiliki gingiva eritema, bengkak atau perdarahan, dan limfadenopati servikal. Bisa terdapat *circumoral ulcers* atau vesikel tanpa lesi di ekstremitas. Stomatitis aftosa ditandai lesi ulseratif yang lebih besar di bibir, lidah, dan mukosa bukal yang terasa nyeri, paling sering menyerang anak-anak dan orang dewasa, sering kambuh, umumnya tidak ada gejala sistemik.^{1,8}

Skabies sering didiagnosis banding dengan HFMD karena tampilan lesi berupa pustula, vesikel, atau lesi nodular di tangan dan kaki. Infestasi parasit ini biasanya mengakibatkan gatal pada malam hari terutama di sela-sela jari.^{1,8}

Lesi kulit pada varisela biasanya berdistribusi sentrifugal melibatkan daerah kulit yang lebih luas termasuk kulit kepala, jarang di telapak tangan dan kaki. Lesi varisela biasanya berangsur sembuh dengan pembentukan

krusta, sedangkan cairan di dalam vesikel HFMD biasanya direabsorpsi dan tidak menimbulkan krusta ataupun jaringan parut. Selain ruam makulopapular yang berdistribusi sentripedal, infeksi campak khas disertai batuk, pilek, konjungtivitis, dan koplik spots.^{1,8}

PENATALAKSANAAN

HFMD bersifat *self-limiting* yang dapat sembuh dalam 7-10 hari. Pengobatan simptomatik dan dilakukan observasi tanda keterlibatan SSP. Penyembuhan tergantung sistem imun penderita karena belum ditemukan antivirus yang spesifik. Asupan cairan adekuat perlu untuk mencegah dehidrasi akibat lesi oral yang nyeri, mungkin diperlukan hidrasi intravena jika dehidrasi sedang hingga berat atau jika asupan oral terbatas. Demam dapat diatasi dengan antipiretik. Nyeri dapat diobati dengan parasetamol atau ibuprofen. Tatalaksana topikal di antaranya dengan larutan anestesi *dyclonine hydrochlorida* 0,5% atau gel lidokain pada lesi sebelum makan untuk mengurangi rasa tidak nyaman di mulut saat makan. Antibiotik topikal atau oral dapat diberikan jika ada infeksi sekunder.^{1,2,8}

Tabel. *Warning signs* keterlibatan SSP pada HFMD (satu atau lebih)

Demam ≥ 39°C atau ≥ 48 jam Muntah Letargi Agitasi/iritabilitas Kejang mioklonik	Kelemahan tungkai Ataksia trunkal "Wandering eyes" Dispnea/takipnea Mottled skin
---	--

Jika terdapat satu atau lebih *warning signs*, status neurologis dan hemodinamik dinilai untuk menentukan keparahan penyakit serta memutuskan strategi pengobatan dan monitoring. Anak-anak hanya dengan keterlibatan mukokutan dapat diobati di rumah dengan edukasi cara merawat pasien dan instruksi yang jelas untuk kembali ke pelayanan kesehatan jika terdapat *warning signs*.^{1,8,11}

Di banyak negara yang terkena wabah, digunakan imunoglobulin intravena (IVIG). Salah satu asumsi bahwa *neutralizing antibody* dalam IVIG dapat membantu menetralkan enterovirus. IVIG telah digunakan untuk infeksi enterovirus berat lain seperti sepsis enterovirus neonatorum atau meningoensefalitis enterovirus persisten pada anak-anak dengan imunodefisiensi primer.^{2,8,11}



KOMPLIKASI

Komplikasi serius jarang terjadi. Komplikasi paling sering adalah ulserasi oral yang nyeri dan asupan cairan tidak adekuat yang menyebabkan dehidrasi. Satu komplikasi jarang yaitu *eczema coxsackium* pada individu dengan eksema, pada penderita berkembang infeksi virus kutan diseminata yang sama dengan *eczema herpeticum*. Penularan vertikal dari ibu ke janin dapat terjadi. Infeksi pada trimester pertama dapat menyebabkan aborsi spontan atau *intrauterine growth retardation*.^{1,2}

Komplikasi serius lebih sering terjadi pada infeksi EV71 daripada CVA16. Sebagian besar infeksi EV71 tidak menunjukkan gejala atau terbatas pada HFMD ringan dan herpangina. Namun, EV71 adalah virus sangat neurotropik yang dapat menyebabkan penyakit dan komplikasi pada susunan saraf seperti *aseptic meningitis*, *brainstem encephalitis*, *acute flaccid paralysis*, dan *neurogenic pulmonary oedema*.^{1,2,5,8}

PROGNOSIS

HFMD kebanyakan *self-limiting*, mayoritas anak-anak pulih spontan dengan pengobatan simptomatik; sebagian kecil mengalami keterlibatan neurologis yang mungkin berpotensi menjadi kegagalan kardiopulmonal yang fatal. Infeksi HFMD menyebabkan imunitas spesifik terhadap virus. Episode penyakit kedua kemungkinan besar karena infeksi enterovirus *strain* lain.^{2,8,12}

Pasien meningitis aseptik umumnya memiliki prognosis baik, dapat ditatalaksana secara simptomatis dan membaik tanpa

penanganan lebih lanjut. Meningitis aseptik jarang mengancam jiwa dan tidak terjadi komplikasi lanjutan yang permanen. Pada *brainstem encephalitis* atau *encephalomyelitis* lebih cenderung terjadi disregulasi otonom.⁸

PENCEGAHAN

Belum ada vaksin atau antivirus yang diketahui efektif mengobati ataupun mencegah infeksi EV71. Beberapa bahan vaksin EV71 termasuk *formalin-inactivated whole virus vaccine*, *DNA vaccine*, dan *recombinant protein vaccine* masih harus disempurnakan sebelum uji klinis.¹³

Kebiasaan hidup bersih adalah cara terbaik untuk menghentikan penyebaran virus. Beberapa hal yang dapat dilakukan adalah sering mencuci tangan dengan air dan sabun, terutama setelah mengganti popok dan dari toilet. Cuci mainan yang terkontaminasi liur, dan menutup mulut saat bersin dan batuk. Hindari kontak seperti mencium, memeluk, atau menggunakan bersama peralatan makanan penderita HFMD.^{8,14}

Penyakit HFMD sangat menular selama tahap akut dan mungkin lebih lama, karena virus ini bertahan dalam feces selama beberapa minggu setelah pemulihan. Vesikel harus dibiarkan kering alami, tidak boleh ditusuk karena cairan di dalamnya dapat menularkan penyakit. Anak-anak HFMD juga sebaiknya ijin dari sekolah untuk optimalisasi proses penyembuhan dan mencegah penularan.¹⁴

SIMPULAN

Hand-foot-and-mouth disease merupakan suatu penyakit infeksi virus akut yang paling

sering disebabkan oleh *coxsackievirus A16* (CVA 16) dan enterovirus 71 (EV71), bersifat *self-limiting*. Transmisi melalui *fecal-oral*, pernapasan, atau melalui kontak langsung dengan sekret hidung dan tenggorok, air liur, cairan vesikel atau feces dari kasus terinfeksi.

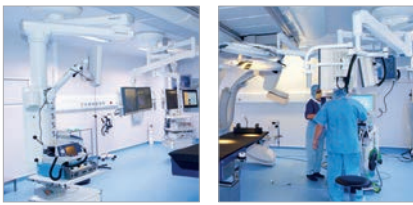
Gejala klinis biasanya didahului gejala prodromal biasanya berlangsung 1-2 hari diikuti timbulnya lesi kulit dan mukosa berupa vesikel di telapak tangan, telapak kaki, dan mukosa oral. Diagnosis laboratoris melalui tes serologis, isolasi virus dengan kultur, dan teknik PCR. Standar kriteria diagnosis infeksi enterovirus adalah dengan isolasi virus. Diagnosis banding paling dekat adalah enantema pada herpangina yang sama-sama disebabkan oleh enterovirus. Diagnosis banding lain termasuk gingivostomatitis herpetik, stomatitis aftosa, skabies, varisela, campak, dan rubela.

Komplikasi serius jarang; paling sering akibat ulserasi oral yang nyeri, sehingga asupan cairan tidak adekuat menyebabkan dehidrasi. Komplikasi serius lebih sering pada infeksi EV71 seperti *aseptic meningitis*, *brainstem encephalitis*, *acute flaccid paralysis*, *neurogenic pulmonary oedema*, dan kematian.

Belum ada vaksin atau antivirus yang diketahui efektif mengobati ataupun mencegah infeksi EV71. Pengobatan bersifat simptomatik dan dilakukan observasi keterlibatan SSP. Cara terbaik adalah promosi kebiasaan hidup bersih untuk menghentikan penyebaran virus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Belazarian L, Lorenzo ME, Pace NC, Sweeney SM, Wiss KM. Exanthematous viral diseases. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Glicherst BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1851–72.
2. Andiyani C, Heriwati ID, Sawitri. Penyakit tangan, kaki dan mulut. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin 2010;22:143-50.
3. Chen TK, Chang LH, Wang TS, Cheng TY, Yang YJ. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by Enterovirus 71 in Taiwan, 1998–2005. Pediatrics 2007;120:244-52.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Hand, foot, & mouth disease [Internet]. 2008 Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvvd/revb/enterovirus/hfhf>.
5. Han FJ, Cao YR, Deng QY, Tian X, Jiang T, Qin DE, et al. Antibody dependent enhancement infection of Enterovirus 71 in vitro and in vivo. Virology J. 2011;8:106-13.
6. Ang LW, Koh KW, Chan PK, Chua TL, James L, Goh TK. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007. Ann Acad Med Singapore 2009;38:106-12.
7. Susanti N, Herna, Purnamawati S, Setiawaty V. Deteksi penyebab dan sebaran kasus kejadian luar biasa hand foot and mouth disease (HFMD) tahun 2008-2012. J Biotek Medisiana Indon. 2014;3:77-84.
8. WHO. A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD). Geneva: WHO; 2011.
9. Thomas J. Hand-foot-and-mouth disease – an overview. e-J Indian Soc Teledermatolog. 2009;3(4):1-4.
10. Abzug MJ. Nonpolio enteroviruses. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1042–8.
11. Wang JN, Yao CT, Yeh CN, Huang CC, Wang SM, Liu CC, et al. Critical management in patients with severe enterovirus 71 infection. Pediatrics Internat. 2006;48(3):250–6.



CONTINUING MEDICAL EDUCATION

12. Sarawak Health Department. Hand, foot & mouth disease [Internet]. 2006. Available from: <http://www.sarawak.health.gov.my/Images/HFMD.pdf>.
13. Chang LJ, Chang LY, Huang LM. Besides increasing surveillance and waiting for an effective vaccine to emerge in the future, what else can be done to save the lives of HFMD victims. *J Formos Med Assoc.* 2008;107(8):589–90.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Hand, foot, and mouth disease: Prevention and treatment [Internet]. 2015 [cited 2016 May 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/hand-foot-mouth/about/prevention-treatment.html>.



Up date event Anda

www.kalbemed.com/Events.aspx