



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Hand Foot Mouth Disease

Alamanda Murasmita, Nurrachmat Muliando, Moerbono MochtarBagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK Universitas Sebelas Maret
RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Indonesia

ABSTRACT

HFMD adalah penyakit infeksi virus, yang sering disebabkan oleh virus *coxsackie* A16 dan *enterovirus* 71 dan pada umumnya dijumpai pada anak-anak. Penyakit *hand-foot-mouth* didiagnosis berdasarkan anamnesis seperti riwayat kontak, gejala klinis, serta pemeriksaan penunjang identifikasi virus. Kebanyakan kasus HFMD dapat sembuh sendiri dan hanya membutuhkan terapi simptomatik, HFMD berat memerlukan terapi lebih intensif.

Kata kunci: Anak-anak, *hand foot mouth disease*, infeksi virus

ABSTRAK

HFMD is a viral infection disease, often caused by *coxsackie* A16 virus and *enterovirus* 71 and commonly found in children. Hand-foot-mouth disease is diagnosed by anamnesis such as contact history, clinical symptoms, and virus identification. Most cases of HFMD can heal itself and require only symptomatic therapy, severe HFMD requires more intensive therapy. **Alamanda Murasmita, Nurrachmat Muliando, Moerbono Mochtar. Hand Foot Mouth Disease.**

Keywords: Children, hand-foot-mouth disease, viral infection

PENDAHULUAN

Hand Foot Mouth Disease (HFMD) pertama kali dilaporkan pada tahun 1957 di Toronto,¹ merupakan penyakit yang berpotensi mengancam jiwa, sering dijumpai pada anak-anak, kebanyakan penderita berusia kurang dari 5 tahun.² Penyakit ini merupakan sindrom akibat virus intestinal dari *Picornaviridae* Family, virus penyebab tersering yaitu *human enterovirus* 71 (EV71) dan *coxsackievirus* A 16 (CV-A16).³ Laporan *outbreak* HFMD di negara Finlandia dan Perancis melibatkan anggota lain dari *Picornaviridae* Family, termasuk CV-A10 dan CV-A6, yang terkadang memberikan gambaran atipikal.⁴

Kejadian epidemik dilaporkan oleh beberapa negara di area Pasifik, di antaranya Australia, Brunei Darussalam, Cina, Jepang, Malaysia, Singapura, Korea, dan Vietnam.⁵ HFMD epidemik muncul di Amerika rata-rata setiap 3 tahun, sedangkan di Cina kejadian epidemik HFMD hampir setiap tahun.⁶

Secara umum, infeksi penyakit HFMD dimulai dengan gejala demam, malaise, nafsu makan menurun, dan faringitis; 1-2 hari setelahnya, dapat muncul rasa nyeri di daerah mulut, yaitu lidah, pipi bagian dalam, atau gusi, disertai lesi berupa makula eritematous, berkembang cepat menjadi vesikel dan ulserasi.⁷ HFMD bersifat *self-limited*, namun dapat memicu pandemi dalam waktu singkat karena sangat infeksius, sehingga menjadi masalah yang nyata di kesehatan dunia.⁸

Pada tahun 2010, Cina melaporkan peningkatan angka kejadian HFMD sebesar 72% dari tahun 2009, dan terdapat 260 kasus kematian akibat HFMD berat yang melibatkan sistem saraf pusat. Tahun 2011, Vietnam mencatat 113.121 kasus HFMD dengan 170 kasus kematian. Pada tahun yang sama, Spanyol bagian Utara melaporkan *outbreak* HFMD oleh CV-A6.^{5,9,10}

ETIOLOGI

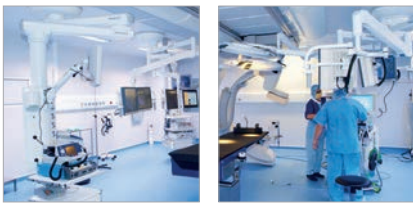
Virus *coxsackie* sebagai penyebab HFMD

bersifat sporadik, yaitu CV-A4, CV-A7, CV-A9, CV-A10, CV-B1, CV-B3, CV-B5;¹¹ CV-A16 bersama EV71 merupakan etiologi terpenting faktor HFMD epidemik.^{11,12} CV-A16 dan EV71 termasuk golongan virus *positive-sense* RNA *single-stranded*, tidak berkapsul, dapat ditransmisikan dari manusia-manusia melalui rute fekal atau oral, atau dengan kontak langsung dari cairan vesikular ataupun *droplet* pernapasan.^{12,13}

Kasus HFMD berat banyak berhubungan dengan EV71; 4 kapsid proteinnya, yaitu VP1, VP2, P3, dan VP4 dianggap berperan dalam virulensi HFMD.^{12,14} EV71 berhubungan dengan *outbreak* HFMD berat di Asia Pasifik dan mortalitas tinggi di Eropa Timur, dengan manifestasi neurologis seperti meningitis aseptik, *poliomyelitis-like acute flaccid paralysis*, ensefalitis yang berlanjut dengan gagal jantung.¹⁴

PATOGENESIS

HFMD berat yang mengakibatkan kematian



banyak disebabkan oleh EV71. Masuknya virus ini ke dalam sel melibatkan penempelan permukaan virus. Perbedaan *strain* virus akan menentukan tingkat virulensi dan keparahan pada *host*/manusia.¹² Faktor *host* seperti ikatan virus dengan reseptor serta *uptake* melalui jalur endositik juga berpengaruh dalam infeksi HFMD. Saat ini telah ditemukan 3 reseptor pada sel manusia yang mengikat virus EV71 secara spesifik, yaitu *human p-selectin glycoprotein ligand-1* (PSGL-1, CD162), *C-type lectin receptor* (DC-SIGN), dan *human scavenger receptor class b, member 2* (SCARB2).¹⁵

Infeksi EV71 menginduksi respons imun baik humoral maupun seluler.¹⁶ Respons *host* seperti apoptosis, lisis sel neuronal yang diinduksi oleh replikasi, dan protein EV71 ditemukan di sistem saraf pusat, namun tidak di organ lain pasien terinfeksi EV71, menunjukkan bahwa sistem saraf pusat menjadi target utama infeksi EV71.^{15,17}

Sitokin merupakan mediator kunci dalam proses inflamasi.¹⁸ Interleukin-1 β , (IL-1 β), IL-1R α , IL-6, IL-10, IL-13, interferon gamma, *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) dalam serum dan cairan serebrospinal meningkat signifikan pada infeksi EV71.¹⁸ Wang Wen, dkk. menemukan *marker*, yaitu IL8, yang secara spesifik dapat digunakan untuk memprediksi HFMD berat pada stadium awal penyakit.¹⁹ Terdapat hubungan cukup kuat antara cuaca dan kejadian HFMD; suhu di atas 32°C dan curah hujan sedang meningkatkan kejadian HFMD dalam 1-2 minggu setelahnya.²⁰

GEJALA KLINIS

HFMD Ringan

Masa inkubasi 3-7 hari, kelainan kulit muncul 1-2 hari setelah tanda prodormal berupa demam ringan, nyeri menelan, atau penurunan nafsu makan.³ HFMD ringan biasanya ditandai dengan *rash* di lokasi tertentu seperti telapak tangan, telapak kaki, atau keduanya, walaupun dapat pula mengenai bokong, lutut, siku, terutama pada anak yang lebih muda atau bayi.²¹ *Rash* pada HFMD dapat muncul mendadak berupa erupsi papulovesikuler eritem. Vesikel dapat berbentuk bulat atau oval (**Gambar 1**), tersusun berjajar, diskret, atau konfluens dengan daerah perilesi eritem. Vesikel awalnya terlihat bening, dengan cepat menjadi lebih keruh, menyerupai pustul/papul terutama pada daerah kulit yang tebal

(**Gambar 2**).^{12,22}

Penelitian retrospektif selama 3 tahun mendapatkan tanda khas, yaitu ulkus oral (**Gambar 3**).^{23,24} Tanda khas lain dapat berupa demam ringan tanpa erupsi vesikular kulit yang progresif.²⁵



Gambar 1. HFMD ringan yang muncul di telapak tangan. Ujud kelainan kulit berupa vesikel oval eritematous multipel. (Digunakan atas izin dari Moerbono Mochtar, MD)



Gambar 2. Vesikel keruh menyerupai papul/pustul. (Digunakan atas izin dari Moerbono Mochtar, MD)



Gambar 3. Lesi vesikuler pada lidah. (Courtesy of Nadir Gogsugur, MD)

Kriteria diagnosis *hand, foot and mouth disease clinical guideline* (edisi 2010):²⁶

1. Terjadi pada musim epidemik dan anak-anak pra-sekolah
2. Eksantema khas pada tangan, kaki, mulut, bokong, dengan atau tanpa demam.
3. Kasus ditegakkan dengan bantuan:
 - Hasil positif RNA virus dari CV-A16 atau EV71 atau *enterovirus* lainnya
 - Identifikasi dan isolasi dari CV-A16 atau EV71
 - Terjadi peningkatan titer antibodi sebesar 4 kali lipat terhadap CV-A16, EV71, atau *enterovirus* lainnya pada stadium akut dan konvalesen.

HFMD berat

Penyakit infeksi virus ini dapat berlanjut disertai gejala klinis sistemik dan dapat fatal. HFMD berat/HFMD-related EV71 dicurigai

Tabel 1. Gambaran klinis yang mirip HFMD²⁸

Paling Mirip	Dipertimbangkan	Selalu Waspada
<p>herpangina gejala klinis berupa demam, disertai dengan lesi terbatas berupa ulkus oral multipel di bagian posterior dari regio cavum oris seperti tonsil, uvula, anterior faring.</p>	<p>varisela lesi kulit terdistribusi sentrifugal, melibatkan area lebih luas, termasuk kulit kepala, namun telapak tangan dan kaki jarang terkena. Vesikel bila pecah membentuk krusta.</p>	<p>herpetic gingivostomatitis pasien tampak lemas, pucat disertai demam dan limfadenopati servikal. Gusi eritem, edema, terkadang berdarah, kadang ditemukan vesikel atau ulkus tanpa keterlibatan ekstremitas atas.</p>
	<p>aphthous stomatitis ujud kelainan kulit ulseratif lebih besar. Pasien mengeluh nyeri, terutama di daerah bibir, lidah dan mukosa pipi, sering rekuren, dan tidak berhubungan dengan gejala konstitusional.</p>	
	<p>erupsi obat berhubungan erat dengan riwayat minum obat tertentu sebelum muncul lesi. Riwayat lingkungan dengan keluhan serupa disangkal. Ujud kelainan kulit atipikal.</p>	
	<p>eritema multiforme lebih sering ditemukan pada remaja dan dewasa muda, dengan atau tanpa gejala prodormal. Lesi kulit: makula yang berubah menjadi plak luas, vesikel ireguler, sering terdapat gambaran <i>bull's eye</i> (<i>target lesion</i>). Lesi mukosa berupa makula eritematous dan ulseratif.</p>	

Tabel 2. Pedoman terapi HFMD³⁰

Pemberian Terapi	Terapi	Levels of Evidence
Lini pertama	Antipiretik: asetaminofen, ibuprofen	E
	analgetik, dan hidrasi	E
Lini kedua	Imunoglobulin untuk infeksi berat, tidak direkomendasikan untuk HFMD <i>self-limited</i>	C
	<i>Pleconaril</i>	B



bila pasien mengalami HFMD ringan disertai satu atau lebih gejala, seperti demam tinggi, ensefalitis, mioklonus, paralisis akut, edema pulmonar, atau gagal jantung.²⁷

Para peneliti,²⁶ mengklasifikasikan HFMD berat berdasarkan keterlibatan organ sistemik, yaitu jika pasien mempunyai satu atau lebih kondisi berupa:

1. Manifestasi neurologis seperti pusing, mual, nistagmus, kejang, reflek patologis, ataksia, berkurangnya reflek tendon.
2. Keterlibatan pernapasan: batuk, dispnea, perubahan irama napas, atau bibir pucat.
3. Keterlibatan peredaran darah: *mottled skin*, sianosis perifer, keringat dingin, penurunan atau peningkatan nadi, aritmia, *capillary refill time* (CRT) memanjang.

DIAGNOSIS DIFERENSIAL

Penyakit *hand-foot-mouth* pada umumnya dapat didiagnosis lebih mudah berdasarkan anamnesis seperti riwayat kontak, gejala klinis, serta pemeriksaan penunjang identifikasi virus melalui kultur, *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA), *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), dan/atau deteksi antibodi penetral.¹² Beberapa penyakit kulit lain dapat memberikan gambaran klinis yang mirip (Tabel 1).^{21,28}

TERAPI

Kebanyakan kasus HFMD dapat sembuh sendiri, dan hanya membutuhkan terapi simptomatik seperti anestesi topikal lidokain, difenhidramin, serta parasetamol untuk mengobati demam dan nyeri (Tabel 2).^{7,30} Pasien tetap harus dipantau status hidrasinya.

Pada kejadian *outbreaks* di berbagai negara, imunoglobulin G (IVIG) telah digunakan dengan asumsi bahwa antibodi dalam imunoglobulin ini dapat menetralkan *enterovirus*. Studi retrospektif kasus HFMD di Taiwan menyatakan bahwa IVIG mempunyai efek imunomodulator pada penderita HFMD anak dengan ensefalitis dan disregulasi.²¹

Wang, dkk. meneliti *quinacrine* (obat anti-malaria) dan terbukti dapat menghambat replikasi virus RNA *in vitro*.³¹ Yang, dkk. (2012) melaporkan bahwa *matrine* - kuinolizidin alkaloid yang terkandung dalam tanaman herbal Cina - mampu menurunkan derajat keparahan dan menurunkan angka kematian tikus yang diinfeksi EV71.³² Penelitian terbaru *randomized control* dan *double blind* (2014) menyatakan bahwa cairan Jinzhen, ramuan herbal Cina, memberikan hasil memuaskan dalam mengurangi gejala kasus HFMD.³³

Eksperimen tahun 2014 menyatakan vaksin EV71 terbukti aman dan mampu mencegah infeksi pada tahap 3 percobaan klinis, namun sampai saat ini tidak ada agen antivirus spesifik atau vaksin yang tersedia dalam praktik sehari-hari.³⁴

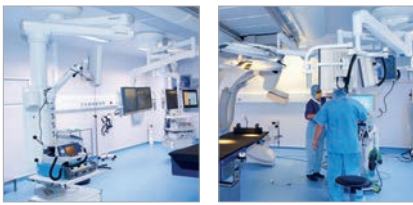
Hal terpenting adalah deteksi dini dan intervensi tepat untuk kasus-kasus yang dicurigai dapat menjadi berat. *Follow up* rutin selama minimal 7 hari setelah *onset* pertama. Pasien diminta menjaga higienitas, seperti selalu mencuci tangan atau desinfeksi alat-alat makan dan minum. Penyedia sarana penitipan anak atau sekolah diminta untuk rutin mendesinfeksi fasilitasnya.^{33,34} *World Health Organization* (WHO) telah menerbitkan suatu algoritma²¹ (Lampiran) yang mempermudah penanganan HFMD, agar angka morbiditas dan mortalitas dapat diturunkan.

RINGKASAN

HFMD adalah penyakit infeksi virus, yang sering disebabkan oleh virus *coxsackie* A16 dan *enterovirus* 71. Penyakit ini mengenai anak-anak, sedikit didominasi laki-laki dan jarang pada dewasa. Terapi HFMD hanya bersifat suportif, HFMD berat memerlukan terapi lebih intensif.^{28,35}

DAFTAR PUSTAKA

1. Sterling JC. Virus infections. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. 7th ed. Vol.II. UK: Blackwell Publishing; 2004. p.25-73.
2. Thumjaa A. Case series of hand foot mouth disease in children. *Int J Contemp Pediatr*. 2014;1(1):14-6.
3. Ragunathan RW, Pushparani RLM. Hand foot and mouth disease; A report of recent epidemic and review of literature. *Galle Medical Journal* 2009;14(9):19-21.
4. Sinclair C, Gaunt E, Simmonds P, Broomfield D, Nwafor N, Wellington L, et al. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection [Internet]. 2014 [cited 2015 January 15]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?articleid=20745>.
5. Nguyen NT, Pham HV, Hoang CQ, Nguyen TM, Phan HC, Phan LT, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam 2011. *BMC Infect Dis*. 2014;14:341.
6. Li W, Teng G, Tong H, Jiao Y, Zhang T, Chen H, et al. Study on risk factors for severe hand, foot and mouth disease in China. *PLoS ONE*. 2014 ;9(1):e87603.
7. Lozano A, Arora A, Mendoza N, Madkan V, Tying SK. Viral infections. In: Krieg T, Bickers DR, Miyachi Y, editors. *Therapy of skin diseases. A worldwide perspective on therapeutic approaches and their molecular basis*. Germany: Springer -Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p.157-62.
8. Cheng BY, Song C, Wang JF, Li XW. Using an autologistic regression model to identify risk factors and spatial risk patterns of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Mainland China. *BMC Public Health*. 2014;14:358.
9. Hii YL, Rocklov J, Ng N. Short term effects of weather on hand, foot and mouth disease. *PLoS ONE*.2011;6(2):e16796.
10. Montes M, Artieda J, Piniero LD, Gastesi M, Nieves ID, Cilla G. Hand foot and mouth disease outbreak and coxsackievirus A6 Northern Spain 2011. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4).
11. Vijayaraghavan PM, Chandy S, Selvaraj K, Pulimood S, Abraham AM. Virological investigation of hand, foot and mouth disease in a tertiary care center in South India. *J Glob Infect Dis*. 2012;4(3):153.
12. Sarma N. Hand, foot and mouth disease: Current scenario and Indian perspective. *Ind J Dermatol Venereol and Lepr*. 2013;79(2):165-71.
13. Wang JF, Quo YS, Chritakos G, Yang WZ, Liao YL, Li ZJ, et al. Hand, foot and mouth disease: Spatiotemporal transmission and climate. *Int J of Health Geo*. 2011;10:25.
14. Tan CW, Lai JK, Sam IC, Chan YF. Recent development in antiviral agents against enterovirus 71 infection. *J of Bio Sci*. 2014;21:14.
15. Yi L, Lu J, Kung HF, He ML. The virology and developments towards control of human enterovirus 71. *Critical review in Microbiology* 2011;37(4):313-27.
16. Xie J, Jiao Y, Qiu Z, Li Q, Li T. Significant elevation of B cells at the acute stage in enterovirus 71-infected children with central nervous system involvement. *Scand J of Infect Dis*. 2010;42:931-5.
17. Qiu S, Liu N, Jia L, Yang G, Su W, Li J, et al. A new treatment for neurogenic inflammation caused by EV71 with CR2-targeted complement inhibitor. *Virology Journal* 2012;9:285.



CONTINUING MEDICAL EDUCATION

18. Li W, Teng G, Tong H, Jiao Y, Zhang T, Chen H, et al. Study on risk factors for severe hand, foot, and mouth disease in China. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87603.
19. Wang W, Li W, Yang X, Zhang T, Wang Y, Zhong R, et al. Interleukin-8 is elevated in severe hand, foot, and mouth disease. *J infect Dev Ctries*. 2014;8(1):94-100.
20. Hii YL, Rocklöv J, Ng N. Short term effects of weather on hand, foot and mouth disease. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e16796.
21. World Health Organization. A guide to clinical management and public health response for hand, foot, and mouth disease (HFMD). Geneva: WHO Press; 2011 .p. 35-43.
22. Mochtar M. Diagnosis klinis cepat penyakit kulit dan kelamin yang sering dijumpai. Surakarta, Indonesia: Program buku teks LPP UNS dan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret; 2012 .p. 58-60.
23. Wang YR, Sun LL, Xiao WL, Chen LY, Wang XF, Pan DM. Epidemiology and clinical characteristics of hand foot, and mouth disease in a Shenzhen sentinel hospital from 2009 to 2011. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:539.
24. Gogsugur N, Gogsugur S. Hand, foot, and mouth disease, images in clinical medicine. *N Engl J Med*. 2010;362:14.
25. Puenpa J, Mauleekoonphairoj J, Linsuwanon P, Suwannakarn K, Chieochansin T, Korkong S. Prevalence and characterization of Enterovirus infections among pediatric patients with hand foot mouth disease, Herpangina and influenza like illness in Thailand, 2012. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98888.
26. Li Y, Dang S, Deng H, Wang W, Jia X, Gao N, Li M, et al. Breastfeeding, previous Epstein-barr virus infection, enterovirus 71 infection, and rural residence are associated with the severity of hand, foot, and mouth disease. *Eur J Pediatr*. 2013;172:661-6.
27. Li J, Lin C, Qu M, Li X, Gao Z, Zhang X. Excretion of enterovirus 71 in persons infected with hand, foot and mouth disease. *Virology Journal* 2013;10:31.
28. Belazarin LT, Lorenzo ME, Pearson AL, Sweeney SM, Wiss K. Exanthematous viral disease. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. Vol.2. Chapter 192. USA: McGraw Hill; 2012.p.4463.
29. Shilpashree HS, Sarapur S. Ciprofloxacin-induced erythema multiforme. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):339-41.
30. Belazarian L, Wszolek LA. Viral exanthems: Rubella, roseola, rubeola, enterovirus. In: Lebowhl MG, Heymann WR, Jones JB, Coulson I, editors. *Treatment of skin disease comprehensive therapeutic strategies*. 3rd ed. UK: Saunders Elsevier; 2010 .p.769.
31. Wang J, Du J, Wu Z, Jin Q. Quinacrine impairs Enterovirus 71 RNA replication by preventing binding of polypyrimidine-tract binding protein with internal ribosome entry sites. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e52954.
32. Yang Y, Xiu J, Zhang X, Zhang L, Yan K, Qin C, et al. Antiviral effect of matrine against human enterovirus 71. *Molecules* 2012;17:10370-6.
33. Liu J, Zhang GL, Huang GQ, Li L, Li CP, Wang M, et al. Therapeutic effect of Jinzhen oral liquid for hand, foot and mouth disease: A randomized, multi center, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94466.
34. Di B, Zhang Y, Xie H, Li X, Chen C, Ding P, et al. Circulation of coxsackievirus A6 in hand-foot-mouth disease in Guangzhou, 2010-2012. *Virology Journal* 2014;11:157.
35. James WD, Berger TG, Elston DM. Viral diseases. In: *Andrew's disease of the skin clinical dermatology* 11th ed Chap 19. UK: Saunders Elsevier. 2011 .p. 390.



LAMPIRAN

ALGORITMA PENATALAKSANAAN HAND, FOOT, AND MOUTH DISEASE (HFMD)/Herpangina

