



# Tata Laksana Komprehensif Terkini Penanganan Re-Emergensi *Hand, Foot, and Mouth Disease* (HFMD) di Indonesia: Tinjauan Lingkup

**Muhammad Alifian Remifta Putra**

Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

*Hand, foot, and mouth disease* (HFMD) merupakan penyakit eksantema dengan manifestasi utama berupa erupsi ruam makulopapular pada tangan, kaki, dan mulut disertai demam dengan berbagai komplikasi berbahaya yang dapat timbul pada anak usia di bawah lima tahun. Indonesia memiliki siklus wabah HFMD berulang, menjadikannya sebagai penyakit re-emergensi yang perlu diwaspadai. Penulis melakukan pencarian sistematis penelitian pada 3 *database*, yaitu Pubmed, Wiley Online Library, dan Science Direct, dengan kata kunci "*Hand, Foot, and Mouth Disease*," "*enterovirus*," and "*therapy*" yang dipublikasikan hingga Oktober 2023. Sebanyak 791 penelitian masuk dalam analisis dan kualitasnya dinilai menggunakan Newcastle-Ottawa Scale. Tata laksana komprehensif HFMD yang tersedia hingga kini mencakup upaya pencegahan, terapi, dan manajemen komplikasi. Penelitian terkini belum berhasil mengungkap pengobatan antivirus definitif, sehingga penatalaksanaan bersifat simptomatik, diikuti isolasi serta perawatan mulut dan kulit yang baik. Pada kasus berat, intervensi kasus kritis meliputi terapi antivirus, imunoglobulin intravena, serta dukungan sistem pernapasan dan sirkulasi darah. Vaksin *enterovirus A71* (EV-A71) yang dinonaktifkan terbukti menjadi pilihan paling efektif dan hemat biaya untuk perlindungan jangka panjang terhadap HFMD terkait EV-A71. Namun, evolusi epidemiologi *enterovirus* menyebabkan intervensi yang hanya didasarkan satu agen tidak memadai, diperlukan pengembangan tata laksana definitif dan vaksin multivalen yang efektif.

**Kata Kunci:** Penyakit eksantema, penyakit tangan, kaki, dan mulut, ruam makulopapular.

## ABSTRACT

Hand, foot, and mouth disease (HFMD) is an exanthematous disease with the main manifestation of a maculopapular rash eruption on the hands, feet, and mouth accompanied by fever with potentially serious complications in children under five-years-old. Indonesia has a recurring cycle of HFMD outbreaks, making it a re-emergent disease. The author conducted a systematic search in three databases, including Pubmed, Wiley Online Library, and Science Direct, with the keywords "hand, foot, and mouth disease," "enterovirus," and "therapy," published from 2000 until 2023. A total of 791 studies were included in the analysis, and their quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. The currently available comprehensive HFMD management includes prevention, therapy, and complication management. Current research has not succeeded in uncovering a definitive treatment; thus, management focused on symptomatics, followed by isolation with good oral and skin care. In severe cases, available options include antiviral therapy and intravenous immunoglobulin, along with respiratory and blood circulation system support. Research has shown that the inactivated Enterovirus A71 (EV-A71) vaccine is the most effective and cost-effective option. However, the evolution of enterovirus epidemiology caused one agent intervention that will be inadequate in the future; thus, developing definitive treatments and effective multivalent vaccines is essential. **Muhammad Alifian Remifta Putra. Recent Comprehensive Management of Re-Emergent Hand, Foot, and Mouth Disease (HFMD) in Indonesia: Systematic Research.**

**Keywords:** Exanthematous disease, hand, foot, and mouth disease, maculopapular rash.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Penyakit tangan, kaki, dan mulut atau *hand, foot, and mouth disease* (HFMD) secara umum merupakan penyakit eksantema akibat infeksi virus yang sering menyerang anak-anak berusia di bawah 5 tahun. HFMD memiliki manifestasi demam diikuti ruam

makulopapular atau lepuh pada bagian tangan, kaki, selangkangan, dan bokong serta berhubungan dengan timbulnya lesi nyeri ulseratif pada mulut.<sup>1</sup> Dua virus penyebab utama HFMD adalah *coxsackievirus A16* (CVA16) dan *enterovirus 71* (EV71).<sup>2</sup> CVA16 masih menjadi penyebab paling

umum, sedangkan EV71 yang tergabung dalam kelompok *enterovirus A* dari keluarga *Picornaviridae*, merupakan penyebab HFMD kedua paling umum.<sup>3</sup> Terdapat berbagai jenis *enterovirus* dan *coxsackievirus* lain yang mampu menyebabkan HFMD, meliputi virus A5, A6, A7, A9, A10, B1, B2, B3, serta B5.<sup>4</sup>

**Alamat Korespondensi** email: [alifianrp@yahoo.com](mailto:alifianrp@yahoo.com)



Meskipun insiden HFMD dengan penyebab utama EV71 lebih sedikit dibandingkan dengan virus CVA16, namun sebagai virus neurotropik, EV71 mampu menimbulkan infeksi yang lebih parah.<sup>5</sup> Infeksi EV71 juga sering terkait dengan berbagai komplikasi HFMD termasuk gejala neurologis, penyakit jantung seperti miokarditis dan kegagalan kardiopulmoner yang dapat fatal.<sup>6</sup> HFMD terutama menyerang populasi bayi dan anak-anak; insiden dan tingkat keparahan infeksi terjadi khususnya pada populasi anak di bawah usia 5 tahun yang umumnya memiliki sistem kekebalan tubuh yang belum sepenuhnya berkembang.<sup>7,8</sup>

Secara umum perjalanan gejala klinis HFMD dapat dibagi menjadi 5 tahap, yaitu tahap erupsi, tahap keterlibatan sistem saraf, tahap kegagalan kardiopulmoner dini, gagal jantung dan paru, hingga tahap pemulihan. Tahap pertama yaitu erupsi, gejala utamanya meliputi demam dan erupsi pada tangan, kaki, mulut, dan bokong. Ruam mulut bersifat enantema, membentuk herpangina. Gejala yang juga mungkin timbul meliputi batuk, rinorea, dan gejala sistemik non-spesifik. Pada beberapa kasus, infeksi mungkin hanya bermanifestasi ruam atau herpangina. Sebaliknya, ruam tidak terlihat di semua kasus. Ruam khas adalah makulo-papular dan mungkin vesikuler. Gambaran inflamasi mungkin mengelilingi vesikel, yang mungkin berisi sedikit cairan. Ruam bisa tidak gatal dan tidak nyeri. Resolusi umumnya tanpa keropeng, dan tidak menyebabkan jaringan parut. Ruam yang tidak khas dengan lesi lebih kecil dan dapat mengeras juga dapat muncul, umumnya tidak terlalu parah. Terkadang juga dilaporkan petekie dan ekimosis. Beberapa jenis *enterovirus*, seperti CV-A6 dan CV-A10,

dapat menyebabkan lesi kulit parah, dengan perubahan bulosa disertai nyeri dan pruritis yang meluas hingga ke tangan, kaki, dan mulut. Tahap ini mewakili gambaran klinis HFMD yang paling umum. Sebagian besar kasus sembuh dengan sendirinya pada tahap ini.<sup>9</sup>

Tahap kedua yaitu keterlibatan sistem saraf berkaitan dengan cedera dan komplikasi sistem saraf pusat (SSP). Hal ini umumnya dapat diobservasi 1–5 hari setelah infeksi. Gejalanya meliputi rasa lesu, kelemahan, nyeri kepala, muntah, iritabilitas, gemetar, miopati, dan kaku kuduk. Beberapa kasus dapat menunjukkan gejala neurologis yang lebih luas atau parah. Gambaran klinis tahap ini mewakili gambaran klasik HFMD berat, meski begitu sebagian besar kasus masih dapat ditangani.<sup>9</sup>

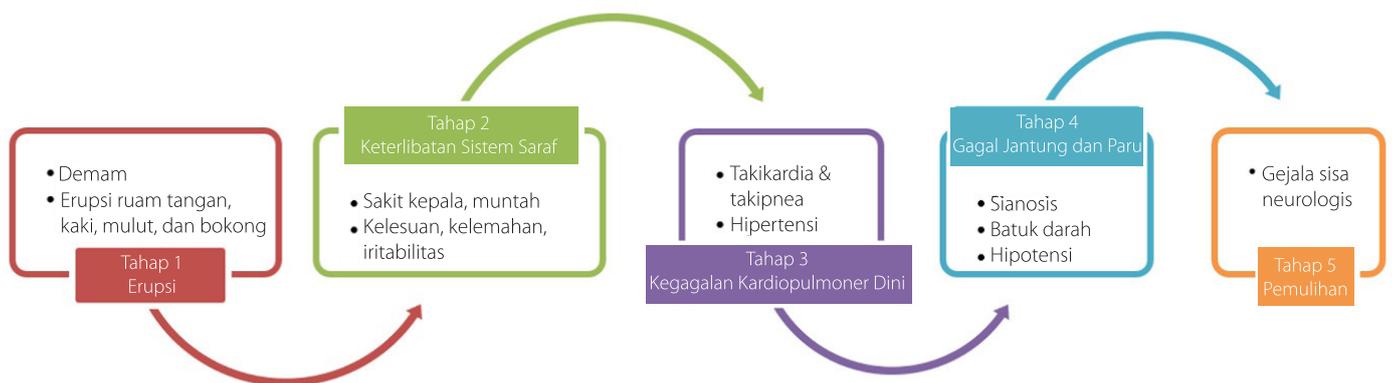
Tahap selanjutnya yaitu tahap kegagalan kardiopulmoner dini. Manifestasi klinis ini dapat terjadi pada 5 hari pertama penyakit yang ditandai dengan peningkatan denyut jantung dan laju pernapasan, disertai keringat dingin, ekstremitas dingin, kulit berbintik-bintik, dan peningkatan tekanan darah. Tahap ini mewakili tahap kritis HFMD; kunci menurunkan angka kematian yaitu melalui diagnosis dini dan penatalaksanaan yang tepat.<sup>8,9</sup> Tahap keempat yaitu gagal jantung dan paru yang merupakan perkembangan cepat dari stadium 3 ke 4. Gejalanya meliputi takikardia (bradikardia juga dapat ditemui), takipnea, sianosis, batuk berbusa merah muda atau bahkan dahak berdarah, hipotensi, dan hingga akhirnya kolaps kardiovaskular. Beberapa kasus mungkin menunjukkan ensefalopati parah; kejang dan koma mungkin terjadi. Tahap ini merupakan HFMD kritis

dan disertai angka kematian tinggi. Tahap terakhir atau kelima yaitu tahap pemulihan ditandai dengan demam berangsur-angsur mereda dan ketergantungan pada dukungan kardiovaskular berkurang. Fungsi SSP dan kardiopulmoner berangsur pulih, meskipun gejala sisa neurologis mungkin tetap ada.<sup>9</sup>

HFMD memiliki tingkat penularan yang tinggi dan sering terjadi dalam skala epidemi kecil yang berpusat pada komunitas, seperti taman kanak-kanak atau pusat penitipan anak, karena virus HFMD sangat menular.<sup>10</sup> HFMD dapat menular melalui berbagai metode yang meliputi jalur fekal-oral atau dapat juga melalui sekret nasofaring, sebagai contoh air liur, sputum, ataupun dari sekret hidung orang yang terinfeksi HFMD. Selain itu, jalur tidak langsung penyebaran HFMD dapat ditransmisikan melalui penyebaran bahan terkontaminasi yang sebelumnya disentuh oleh orang yang telah terinfeksi.<sup>11</sup> Insiden HFMD secara signifikan meningkat berkaitan dengan kondisi kelembapan yang meningkat.<sup>12</sup>

**METODE**

Pada penelitian ini, dilakukan pencarian sistematis terhadap 3 *database* meliputi PubMed, Wiley Online Library, dan Science Direct, dengan kata kunci “*hand, foot, and mouth disease*” AND “*enterovirus*” AND “*therapy*”; untuk mengidentifikasi penelitian relevan yang diterbitkan sejak tahun 2000 hingga 2023. Sebanyak 791 penelitian masuk dalam analisis dan kualitasnya dinilai menggunakan Newcastle–Ottawa Scale.<sup>13</sup> Karakteristik pasien dan data penelitian yang berkaitan dengan manajemen komprehensif penyakit HFMD dalam berbagai aspek diekstrak dan dianalisis serta dipaparkan dalam penelitian ini.



Gambar 1. Tahap perkembangan manifestasi klinis HFMD.<sup>1,2</sup>



**PEMBAHASAN  
PENATALAKSANAAN UMUM**

HFMD merupakan suatu sindrom klinis yang umumnya bersifat ringan dan penyakit *self-limiting* atau sembuh sendiri dalam 7 hingga 10 hari; sehingga penatalaksanaan HFMD umumnya berfokus pada terapi suportif.<sup>14</sup> Gejala demam dapat diberi *paracetamol*, sedangkan nyeri diatasi dengan *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) dan *paracetamol*. Aspek penting lain adalah memastikan pasien tetap terhidrasi dengan baik. Regimen obat berupa campuran *diphenhydramine* cair dikombinasi dengan *ibuprofen* cair untuk pasien berkumur dapat membantu melapisi bagian luka dan mengurangi rasa nyeri.<sup>15</sup> *Steroid* sebagai anti-inflamasi tidak menjadi pilihan utama karena ditemukan meningkatkan risiko menjadi HFMD parah.<sup>16</sup>

Tindakan pencegahan umum juga penting seperti menerapkan kebiasaan kebersihan diri yang baik dan hidup sehat. Dianjurkan

lebih sering mencuci tangan, dan mencegah anak-anak minum air yang tidak terbukti kebersihannya, serta menghindari makan makanan mentah dan telah dingin. Perlu diperhatikan juga lingkungan sekitar anak seperti mainan dan barang lain yang sering bersentuhan perlu rutin dibersihkan dan dapat dilakukan disinfeksi secara teratur. Selain itu, anak-anak dihindarkan dari kontak langsung dengan pasien HFMD.<sup>9</sup>

**Penatalaksanaan HFMD di Indonesia**

Hingga saat ini tidak ada pengobatan spesifik untuk HFMD.<sup>17</sup> Pengobatan lebih bersifat simptomatik. Sama halnya dengan berbagai pedoman penatalaksanaan HFMD, *paracetamol* ditujukan dalam mengatasi demam dan nyeri. Direkomendasikan juga penggunaan kompres hangat dan pemberian minum lebih sering guna menjaga anak tetap terhidrasi serta mengatasi demam. Pada anak yang berusia lebih tua, penggunaan obat kumur juga direkomendasikan guna mengurangi nyeri terkait luka di mulut akibat HFMD.<sup>17</sup>

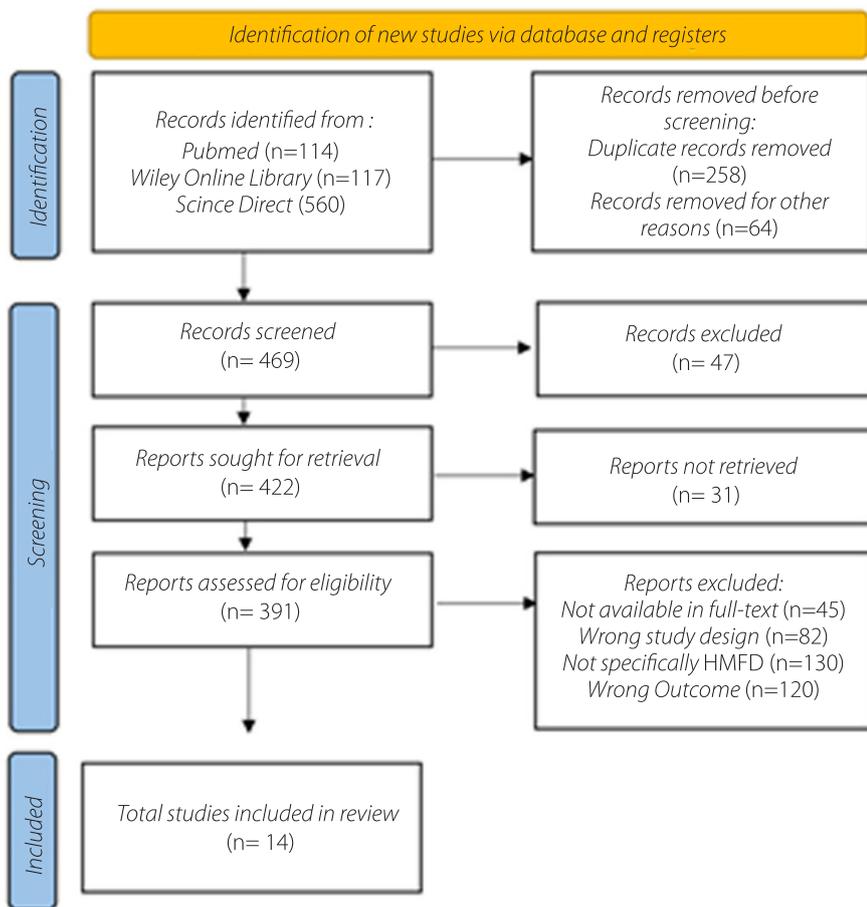
Belum terdapat pembaharuan anjuran penggunaan vaksin HFMD. Dengan demikian, fokus pengendalian dan pencegahan HFMD adalah dengan isolasi penderita HFMD guna memutus rantai penularan. Kejadian luar biasa/ KLB atau *outbreak* telah didokumentasikan oleh berbagai negara dan sering ditemukan di negara-negara Asia Tenggara, khususnya di lingkungan padat dan tertutup, contohnya asrama, sekolah, panti asuhan, pondok pesantren, dan tempat penitipan anak.<sup>17</sup>

Pembiasaan perilaku hidup bersih dan sehat (PHBS) menjadi upaya pencegahan lain yang dapat dipraktikkan guna mencegah penularan. Selain itu, menghilangkan kebiasaan membuang ludah ataupun menyentuh mulut dan mata dengan tangan yang tidak bersih, membiasakan menutup hidung dan mulut saat batuk dan bersin, serta membersihkan tangan setiap kali setelah menyentuh permukaan kotor dan sebelum makan dapat mencegah infeksi HFMD. Penderita HFMD umumnya memiliki kemampuan menularkan virus paling tinggi pada minggu pertama sakit, tetapi pasien tetap dapat menularkan virus beberapa hari atau bahkan minggu setelah gejala dan tanda infeksi hilang.<sup>17</sup>

**Pembaharuan Terkini Tata Laksana HFMD sebagai Penyakit *Re-Emerging***

Terdapat 14 penelitian dari tahun 2000-2023 yang relevan dengan penatalaksanaan HFMD. Artikel ditulis dengan berbagai desain studi meliputi uji klinis acak, uji eksperimental, meta-analisis, studi kasus-kontrol, dan studi observasi kohort. Umumnya jenis penelitian dapat dibagi menjadi 3 grup utama, yaitu kelompok pencegahan, terapi awal, dan manajemen komplikasi. Ukuran sampel bervariasi dari 13-2.184 pasien anak, dan kebanyakan studi merekrut populasi anak berusia di bawah 5 tahun. Genotip virus yang menjadi fokus juga bervariasi, namun semua studi berfokus pada 2 *enterovirus* utama, yaitu EV-A71 dan CVA-16.

Berbagai intervensi pada pasien anak meliputi upaya pencegahan, seperti vaksinasi EV-A71, terapi awal seperti *recombinant human interferon alpha-1b*, *recombinant human interferon alpha-2b*, terapi antivirus v-073, *pleconaril*, hingga manajemen komplikasi meliputi penggunaan *extra corporeal membrane oxygenation* (ECMO), *continuous veno-venous hemodiafiltration*



Gambar 2. Diagram alur PRISMA.



(CVHDF), intravenous immunoglobulin (IVIG), phentolamine, integrasi medikamentosa tradisional Cina dan barat, milrinone, Scutellaria

baicalensis, andrographolide sulfonate, hingga mannitol untuk berbagai komplikasi spesifik terkait HFMD berat, seperti kegagalan

kardiopulmoner, edema pulmoner, ensefalitis, dan infeksi sistem saraf pusat lainnya.

Tabel 1. Karakteristik studi.

No.	Penulis dan Tahun Publikasi	Intervensi	Karakteristik Studi			Karakteristik Subjek			Genotip Virus
			Desain Studi	Tujuan	Metode	Ukuran Sampel	Median Umur	Kondisi Spesifik	
<b>Pencegahan</b>									
1	Wang X, et al. 2019. <sup>21</sup>	Vaksinasi enterovirus A71	Studi kasus-kontrol tes negatif	Menilai efektivitas vaksin	Infeksi enterovirus konfirmasi laboratorium, & status vaksinasi. Anak positif EV-A71 adalah kasus; kontrol adalah anak yang dites negatif terinfeksi.	2.184 pasien anak	<5 tahun	-	Enterovirus A71
<b>Terapi Awal</b>									
2	Huang X, et al. 2016. <sup>29</sup>	Recombinant human interferon alpha-1b	Uji klinis acak	Menilai efikasi klinis obat	1) Kelompok inhalasi: rHuIFN- $\alpha$ 1b dinebulasi ultrasonik 1x sehari 15-20 menit selama 5 hari. 2) Kelompok injeksi: IM rHuIFN- $\alpha$ 1b selama 5 hari. 3) Kelompok kontrol: pengobatan suportif.	305 pasien anak	1) 1,93 $\pm$ 0,98 2) 1,89 $\pm$ 0,83 3) 2,17 $\pm$ 0,74 tahun	-	Enterovirus A71
3	Lin H, et al. 2016. <sup>30</sup>	Recombinant human interferon alpha-2b	Uji klinis acak	Menilai efikasi dan keamanan obat	Kelompok perlakuan dan kelompok plasebo masing-masing diberi semprotan IFN- $\alpha$ 2b dan plasebo.	372 pasien anak	20,1 $\pm$ 10,2 bulan	-	Enterovirus A71, coxsackie A16, enterovirus
4	Oberste, et al. 2009. <sup>26</sup>	Terapi antivirus V-073	Uji eksperimental	Evaluasi aktivitas spektrum anti-poliovirus	45 panel poliovirus dikumpulkan dan dievaluasi dalam uji efek sitopatik kultur sel. Panel terdiri dari ketiga serotipe enterovirus dan strain WT.	N/A	N/A	N/A	Enterovirus A71, coxsackie A16, enterovirus
5	Collett, et al. 2008. <sup>27</sup>	Pleconaril	Uji eksperimental	Evaluasi spektrum anti-poliovirus	1) Aktivitas antivirus & sitotoksik: uji perlindungan sel & konsentrasi efektif rata-rata (EC50). 2) Indeks terapeutik (TI): rasio CC50 dan EC50.	N/A	N/A	N/A	Enterovirus
<b>Manajemen Komplikasi</b>									
6	Hsia SH, et al. 2020. <sup>34</sup>	Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO)	Studi observasi kohort retrospektif	Evaluasi perbaikan klinis dan luaran	Luaran neurologis dan angka kesintasan setelah intervensi ECMO pada kondisi gagal jantung dan napas.	13 pasien anak	16 $\pm$ 10 bulan	HFMD berat dengan kegagalan	Enterovirus A71



7	Wang C, et al. 2019. <sup>33</sup>	Continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF)	Studi observasi kohort retrospektif	Evaluasi perbaikan klinis dan luaran	1) Kelompok CVVHDF 2) Kelompok terapi konvensional (non-CVVHDF). Dinilai demografi, karakteristik, dan luaran.	29 pasien anak	1) Non-CVVHDF: 21,0 (8,3; 23,8) 2) CVVHDF: 23,0 (12,5; 24,0)	HFMD berat dengan kegagalan	Enterovirus A71
8	Jiao W, et al. 2019. <sup>37</sup>	Intravenous immunoglobulin (IVIg)	Meta-analisis	Menilai efektivitas berbagai dosis	Pencarian <i>database</i> dan RevMan5.3 digunakan untuk mengevaluasi pengaruh dosis IVIg yang berbeda pada HFMD berat di berbagai uji klinis acak.	1.450 pasien anak	6 bulan-7 tahun	HFMD berat	Enterovirus
9	Yan Z, et al. 2017. <sup>38</sup>	Phentolamine	Uji klinis acak	Menilai efikasi dan keamanan	1) HFMD berat + PE: kelompok pengobatan, <i>phentolamine</i> IV dosis awal 5 µg/kg/menit. 2) Kelompok kontrol tidak menerima obat.	105 pasien anak	1,6±0,8 tahun	HFMD berat dengan edema pulmoner	Enterovirus
10	Li X, et al. 2017. <sup>18</sup>	Integrasi medikamentosa Cina dan Barat	Uji klinis acak	Menilai efikasi dan keamanan obat	1) HFMD berat menerima terapi WM saja. 2) HFMD berat menerima CM [ <i>reduning injection</i> atau <i>xiyanping injection</i> ] ditambah WM 7-10 hari.	451 pasien anak	1) WM: 1,93±1,46 2) CM+WM: 2,01±1,34	HFMD berat	Enterovirus
11	Wang SM, et al. 2016. <sup>11</sup>	Milrinone	Uji klinis acak	Menilai efikasi obat	Pasien dengan pengobatan <i>milrinone</i> dibandingkan pasien tanpa pengobatan <i>milrinone</i> .	24 pasien anak	<5 tahun	Ensefalitis batang otak terkait HFMD	Enterovirus A71
12	Lin, et al. 2016. <sup>41</sup>	Scutellaria baicalensis	Uji klinis acak	Menilai efikasi obat	1) Kelompok S. <i>baicalensis</i> (SB): SB inj 0,3–0,5 mL/kg 1x/hari. 2) Kelompok kontrol: <i>ribavirin</i> injeksi 10 mg/kg 1x/hari.	725 pasien anak	1) 20,8 ± 5,9 2) 20,1 ± 6,2	Ensefalitis terkait HFMD	Enterovirus A71
13	Li X, et al. 2013. <sup>40</sup>	Andrographolide sulfonate	Uji klinis acak	Menilai efikasi obat	1) Pasien dengan <i>andrographolide sulfonate</i> 5-10 mg/kg/hari selama 7-10 hari dan terapi konvensional. 2) Terapi konvensional saja.	230 pasien anak	1) 26,0 (14,2) 2) 25,7 (12,6)	HFMD berat	Enterovirus A71
14	Yang TT, et al. 2005. <sup>35</sup>	Mannitol	Studi observasi kohort retrospektif	Menilai efikasi obat	Analisis keterlibatan SSP di antara kasus positif kultur <i>enterovirus</i> dengan intervensi <i>mannitol</i> .	288 pasien anak	6,83 +/- 5,9 years	Infeksi sistem saraf pusat terkait HFMD	Non-polio enterovirus



Tabel 2. Luaran studi.

No.	Penulis & Tahun Publikasi	Intervensi	Kondisi Spesifik	Luaran	Kesimpulan
<b>Pencegahan</b>					
1	Wang X, et al. 2019. <sup>21</sup>	Vaksinasi <i>enterovirus</i>	-	1) Pada kasus parah, perkiraan VE 2 dosis adalah 100% (95% CI: -68,1%, 100%). 2) Pada kasus ringan, perkiraan VE yang disesuaikan dengan 1 dosis dan 2 dosis masing-masing adalah 69,8% dan 83,7%.	Vaksin EV-A71 terbukti bekerja dengan baik untuk anak-anak berusia <5 tahun di Beijing, Tiongkok.
<b>Terapi Awal</b>					
2	Huang X, et al. 2016. <sup>29</sup>	<i>Recombinant human interferon alpha-1b</i>	-	Perbedaan statistik yang signifikan dalam waktu bebas demam, waktu penyembuhan lesi kulit atau mukosa mulut yang khas, dan <i>viral load</i> EV71 pasien HFMD di antara kelompok inhalasi, kelompok injeksi IM, dan kontrol.	Terapi rHulFN- $\alpha$ 1b mengurangi waktu penyembuhan demam, waktu penyembuhan lesi kulit atau mukosa mulut yang khas, dan <i>viral load</i> EV71 pada anak dengan HFMD.
3	Lin H, et al. 2016. <sup>30</sup>	<i>Interferon alpha-2b spray</i>	-	1) Jumlah kasus positif virus berbeda secara signifikan antara kedua kelompok. 2) Kejadian efek samping (AE) dan AE parah (SAE) tidak berbeda secara signifikan.	Median durasi demam, sariawan atau vesikel (atau keduanya), dan ruam kulit serta median waktu kembali nafsu makan kelompok semprotan IFN- $\alpha$ 2b lebih singkat.
4	Oberste, et al. 2009. <sup>26</sup>	Terapi antivirus V-073	N/A	V-073 menghambat semua 45 virus polio dalam uji perlindungan efek sitopatik yang diinduksi virus, nilai konsentrasi efektif 50% (EC50) berkisar 0,003-0,126 $\mu$ M. 90% virus polio yang diuji dihambat pada EC50s $\leq$ 0,076 $\mu$ M (MIC90 = 32 ng/ml).	V-073 adalah kandidat antivirus yang menjanjikan untuk manajemen pasca-eradikasi insiden <i>poliovirus</i> .
5	Collett, et al. 2008. <sup>27</sup>	<i>Pleconaril</i>	N/A	<i>Pleconaril</i> menghambat replikasi PV2 dan PV3 dengan nilai EC50 <2 $\mu$ mol/L dan TIs 60 hingga >179. Namun, tidak menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap PV1 hingga konsentrasi tertinggi yang diuji.	<i>Pleconaril</i> relatif kuat dalam menghambat replikasi PV2 dan PV3, namun tidak memiliki aktivitas melawan PV1.
<b>Manajemen Komplikasi</b>					
6	Hsia SH, et al. 2020. <sup>34</sup>	<i>Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO)</i>	HFMD berat dengan kegagalan kardiopulmoner	Kelompok ECMO menunjukkan luaran neurologis yang jauh lebih baik (46% vs. 0%, p=0,005) dan tingkat kesintasan yang jauh lebih tinggi (77% vs. 30%, p=0,024).	ECMO disarankan dalam manajemen kegagalan kardiopulmoner berkaitan dengan HFMD.
7	Wang C, et al. 2019. <sup>33</sup>	<i>Continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF)</i>	HFMD berat dengan kegagalan kardiopulmoner	1) Fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) & indeks jantung (CI) kelompok CVVHDF membaik dibandingkan non-CVVHDF. 2) Kadar katekolamin plasma dan zat sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pada kelompok CVVHDF menurun secara signifikan.	1) CVVHDF mengurangi kadar katekolamin dan zat RAAS serta meningkatkan fungsi kardiovaskular. 2) Hemodiafiltrasi berkelanjutan merupakan terapi potensial pada pasien HFMD parah dengan gagal kardiopulmoner.
8	Jiao W, et al. 2019. <sup>37</sup>	<i>Intravenous immunoglobulin (IVIG)</i>	HFMD berat	1) Kelompok IVIG: waktu penyembuhan demam lebih singkat (p <0,00001), regresi ruam lebih pendek (p <0,05), penyembuhan klinis lebih singkat (p <0,00001) 2) Kelompok dosis tinggi: waktu penyembuhan demam lebih singkat (p <0,00001), regresi ruam lebih pendek (p <0,05), remisi gejala neurologis lebih pendek (p <0,05), penyembuhan klinis lebih lama dibanding kelompok dosis rendah (p > 0,05).	1) Dibanding terapi konvensional, dosis IVIG yang berbeda dikombinasikan dengan terapi konvensional dapat meningkatkan efek pada HFMD parah. 2) Dalam analisis subkelompok, efek kuratif pada kelompok dosis tinggi (1,0 g/kg/hari) lebih baik.



9	Yan Z, et al. 2017. <sup>38</sup>	Phentolamine	HFMD berat dengan edema pulmoner	Kelompok <i>phentolamine</i> : 1) tingkat CK, CK-MB dan cTnl, detak jantung dan SBP yang jauh lebih rendah dibandingkan kontrol. 2) Durasi rata-rata ketergantungan ventilator & rawat inap lebih pendek ( $p < 0,01$ ) 3) Tingkat kematian secara keseluruhan lebih rendah dibandingkan kontrol Tidak ada efek samping yang diamati pada kedua kelompok.	<i>Phentolamine</i> mengurangi angka kematian dan meringankan gejala PE yang diinduksi infeksi EV71 pada kasus HFMD berat.
10	Li X, et al. 2017. <sup>39</sup>	Integrasi medikamentosa Cina dan Barat	HFMD berat	1) Waktu paruh penurunan suhu, tingkat hilangnya ruam/herpes, batuk, kelesuan dan kelemahan, agitasi/iritabilitas pada kelompok terapi CM ditambah WM secara signifikan lebih tinggi, dibandingkan pada kelompok terapi WM. ( $p < 0,01$ ). 2) Tidak ada efek samping terkait obat yang diamati.	Integrasi medikamentosa Cina dan Barat dapat digunakan sebagai terapi guna meringankan gejala yang diinduksi infeksi EV71 pada kasus HFMD.
11	Wang SM, et al. 2016. <sup>11</sup>	Milrinone	Ensefalitis batang otak terkait HFMD	1) Mortalitas 1 minggu pasien dengan PE terkait EV71 secara signifikan lebih rendah pada pengobatan <i>milrinone</i> dibandingkan pasien tanpa pengobatan <i>milrinone</i> . 2) Median durasi hari bebas ventilator lebih lama pada kelompok <i>milrinone</i> .	Efektivitas dan kemanjuran pengobatan <i>milrinone</i> pada pasien dengan PE terkait EV71 telah dibuktikan dan dianjurkan.
12	Lin, et al. 2016. <sup>41</sup>	<i>Scutellaria baicalensis</i> (SB)	Ensefalitis terkait HFMD	1) Median durasi demam, waktu keterlibatan NS, dan jumlah pasien dengan ulkus mulut dan/atau vesikel, ruam kulit, menurun pada kelompok SB dibanding <i>ribavirin</i> . 2) <i>Viral load</i> menurun pada kelompok SB (efek antivirus lebih kuat dibanding kontrol)	SB cocok untuk pengobatan HFMD berat pada pasien berusia >1 tahun, di mana dapat meredakan demam dengan cepat, mengurangi lesi dan ruam pada mulut, serta meningkatkan keterlibatan NS dan terbukti relatif aman.
13	Li X, et al. 2013. <sup>40</sup>	<i>Andrographolide sulfonate</i> (AS)	HFMD berat	1) Komplikasi utama lebih jarang terjadi setelah pemberian AS. 2) Waktu penyembuhan demam rata-rata 96 jam untuk kontrol dan 48 jam untuk kombinasi AS ( $\chi^2 = 16,57, p < 0,001$ ). Tidak ada efek samping penting.	Kombinasi terapi konvensional dan AS dapat mempercepat penyembuhan dan pencegahan komplikasi HFMD berat.
14	Yang TT, et al. 2005. <sup>35</sup>	Mannitol	Infeksi sistem saraf pusat terkait HFMD	1) 282 kasus meningitis aseptik (84,7%), 44 kasus ensefalitis (13,2%), dan 7 kasus ensefalomielitis/sindrom mirip polio (2,1%). <i>Mannitol</i> diberikan pada 77,2% pasien (257/333), bersama dengan IVIG pada 6,6% (22/333). 2) Satu pasien meninggal karena penyakit HFMD, ensefalitis ditambah kegagalan kardiopulmoner. Delapan belas orang mengalami gejala sisa neurologis.	Usia yang lebih muda dan puncak WBC yang lebih tinggi merupakan faktor prognosis yang buruk terhadap infeksi SSP <i>enterovirus</i> yang parah pada kasus HFMD.

**PENCEGAHAN**

**Vaksinasi**

Vaksinasi menjadi pilihan utama tata cara pencegahan infeksi HFMD. Pada tahun 2016, vaksin *enterovirus A71* (EV-A71) yang tergolong vaksin yang dilemahkan, menjadi vaksin pertama yang disetujui dan diterapkan secara luas pada populasi anak di Tiongkok.<sup>18</sup> Sejak saat itu, tingkat morbiditas dan keparahan terkait EV-A71 menurun tajam, namun EV-A71 masih menjadi serotipe paling umum di wilayah yang belum menjalani vaksinasi,

meliputi Vietnam dan Korea.<sup>19,20</sup> Studi juga membuktikan bahwa vaksinasi EV-A71 efektif mengendalikan HFMD terkait EV-A71 pada anak-anak berusia di bawah 5 tahun. Vaksin inaktif EV-A71 tersedia untuk anak usia 6 bulan hingga 5 tahun, untuk mencegah HFMD yang disebabkan oleh EV-A71. Regimen imunisasi dasar adalah memberikan dua dosis dengan selang waktu 1 bulan.<sup>21</sup> Meski demikian, virus yang dapat menimbulkan infeksi HFMD mencakup berbagai serotipe, dan terdapat perubahan signifikan spektrum

epidemiologi *enterovirus* penyebab HFMD pasca-diterapkannya vaksin inaktif EV-A71 hingga menyebabkan perubahan prevalensi CV-A6, CV-A10, dan CV-A16 melebihi EV-A71 di Kunming, Provinsi Yunnan, Tiongkok.<sup>22</sup>

Tren penelitian saat ini berusaha mengendalikan HFMD secara efektif melalui pengembangan vaksin multivalen yang dapat menarget berbagai virus utama terkait HFMD (EV-A71, CV-A16, CV-A10, CV-A6) secara efektif. Berbagai tantangan dalam



pengembangan vaksin multivalen HFMD meliputi menemukan cara paling optimal menginduksi respons imun bawaan, dan metode paling seimbang dalam menginduksi respons imun terhadap berbagai antigen guna mengurangi risiko gangguan imun. Juga masih menjadi tantangan besar mencari cara paling efektif menginduksi respons imun protektif berspektrum luas yang mampu beradaptasi terhadap perubahan spektrum epidemi *enterovirus* yang berkaitan dengan HFMD. Selain itu, pengembangan vaksin multivalen merupakan proyek kompleks yang mencakup berbagai komponen seperti model hewan dan membuktikan keamanan serta kemanjuran vaksin multivalent HFMD, membangun sistem dan jaringan penelitian epidemiologi *enterovirus* di berbagai kawasan, serta fasilitas lengkap yang mampu mendukung pemilihan dan penelitian *strain* virus untuk pengembangan vaksin multivalen HFMD.<sup>23</sup>

## Pengendalian Infeksi di Rumah Sakit

Sistem pelayanan kesehatan dalam hal ini institusi beserta tenaga kesehatan memiliki peran besar dalam upaya pencegahan dan pengendalian infeksi termasuk HFMD. Hendaknya institusi beserta tenaga kesehatan bersifat proaktif dan secara ketat mampu melakukan identifikasi kasus dan lebih lanjut mengisolasi pasien terinfeksi HFMD. Perlu penetapan standar operasional prosedur beserta tindakan pencegahan standar yang dikerjakan setiap menerima kasus HFMD, menjaga kebersihan tangan dan melakukan disinfeksi fasilitas beserta barang-barang sekitar secara rutin. Disinfektan dengan kandungan klorin menjadi pilihan utama dan terbukti efektif mengeliminasi *enterovirus*.<sup>9</sup> Studi menunjukkan disinfeksi umum menggunakan lisol 5% atau etanol 75% tidak cukup efektif mengeradikasi *enterovirus*.<sup>24</sup>

## TATA LAKSANA

Hingga saat ini belum terdapat pengobatan antivirus definitif untuk HFMD. Pada kasus umum, pasien umumnya dapat diisolasi guna menghindari terjadinya infeksi silang, dan juga disarankan untuk melakukan perawatan rutin terhadap mulut dan kulit guna mencegah kontaminasi. Terapi yang saat ini berkembang berfokus menarget EV-A71 mengingat komplikasi neurologisnya yang berbahaya.<sup>25</sup>

## Terapi Antivirus

Pengembangan terapi antivirus belum membuahkan satu obat definitif; berbagai kandidat yang menjanjikan seperti molekul kecil, peptida antivirus, dan berbagai senyawa lainnya telah diidentifikasi serta beberapa telah melalui uji eksperimental dan akan memasuki tahap uji pre-klinik.<sup>25</sup> Pada tahap uji eksperimental, V-073 menjadi kandidat antivirus yang menjanjikan untuk manajemen pasca-eradikasi insiden *poliovirus* setelah uji efek sitopatik dan nilai konsentrasi efektif.<sup>26</sup> Uji coba eksperimental juga yang melaporkan bahwa *pleconaril*, agen anti-pikornaviral yang memiliki potensi baik. *Pleconaril* relatif kuat menghambat replikasi PV2 dan PV3, namun tidak memiliki aktivitas melawan PV1.<sup>27</sup>

*Ribavirin* dan IFN- $\alpha$ , mampu menunjukkan efek positif terbatas dalam penatalaksanaan HFMD.<sup>28</sup> Terapi *recombinant human interferon alpha-1b* (rHuIFN- $\alpha$ 1b) mempersingkat waktu penyembuhan demam, waktu penyembuhan lesi kulit atau mukosa mulut khas, dan *viral load* EV71 pada anak dengan HFMD.<sup>29</sup> *Interferon alpha-2b spray* juga mampu memberikan efek median durasi demam, sariawan atau vesikel (atau keduanya), dan ruam kulit serta median waktu kembali IFN- $\alpha$ 2b lebih singkat dibandingkan kontrol.<sup>30</sup> Penggunaan antivirus yang tersedia saat ini seperti *acyclovir* memberikan respons klinis yang bermanfaat, namun masih diperlukan uji coba klinis skala lebih besar guna memastikan keamanan dan efikasi *acyclovir* pada kasus HFMD.<sup>31</sup>

## Penanganan Komplikasi

### 1. Terapi Cairan

Berbagai komplikasi berkaitan dengan HFMD berat meliputi gagal jantung, edema otak, dan edema paru, sehingga perlu terapi cairan yang ketat. Standar tata laksana Kementerian Kesehatan Tiongkok merekomendasikan terapi cairan fisiologis 60–80 mL/kg/hari dengan kecepatan konstan 2,5–3,3 mL/kg/jam melalui infus pada kondisi pasien yang tidak mendapat medikamentosa yang memicu diuresis. Pada kondisi syok sirkulasi dapat diberikan cairan resusitasi *normal saline* 5–10 mL/kg setiap 15–30 menit dikombinasikan dengan agen vasoaktif seperti *milrinone*, *phenolamine*, dan *sodium nitroprusside*. Cairan koloid termasuk albumin dapat digunakan apabila kondisi syok sirkulasi tidak terkontrol meski telah diberikan pemberian cairan

fisiologis. Fasilitas kesehatan terkait juga dapat menggunakan berbagai kriteria monitor tambahan meliputi tekanan darah arteri invasif (ABP) dan tekanan vena sentral (CVP) guna memandu pemberian terapi cairan yang lebih optimal.<sup>9</sup>

### 2. Dukungan Pernapasan

Berdasarkan panduan tata laksana Kementerian Kesehatan Tiongkok,<sup>9</sup> ventilasi mekanis menjadi pilihan paling efektif guna meningkatkan suplai oksigen pada kasus HFMD berat. Jika terjadi kejang (sering terjadi sentakan mioklonik), pemberian antikonvulsan rutin dapat dipertimbangkan. Upaya pemasangan ventilasi mekanis didahului dengan pemberian analgesik dan sedasi yang cukup sebelum dilakukan intubasi trakea. Obat-obat antikonvulsan meliputi *midazolam* (intravena 0,1–0,3 mg/kg/jam), dan *fentanyl* (intravena 1–2  $\mu$ g/kg, waktu injeksi >60 detik, dengan injeksi pompa dosis rumatan intravena 1–4  $\mu$ g/kg/jam). Penggunaan alat isap yang berulang dan berkepanjangan selama usaha ventilasi mekanis perlu dihindari karena dapat mengurangi tekanan dalam saluran napas. Jalan napas perlu tetap terbuka dan diusahakan tabung endotrakeal tidak tersumbat bekuan darah.<sup>9</sup>

### 3. Dukungan Kardiovaskular

Beberapa jenis inotropi yang direkomendasikan untuk mengatasi gangguan jantung berkaitan HFMD meliputi *dopamine*, *dobutamine*, *epinephrine*, dan *milrinone*.<sup>9</sup> Umumnya komplikasi hemodinamik terjadi pada stadium 3 saat masih terdapat dinamika dan resistensi tinggi, sehingga penggunaan vasodilator masih dapat dipertimbangkan. *Milrinone* mampu memberikan efek anti-inflamasi dan imunoregulatori dalam kondisi respons inflamasi sistemik berkaitan dengan kasus HFMD parah.<sup>32</sup> *Milrinone* dapat diberikan dengan dosis awal 50–75  $\mu$ g/kg. secara infus dalam 15 menit. Dosis pemeliharaan dari 0,25  $\mu$ g/kg/menit, disesuaikan bertahap hingga mencapai dosis 1  $\mu$ g/kg/menit. Total durasi periode infus direkomendasikan tidak melebihi 72 jam. Tekanan darah perlu dikontrol ke tingkat di bawah hipertensi berat sesuai usia. Dapat dipertimbangkan pemberian *phenolamine* (1–20  $\mu$ g/kg/menit) atau *sodium nitroprusside* (0,5–5  $\mu$ g/kg/menit) dimulai dari dosis rendah dan bertahap ditingkatkan ke dosis yang sesuai. Tanda-tanda vital meliputi tekanan darah wajib



dipantau ketat selama terapi.<sup>9</sup>

Pada tahap 4 HFMD, berbeda dengan tahap 3, dapat bermanifestasi hipotensi, sehingga diberikan agen inotropik positif dan *vasopressor*, meliputi *dopamine* 5–20 µg/kg/menit, *norepinephrine* 0,05–2 µg/kg/menit, *adrenaline* 0,05–2 µg/kg/menit, serta *dobutamine* 2,5–20 µg/kg/menit. Jika tidak efektif, *levosimendan* atau *vasopressin* dapat dipertimbangkan. *Vasopressin* dosis 20 µg/kg, setiap 4 jam, diberikan intravena secara perlahan dengan durasi tergantung perbaikan hemodinamik. *Levosimendan* diberikan dengan dosis 6-12 µg/kg intravena dan dosis pemeliharaan 0,1 µg/kg/menit.<sup>9</sup>

#### a. Kegagalan Kardiopulmoner

Hemodiafiltrasi vena kontinu atau *continuous veno-venous hemodiafiltration* (CVVHDF) terbukti dapat mendukung fungsi kardiovaskular, sehingga menjadi salah satu opsi manajemen komplikasi kegagalan kardiopulmoner berkaitan HFMD berat.<sup>33</sup> Opsi lain adalah oksigenasi membran ekstrakorporeal atau *extra corporeal membrane oxygenation* (ECMO) yang dibuktikan mampu menjadi opsi pengobatan penyelamatan terakhir.<sup>34</sup>

#### b. Kontrol Tekanan Intrakranial

*Mannitol* dapat digunakan dalam upaya menurunkan tekanan intrakranial berkaitan kasus HFMD parah. *Mannitol* dapat dikombinasi dengan diuretik atau garam hipertonik dalam kondisi hipertensi intrakranial berat.<sup>35</sup> *Mannitol* 20% diberikan dalam dosis 0,25–1,0 g/kg, q4h–q8h, intravena cepat dalam 20–30 menit. Frekuensi pemberian dapat ditingkatkan hingga q2h–q4h pada kondisi hipertensi intrakranial berat atau terjadi herniasi serebral. Diuretik *furosemide* intravena dosis 1-2 mg/kg juga dapat menjadi opsi pada pasien dengan kelebihan beban jantung.<sup>9</sup>

#### c. Imunoglobulin Intravena (IVIG)

Pemberian pada tahap awal HFMD berat dapat mengurangi angka kematian dan menghambat perkembangan penyakit secara signifikan.<sup>36</sup> Meta-analisis Jiao, *et al*, yang membandingkan terapi konvensional dengan kombinasi terapi konvensional dan IVIG mendapati perbedaan signifikan pada saat regresi ruam, penyembuhan demam, dan perbaikan klinis yang lebih singkat pada terapi kombinasi.<sup>37</sup>

#### d. Tata Laksana Badai Katekolamin

*Esmolol* dapat menstabilkan tanda-tanda vital secara efektif pada kasus HFMD parah jika diberikan dini melalui mekanisme penurunan konsentrasi serum katekolamin, mengurangi tingkat kerusakan miokard, dan meningkatkan fungsi jantung.<sup>9</sup> Yan, *et al*, menemukan bahwa *phentolamine* terbukti mengurangi angka kematian dan meringankan gejala edema pulmoner akibat infeksi EV-A71 yang menimbulkan HFMD parah, sehingga menjadi salah satu opsi terapi edema pulmoner neurogenik.<sup>38</sup>

#### e. Corticosteroid

Pada pasien ensefalomielitis dan demam tinggi persisten, serta kasus kritis, dapat dipertimbangkan pemberian *methylprednisolone* 1–2 mg/kg/hari, atau *hydrocortisone* 3–5 mg/kg/hari, atau *dexamethasone* 0,2–0,5 mg/kg/hari selama 3-5 hari.<sup>9</sup>

#### f. Pengobatan Herbal Tradisional Tiongkok

Penelitian menguji kombinasi pengobatan tradisional Cina (*Chinese medicine/CM*) berupa injeksi Reduning atau Xiyanping dengan pengobatan barat (*Western medication/WM*) dibandingkan dengan terapi WM saja pada kasus HFMD berat selama 7-10 hari menunjukkan waktu paruh penurunan suhu, tingkat hilangnya ruam/herpes, batuk, kelesuan dan kelemahan, agitasi/iritabilitas

pada kelompok terapi CM ditambah WM secara signifikan lebih baik dibandingkan pada kelompok terapi WM, serta tidak ditemukan efek samping signifikan.<sup>39</sup>

Penelitian Li, *et al*,<sup>40</sup> dengan pemberian *andrographolide sulfonate* dan penelitian Lin, *et al*,<sup>41</sup> dengan pemberian *S. baicalensis* menunjukkan bahwa penambahan kedua obat ini dapat mengurangi terjadinya komplikasi besar serta meredakan gejala simtomatis seperti demam, hingga mengurangi durasi dan jumlah lesi ruam pada mulut.

#### SIMPULAN

Hingga saat ini belum ada pengobatan antivirus definitif untuk HFMD, sehingga umumnya penatalaksanaan bersifat simtomatik. Untuk kasus umum, diberikan obat simtomatik berdasarkan gejala, mengisolasi pasien untuk menghindari infeksi silang, dan melakukan perawatan mulut dan kulit yang baik untuk menghindari kontaminasi. Pengobatan optimal kasus HFMD berat meliputi intervensi pasien kritis, terapi antivirus, terapi imunoglobulin, serta dukungan sistem pernapasan dan sirkulasi darah.

Vaksin *enterovirus A71* (EV-A71) yang dinonaktifkan telah terbukti memberikan perlindungan tingkat tinggi terhadap HFMD terkait EV-A71, sehingga menjadi opsi yang paling efektif dan hemat biaya dalam jangka panjang. Namun, sirkulasi multipel patogen secara bersamaan yang dapat menyebabkan HFMD dan evolusi epidemiologi molekuler *enterovirus*, sehingga intervensi hanya didasarkan pada satu agen saja tidak memadai; diperlukan penelitian lanjutan pengembangan vaksin multivalen yang efektif.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1097-105. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70209-X.
2. Zhu P, Ji W, Li D, Li Z, Chen Y, Dai B, et al. Current status of hand-foot-and-mouth disease. *J Biomed Sci*. 2023;30:15. DOI: 10.1186/s12929-023-00908-4.
3. Nayak G, Bhuyan SK, Bhuyan R, Sahu A, Kar D, Kuanar A. Global emergence of Enterovirus 71: A systematic review. *Beni Suf Univ J Basic Appl Sci*. 2022;11(1):78. DOI: 10.1186/s43088-022-00258-4.
4. Guerra AM, Orille E, Waseem M. Hand, foot, and mouth disease [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431082/>
5. Yi EJ, Shin YJ, Kim JH, Kim Tg, Chang SY. Enterovirus 71 infection and vaccines. *Clin Exp Vaccine Res*. 2017;6(1):4–14. DOI: 10.7774/cevr.2017.6.1.4.
6. Omana-Cepeda C, Martinez-Valverde A, del Mar Sabater-Recolons M, Jane-Salas E, Mari-Roig A, Lopez-Lopez J. A literature review and case report



- of hand, foot and mouth disease in an immunocompetent adult. *BMC Res Notes*. 2016; 9:165. DOI: 10.1186/s13104-016-1973-y.
7. Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: Current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):391–8. DOI: 10.1007/s10096-018-3206-x.
  8. Gonzalez G, Carr MJ, Kobayashi M, Hanaoka N, Fujimoto T. Enterovirus-associated hand-foot and mouth disease and neurological complications in Japan and the rest of the world. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5201. DOI: 10.3390/ijms20205201.
  9. Li XW, Ni X, Qian SY, Wang Q, Jiang RM, Xu WB, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hand, foot and mouth disease 2018 edition. *World J Pediatr*. 2018;14:437–47. DOI: 10.1007/s12519-018-0189-8.
  10. Bubba L, Broberg EK, Jasir A, Simmonds P, Harvala H. Circulation of non-polio enteroviruses in 24 EU and EEA countries between 2015 and 2017: A retrospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(3):350–61. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30566-3.
  11. Wang SM, Liu CC. Enterovirus 71: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(6), 735–42. DOI: 10.1586/eri.09.45.
  12. Cheng Q, Bai L, Zhang Y, Zhang H, Wang S, Xie M, et al. Ambient temperature, humidity and hand, foot, and mouth disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2018;625:828–36. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.006.
  13. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2013. Available from: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
  14. Center for Disease Control and Prevention. foot, and mouth disease [Internet]. 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/hand-foot-mouth/index.html>.
  15. Purwanthi IGAP. Penyakit tangan, kaki, dan mulut. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2016; 43(11):815-819.
  16. Singh S, Mane SS, Kasniya G, Cartaya S, Rahman MM, Maheshwari A, et al. Enteroviral infections in infants. *Newborn*. 2022;1(3): 298-305. DOI: 10.5005/jp-journals-11002-0036.
  17. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Hand, foot, and mouth disease [Internet]. 2016. Available from: <https://www.idai.or.id/artikel/klinik/keluhan-anak/hand-foot-mouth-and-disease-hfmd>.
  18. He F, Rui J, Deng Z, Zhang Y, Qian K, Zhu C, et al. Surveillance, epidemiology and impact of EV-A71 vaccination on hand, foot, and mouth disease in Nanchang, China, 2010–2019. *Front Microbiol*. 2022;12:811553. DOI: 10.3389/fmicb.2021.811553.
  19. Hoa-Tran TN, Dao AT H, Nguyen AT, Kataoka C, Takemura T, Pham CH, et al. Coxsackieviruses A6 and A16 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam, 2008–2017: Essential information for rational vaccine design. *Vaccine*. 2020;38:8273–85. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.11.031.
  20. Kang HJ, Yoon Y, Lee Y, Kim HJ, Lee DY, Lee JW, et al. A different epidemiology of enterovirus a and enterovirus b co-circulating in Korea, 2012–2019. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10:398–407. DOI: 10.1093/jpids/piaa111.
  21. Wang X, An Z, Huo D, Jia L, Li J, Yang Y, et al. Enterovirus A71 vaccine effectiveness in preventing enterovirus A71 infection among medically-attended hand, foot, and mouth disease cases, Beijing, China. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1183-1190. DOI: 10.1080/21645515.2019.1581539.
  22. Wang M, Chen T, Peng J, Luo Y, Du L, Lu Z, et al. The spatial-temporal distribution and etiological characteristics of hand-foot-and-mouth disease before and after EV-A71 vaccination in Kunming, China, 2017–2020. *Sci Rep*. 2022;12 (1):17028. DOI: 10.1038/s41598-022-21312-2.
  23. Zhang X, Zhang Y, Li H, Liu L. Hand-foot-and-mouth disease-associated enterovirus and the development of multivalent HFMD vaccines. *Int Mol J Sci*. 2023; 24(1):169. DOI: 10.3390/ijms24010169.
  24. Abzug MJ. The enteroviruses: Problems in need of treatments. *J Infect*. 2014 Jan;68 Suppl 1:S108-14. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.020.
  25. Lin JY, Kung YA, Shih SR. Antivirals and vaccines for enterovirus A71. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):65. DOI: 10.1186/s12929-019-0560-7.
  26. Oberste MS, Moore D, Anderson B, Pallansch MA, Pevear CD, Collett MS. In vitro antiviral activity of V-073 against polioviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4501-3. DOI: 10.1128/AAC.00671-09.
  27. Collett MS, Neyts J, Modlin JF. A case for developing antiviral drugs against polio. *Antiviral Res*. 2008;79(3):179–187. DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.04.002.
  28. Zhang HP, Wang L, Qian JH, Cai K, Chen YH, Zhang QL, et al. Efficacy and safety of ribavirin aerosol in children with hand-foot-mouth disease. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014;16(3):272-6.
  29. Huang X, Zhang X, Wang F, Wei H, Ma H, Sui M, et al. Clinical efficacy of therapy with recombinant human interferon alpha1b in hand, foot, and mouth disease with enterovirus 71 infection. *PLoS ONE*. 2016;11(2): e0148907. DOI: 10.1371/journal.pone.0148907.
  30. Lin H, Huang L, Zhou J, Lin K, Wang H, Xue X, et al. Efficacy and safety of interferon-alpha2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: A multicenter, randomized, double-blind trial. *Adv Virol*. 2016;161(11):3073–80.
  31. Wang SM, Liu CC. Enterovirus 71: Epidemiology, pathogenesis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(6):735–42.
  32. Wang SM. Milrinone in enterovirus 71 brain stem encephalitis. *Front Pharmacol*. 2016;7:82. DOI: 10.3389/fphar.2016.00082.
  33. Wang C, Cui Y, Zhu Y, Wang F, Rong Q, Zhang Y. Continuous hemodiafiltration as a rescue therapy for patients with cardiopulmonary failure caused by enterovirus-71: A retrospective observational study in a PICU. *BMC Infect Dis*. 2019 Oct 21;19(1):866. DOI: 10.1186/s12879-019-4519-9.



34. Hsia SH, Lin JJ, Chan OW, Lin TY. Cardiopulmonary failure in children infected with enterovirus A71. *J Biomed Sci.* 2020 Apr 16;27(1):53. DOI: 10.1186/s12929-020-00650-1.
35. Yang TT, Huang LM, Lu CY, Kao CL, Lee WT, Lee PI, et al. Clinical features and factors of unfavorable outcomes for non-polio enterovirus infection of the central nervous system in northern Taiwan, 1994–2003. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005;38(6):417–24.
36. Cai K, Wang Y, Guo Z, Yu H, Li H, Zhang L, Lin TY. Clinical characteristics and managements of severe hand, foot and mouth disease caused by enterovirus A71 and coxsackievirus A16 in Shanghai, China. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):285. DOI: 10.1186/s12879-019-3878-6.
37. Jiao W, Tan SR, Huang YF, Mu LH, Yang Y, Wang Y, et al. The effectiveness of different doses of intravenous immunoglobulin on severe hand, foot and mouth disease: A meta-analysis. *Med Princ Pract.* 2019 Jun;28(3):256–63. DOI: 10.1159/000496926.
38. Yan Z, Shang Y, Li F, Xie F, Qian H, Zhang Y, et al. Therapeutic efficacy of phentolamine in the management of severe hand, foot and mouth disease combined with pulmonary edema. *Exp Ther Med.* 2017 Apr;13(4):1403-7. DOI: 10.3892/etm.2017.4104.
39. Li Xh, Li Sj, Xu Y, Wei D, Shi QS, Zhu QX, et al. Effect of integrated chinese and western medicine therapy on severe hand, foot and mouth disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Chin J Integr Med.* 2017;23:887–92. DOI: 10.1007/s11655-016-2504-3.
40. Li X, Zhang C, Shi Q, Yang T, Zhu Q, Tian Y, et al. Improving the efficacy of conventional therapy by adding andrographolide sulfonate in the treatment of severe hand, foot, and mouth disease: A randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013:316250. DOI: 10.1155/2013/316250.
41. Lin H, Zhou J, Lin K, Wang H, Liang Z, Ren X, et al. Efficacy of *Scutellaria baicalensis* for the treatment of hand, foot, and mouth disease associated with encephalitis in patients infected with EV71: A multicenter, retrospective analysis. *Biomed Res Int.* 2016:5697571. DOI: 10.1155/2016/5697571.