



Manajemen Varisela Neonatal

Rohmatul Hajiriah Nurhayati

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram/RSUP
Nusa Tenggara Barat, Mataram, Indonesia

ABSTRAK

Infeksi primer *varicella-zoster virus* (VZV) neonatal sangat menular dan berisiko tinggi menyebabkan kematian. Diagnosis klinis varisela neonatal melalui temuan lesi patognomonik dalam berbagai stadia di saat bersamaan. Infeksi ini dapat diatasi dengan terapi asiklovir; penelitian terbaru lebih merekomendasikan rute intravena dibandingkan rute oral, terutama untuk infeksi yang telah menyebar. Selain pengobatan, dilakukan pencegahan untuk meminimalkan penularan virus.

Kata kunci: Asiklovir, varisela neonatal, *varicella zoster virus*

ABSTRACT

Primary infections of *varicella-zoster virus* (VZV) in neonatus are highly contagious and have a high risk of death. Neonatal varicella can be diagnosed clinically through simultaneous pathognomonic lesions at various stages. Recent research shows that intravenous route is recommended, especially in systemic infections. Preventive measures should be taken to minimize virus transmission. **Rohmatul Hajiriah Nurhayati. Management of Neonatal Varicella**

Keywords: Acyclovir, neonatal varicella, *varicella zoster virus*

PENDAHULUAN

Varisela neonatal merupakan kasus jarang, namun berisiko tinggi menjadi lebih berat dengan tingkat kematian 20-31%.¹ Penelitian *Australian Paediatric Surveillance Unit* (APSU) sepanjang tahun 2006 hingga 2009, mengidentifikasi 16 kasus varisela neonatal, setara dengan 2,0 per 100.000/tahun; menurun dibandingkan saat program APSU pertama kali pada tahun 1995-1997. Penurunan ini dikaitkan dengan *universal varicella vaccination* sejak tahun 2005 di Australia.² Angka kejadian varisela neonatal di Indonesia belum pernah diteliti.³

Sebagian besar varisela neonatus telah menderita komplikasi, sehingga meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas secara signifikan.¹ Oleh sebab itu, dibutuhkan penanganan segera untuk mengatasi komplikasi dan mencegah kematian.⁴

PATOFISIOLOGI

Varisela atau *chickenpox* adalah infeksi primer virus *varicella-zoster* (VZV) yang umumnya menyerang anak dan merupakan penyakit sangat menular.⁵ Infeksi varisela pada

neonatus jarang terjadi dan dilaporkan. Varisela neonatal terjadi pada 28 hari pertama kehidupan disebabkan infeksi yang didapat dari ibu.⁶ Neonatus prematur dengan usia gestasi <28 minggu atau dengan berat badan lahir di bawah 1000 gram lebih berisiko menderita varisela berat selama 6 minggu pertama setelah lahir.^{7,8}

Virus masuk dan menginfeksi melalui kontak langsung dari lesi di kulit atau melalui *droplet* sekret saluran napas kemudian masuk ke *regional lymph nodes*. Replikasi virus terjadi di *regional lymph nodes* selama 2-4 hari diikuti dengan viremia primer. Infeksi primer menimbulkan respons imun humoral melalui produksi antibodi imunoglobulin (Ig) A, IgM, dan IgG *anti-Varicella Zoster Virus antibodies* yang selanjutnya berguna sebagai perlindungan terhadap re-infeksi.^{8,9}

Varisela neonatal biasanya diperoleh secara perinatal, memiliki dua presentasi. Jika ibu mendapat infeksi sejak kurang dari lima hari sebelum persalinan hingga dua hari setelah persalinan, bayi berisiko tinggi mengalami infeksi berat karena *varicella-associated*

antibodies tidak ditransfer ke bayi dalam periode waktu tersebut.⁷ Jika ibu telah menderita infeksi lebih dari lima hari sebelum persalinan, antibodi yang memadai telah ditransfer ke bayi sehingga infeksi varisela pada bayi tidak begitu parah.^{1,7}

Neonatus terinfeksi dianggap bersifat menular pada hari 1-2 saat timbulnya *rash* hingga seluruh lesi menjadi krusta. Setelah infeksi primer VZV, virus menjadi laten di *dorsal root ganglion* dan dapat re-aktivasi kembali dalam bentuk herpes zoster. Bayi yang telah terinfeksi VZV baik kongenital maupun postnatal, memiliki risiko menderita herpes zoster selama masa pertumbuhan dan masa tuanya.¹⁰

MANIFESTASI KLINIS

Varisela neonatal umumnya bermanifestasi dalam 2 hingga 12 hari setelah kelahiran. Masa inkubasi sejak paparan hingga munculnya ruam berkisar 10 hingga 23 hari, rata-rata 14 hari.¹

Pada infeksi primer varisela jarang dijumpai gejala prodromal, hanya didapatkan demam

Alamat Korespondensi email: kuranatika@gmail.com



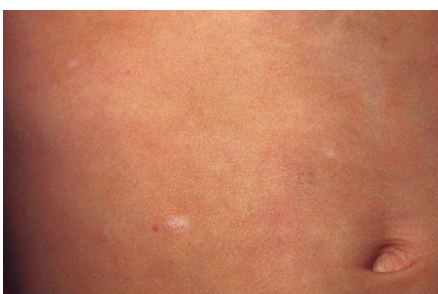
dan malaise ringan bersamaan dengan munculnya lesi di kulit. Setelah 24-28 jam, timbul lesi awal kulit berupa makula kecil eritematosa atau papul yang kemudian menjadi *vesicular phase* dengan cepat.⁹ Lesi kulit yang telah berkembang sempurna dapat menunjukkan gambaran "*dewdrop on a rose petal*". Lesi infeksi varisela awalnya timbul di kulit kepala, wajah, badan, dan selanjutnya menyebar ke ekstremitas. Lesi yang timbul lebih dahulu akan menjadi krusta, dan lesi baru terus berkembang sehingga menghasilkan gambaran khas, yaitu terdapat semua stadia lesi secara bersamaan pada suatu saat.¹⁰ Lesi baru akan terus berkembang hingga 3-4 hari, kemudian sebagian besar lesi akan menjadi krusta pada hari ke-6. Lesi varisela akan mengalami penyembuhan dengan hipopigmentasi dan jaringan parut, terutama di lokasi awal timbulnya lesi.⁹



Gambar 1.1 Lesi awal varisela berupa makula eritema, papul



Gambar 1.2 Lesi yang telah berkembang dan menunjukkan gambaran "*dewdrops on a rose petal*".⁹



Gambar 1.3 Makula hipopigmentasi dan scars pada pasien riwayat menderita varisela.⁹

DIAGNOSIS

Diagnosis varisela neonatal biasanya didasarkan gambaran klinis, yaitu lesi patognomonik dalam berbagai stadia pada saat bersamaan. Pemeriksaan penunjang dapat dilakukan apabila didapatkan keraguan diagnosis klinis. *Tzanck smear* telah terbukti menjadi metode diagnostik yang dapat diandalkan, dengan sensitivitas 76,9% dan spesifisitas 100%.¹¹ Namun, lesi varisela dan herpes zoster tidak dapat dibedakan melalui *Tzanck smear*.¹⁰ Adanya sel raksasa multinukleus (*multinucleated giant cells*) dan sel-sel epitelial yang terdiri dari badan inklusi asidofilik intranuklear membedakan lesi-lesi kutan yang dihasilkan oleh VZV dari seluruh erupsi vesikular lainnya (misalnya karena variola dan poxvirus lain, serta oleh *coxsackievirus* dan *echovirus*), kecuali yang dihasilkan oleh HSV.⁹

Polymerase Chain Reaction (PCR) dianggap sebagai alat diagnostik terbaik dengan sensitivitas 97-100%.¹¹ Metode DFA (*direct fluorescent antibody staining*) memiliki sensitivitas dan spesifisitas sangat baik, meskipun kinerjanya lebih rendah daripada PCR.¹² *Viral culture* dapat digunakan untuk mendiagnosis varisela pada ibu dan bayi, namun hasilnya membutuhkan waktu hingga seminggu.¹³

TATALAKSANA

Asiklovir direkomendasikan untuk varisela perinatal, terutama yang memiliki komplikasi. Cara ini diharapkan dapat mengurangi tingkat keparahan dan durasi *rash* pada neonatus. Asiklovir diubah oleh *viral thymidine kinase* menjadi senyawa trifosfat aktif yang menghambat polimerase DNA virus, sehingga dapat mencegah sintesis DNA virus. Tidak memiliki efek pada virus *dormant* dan perlu diberikan lebih awal untuk mempengaruhi replikasi virus.¹⁴ Waktu paruh pada neonatus sekitar 5 jam, 2 - 5 jam pada orang dewasa dan anak-anak di atas 3 bulan. Asiklovir dapat menembus cairan serebrospinal dan cairan okular dengan baik. Penyerapan obat rute oral terbatas dengan bioavailabilitas 10-20%.^{15,16}

Masih didapatkan keraguan mengenai dosis optimal asiklovir.^{14,17} Salah satu penelitian penelitian prospektif berbasis populasi di Perancis bertujuan untuk mendukung regimen dosis 24 mg/kgBB. Penelitian dilakukan pada anak usia 0-2 tahun yang

menjalani perawatan selama 5 hari dan telah terbukti/dicurigai menderita infeksi HSV atau VZV. Pasien berusia kurang dari 1 bulan menerima asiklovir dengan dosis 24 mg/kgBB setiap 8 jam. Pasien berusia antara 1 bulan dan 2 tahun mendapatkan dosis asiklovir 24 mg/kgBB empat kali sehari. Regimen dosis tersebut telah terbukti adekuat sebagai tatalaksana infeksi HSV, sedangkan untuk tatalaksana infeksi VZV dibutuhkan dosis dua kali lipat bagi pasien berusia lebih dari 3 bulan.¹⁷

Dosis aman asiklovir oral pada penelitian, yaitu maksimal 80 mg/kgBB/hari, selama 5-7 hari. Beberapa kasus pengobatan tidak terkontrol menunjukkan bahwa dosis lebih rendah serta durasi terapi lebih pendek dapat memiliki efektivitas yang sama.¹⁸

Literatur terbaru lebih merekomendasikan pemberian asiklovir intravena pada pasien neonatus. Dosis standar adalah 10 mg/kg IV, diberikan setiap 8 jam selama 2 minggu atau 500 mg/m² setiap 8 jam selama 10 hari.¹⁶ Dosis 20 mg/kg IV setiap 8 jam meningkatkan *outcome* pada pasien infeksi telah menyebar serta infeksi intrakranial.^{16,19}

KOMPLIKASI

Spektrum dan kejadian komplikasi yang berhubungan dengan penyakit tampaknya signifikan berbeda sesuai usia pasien. Selama satu bulan pertama kehidupan, komplikasi terbanyak adalah *bacterial superinfection of cutaneous lesions* dan keterlibatan saluran pernapasan bawah atau sistem saraf pusat.¹⁸ Di sisi lain, transmisi neuronal dianggap sebagai mekanisme infeksi VZV melalui transportasi retrograd, sehingga virus melalui akson neuron perifer dan saraf simpatik menuju ke nukleus di *sensory ganglion*. Mekanisme tersebut juga bertanggung jawab terhadap infeksi *central nervous system* seperti ensefalitis.²⁰

PENCEGAHAN

Hampir tidak mungkin untuk menghindari infeksi VZV pada individu rentan, karena virus ini bersifat *highly communicable*. Beberapa upaya dapat dilakukan untuk mencegah infeksi, yaitu penderita infeksi VZV aktif, rekomendasi rawat inap di ruang isolasi yang memiliki *negative pressure ventilation*.²¹ Pada neonatus yang telah terinfeksi VZV, pemberian *Varicella Zoster Immunoglobulin* (VZIG) dapat mengurangi tingkat keparahan. VZIG dapat meningkatkan respons imun melalui peningkatan sel *natural*



killer dan antibodi spesifik terhadap VZV.²²

Namun, VZIG tidak dapat dijadikan pencegahan terhadap infeksi VZV pada neonatus. Hal tersebut berdasarkan penelitian yang menunjukkan bahwa VZIG tidak banyak mencegah infeksi karena didapatkan 64% bayi terpapar virus selama minggu terakhir kehamilan ibu hingga 4 minggu setelah

lahir, serta 57% menunjukkan gejala varisela neonatal. Pada beberapa kasus, kegagalan efektivitas pemberian VZIG tidak dapat dihindari karena infeksi pada janin yang telah terjadi.²³

SIMPULAN

Varisela neonatal terjadi akibat infeksi primer virus *varicella-zoster* (VZV) pada 28

hari pertama kehidupan. Varicella bersifat sangat menular dan dapat didiagnosis klinis berdasarkan adanya lesi dalam berbagai stadium secara bersamaan. Dosis dan rute pemberian asiklovir perlu diperhatikan untuk mencapai perbaikan klinis. Selain itu, dapat dilakukan pencegahan penularan virus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh SN, Tahazzul M, Singh A, Chandra S. Varicella infection in a neonate with subsequent staphylococcal scalded skin syndrome and fatal shock. *BMJ Case Rep.* 2012;2012. pii: bcr2012006462.
2. Khandaker G, Marshall H, Peadar E, Zurynski Y, Burgner D, Buttery J, et al. Congenital and neonatal varicella: Impact of the national varicella vaccination programme in Australia. *Arch Dis Childhood* 2011;96(5):453-6
3. Sondakh C, Kandou RT, Kapantow GM. Profil varisela di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Prof DR. RD Kandou Manado Periode Januari–Desember 2012. *e-Clinic* 2015; 3.1
4. van Lier A, van der Maas NA, Rodenburg GD, Sanders EA, de Melker HE. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2011;11(1): 85.
5. Varisela. In: Soedarmo SSP, Garna H, Hadinegoro SRS, Satari HI, editors. *Buku ajar infeksi & pediatri tropis*. Edisi ke-2. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2008.
6. Chiriac A, et al. Perinatal varicella. *Our Dermatology Online* 2016;7(1):121-2
7. Lécuyer A, Levy C, Gaudelus J, Floret D, Soubeyrand B, Caulin E, et al. Hospitalization of newborns and young infants for chickenpox in France. *Eur J Pediatr.* 2010;169(10):1293-7
8. van den Berg JP, Westerbeek EA, Smits GP, van der Klis FR, Berbers GA, van Elburg RM. Lower transplacental antibody transport for measles, mumps, rubella and varicella zoster in very preterm infants. *PLoS One* 2014;9(4):94714.
9. Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz clinical pediatric dermatology e-book: A textbook of skin disorders of childhood and adolescence*. Elsevier Health Sciences' 2015.
10. Ravikumar C. Varicella in the peripartum period. *Neonatal infections*. Springer, Cham; 2018 .p. 201-6.
11. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller AS, Leffell D. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th Edition. New York: McGraw-Hill; 2011.
12. Harbecke R, Oxman MN, Arnold BA, Ip C, Johnson GR, Levin MJ, et al. A real-time PCR assay to identify and discriminate among wild-type and vaccine strains of varicella-zoster virus and herpes simplex virus in clinical specimens, and comparison with the clinical diagnoses. *J Med Virol.* 2009;81(7):1310-22
13. Ozcan A, Senol M, Saglam H, Seyhan M, Durmaz R, Aktas E, et al. Comparison of the Tzanck test and polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous herpes simplex and varicella zoster virus infections. *Internat J Dermatol.* 2007;46 (11):1177-9.
14. Pacifici GM. The Effects and pharmacokinetics of acyclovir in neonates. *Internat J Pediatrics* 2016;4(12):4099-115
15. Kimberlin DW. Acyclovir dosing in the neonatal period and beyond. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2013;2(2):179-82
16. Hey E, ed. *Neonatal formulary: Drug use in pregnancy and the first year of life*. John Wiley & Sons; 2011.
17. Tod M, Lokiec F, Bidault R, De Bony F, Petitjean O, Aujard Y. Pharmacokinetics of oral acyclovir in neonates and in infants: A population analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(1):150-7
18. Chiodo F, Manfredi R, Antonelli P, Caramia G, Carnelli V, Catania S, et al. Varicella in immunocompetent children in the first two years of life: role of treatment with oral acyclovir. *J Chemother.* 1995;7(1):62-6
19. Kempf W, Meylan P, Gerber S, Aebi C, Agosti R, Büchner S, et al. Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections. *Swiss Med Weekly* 2007;137(17/18):239
20. Bulakbasi N, Kocaoglu M. Central nervous system infections of herpesvirus family. *Neuroimaging Clin North Am.* 2008;18(1):53-84
21. Gershon AA, Silverstein SJ. *Varicella-zoster virus*. *Clinical virology*, 3rd Ed. American Society of Microbiology; 2009 .p. 451-73.
22. Nurputra DK, Rahmawati AS, Indrawanti R, Widjajanto PH, Arguni E, Safitri I, et al. Case series: Varicella-zoster in patients with acute lymphoblastic leukemia. Lesson Learned from Managing Outbreak in Resource Limited Facility. *J Cancer Prev Curr Res [Internet]*. 2018. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/dd9d/a45730c6ce898d6735c4e9fb202cf3785205.pdf>
23. Miller E, Cradock-Watson TE, Ridehalgh MKS. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1990;334(8659):371-3