

Lifestyle potential against recurrent intraoral herpes recurrence rate: a case series

Potensi gaya hidup terhadap tingkat kekambuhan *recurrent intraoral herpes*: serial kasus

¹Ani Megawati, ²Wahyu Hidayat

¹Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Mulut

²Departemen Ilmu Penyakit Mulut

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran

Bandung, Indonesia

Corresponding author: Ani Megawati, e-mail: ani19001@mail.unpad.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Herpes Simplex Virus type 1 (HSV-1) is the virus that most often infects the oral cavity. HSV-1 in the latent phase migrates to the trigeminal ganglion after primary infection and can reactivate to cause recurrent intraoral herpes (RIH). The recurrence of RIH is multifactorial and triggered by decreased immunity, fatigue, hypersensitivity, stress, and ultraviolet. **Case:** Three male patients came to the Oral Disease Clinic with ulcers in the oral cavity. The patients experienced prodromal symptoms and the characteristic features of RIH were multiple rounded ulcers spreading and surrounded by erythematous areas. Anti-HSV-1 IgG examination showed reactive results. **Management:** The therapy was acyclovir and trigger factor modification. The oral lesions of all patients recovered after therapy and there were no new lesions. **Conclusion:** Lifestyle and habits have a high potential to be a triggering factor for RIH recurrence, so comprehensive treatment is needed to prevent recurrence.

Keywords: lifestyle, Herpes Simplex Virus type 1 (HSV-1), recurrent intraoral herpes (RIH)

ABSTRAK

Pendahuluan: *Herpes Simplex Virus* tipe 1 (HSV-1) adalah virus herpes yang paling sering menginfeksi rongga mulut. HSV-1 dalam fase laten bermigrasi ke ganglion trigeminal setelah infeksi primer dan dapat reaktif kembali menyebabkan *recurrent intraoral herpes* (RIH). Kekambuhan RIH bersifat *multifactor* dan dipicu oleh menurunnya daya tahan tubuh, kelelahan, hipersensitivitas, stres, dan ultraviolet. **Kasus:** Tiga pasien laki-laki datang ke Klinik Penyakit Mulut dengan keluhan sariawan pada rongga mulut, mengalami gejala prodromal dan tampak gambaran klinis khas RIH berupa ulser bulat multipel menyebar dan dikelilingi daerah eritema. Pemeriksaan IgG anti HSV-1 menunjukkan hasil reaktif. **Penatalaksanaan:** Diberikan asiklovir serta modifikasi faktor penyebab. Lesi oral pasien sembuh setelah terapi dan tidak ada lesi baru. **Simpulan:** Gaya hidup dan kebiasaan berpotensi tinggi menjadi pemicu kekambuhan RIH, sehingga diperlukan perawatan komprehensif untuk mencegahnya.

Kata kunci: gaya hidup, *Herpes Simplex Virus* tipe 1, *recurrent intraoral herpes*

Received: 20 January 2022

Accepted: 11 February 2022

Published: 1 April 2022

PENDAHULUAN

Infeksi *Herpes Simplex Virus* (HSV) merupakan infeksi virus yang paling banyak menyerang manusia di seluruh dunia,¹ termasuk golongan *Human Herpes Virus*. HSV tipe-1 (HSV-1) adalah jenis virus yang paling sering menyebabkan penyakit orofasial. HSV setelah masuk ke dalam tubuh manusia akan bermanifestasi di bagian kulit atau mukosa rongga mulut dengan diawali gejala prodromal dan lesi vesikula ulserasi.²

Prevalensi infeksi HSV pada populasi manusia di seluruh dunia sebesar 40-80%.³ Menurut WHO, pada tahun 2016 diperkirakan 3,75 miliar orang di dunia dinyatakan positif terinfeksi HSV-1 dan prevalensi pada usia di bawah 50 tahun sebesar 67%.^{4,5} Tidak ada perbedaan angka kejadian antara wanita dan pria. Seseorang bisa terinfeksi HSV-1 baik melalui kontak seksual maupun non-seksual,² dan kemungkinan terjadi rekurensi HSV-1 sebesar 30-40%.⁶

Setelah infeksi oral primer HSV-1, virus bergerak secara *retrograde* dari ujung saraf perifer yang berdekatan dengan epitel yang terinfeksi ke ganglion trigeminal dan menjadi laten. Saat reaktivasi, virus akan diangkut *anterograde* dari ganglion trigeminal ke ujung

saraf epitel mulut dan bereplikasi, kemudian menyebabkan lesi herpes berulang.⁷ Lesi herpes berulang yang paling umum terjadi adalah herpes labialis dan *recurrent intraoral herpes* (RIH).^{8,9} Pemicu reaktivasi bersifat multifaktorial, intermiten, dan dapat dipicu oleh menurunnya daya tahan tubuh, kelelahan, hipersensitivitas, stres, dan paparan ultraviolet.¹⁰

Pada artikel ini dibahas beberapa kasus infeksi HSV berupa RIH yang kekambuhannya dipicu oleh berbagai gaya hidup dan kebiasaan, untuk memperlihatkan pentingnya pendekatan terapi non-farmakologi dalam perawatan komprehensif RIH dengan modifikasi faktor pemicunya.

KASUS DAN PENATALAKSANAAN

Pada kasus pertama, seorang pasien laki-laki berusia 26 tahun datang ke klinik penyakit mulut dengan keluhan sariawan pada seluruh rongga mulut. Awalnya pasien merasa meriang lalu muncul *lentingan* yang mudah pecah dan menjadi sariawan. *Lentingan* muncul setelah makan makanan pedas atau berbumbu tajam. Sariawan berulang terjadi setiap satu bulan sekali, sejak



Gambar 1 Gambaran klinis RIH pada laki-laki berusia 26 tahun. Tampak gambaran **A** vesikula pada bibir, dan **B** ulser multipel menyebar pada dorsum lidah, **C,E** ventral lidah, **D** mukosa labial bawah, **F** mukosa bukal kiri, **G** mukosa labial atas, **H** palatum mole dan tonsil kiri, dan **I** mukosa bukal kanan.

satu tahun yang lalu namun tidak sebanyak saat ini. Pasien sudah berobat ke dokter gigi umum dan diberikan obat kumur berbahan dasar *aloe vera* namun tidak ada perbaikan. Pasien mengaku bahwa baru saja pindah tempat bekerja di luar kota sejak satu tahun lalu dan setiap minggu pulang pergi menggunakan kendaraan umum. Pasien suka mengonsumsi makanan *multi-seasoning*.

Hasil pemeriksaan ekstraoral menunjukkan lesi vesikel multipel pada bibir atas dan bawah. Pemeriksaan intraoral tampak gambaran khas RIH berupa ulser bulat multipel menyebar dan dikelilingi daerah eritema pada dorsum lidah, ventral lidah, mukosa labial atas dan bawah, mukosa bukal kiri, palatum mole dan tonsil kiri (Gambar 1). Hasil pemeriksaan laboratorium memperlihatkan titer IgG HSV-1 reaktif.

Tatalaksana pasien diberikan berupa farmakologi. Terapi farmakologi yang diberikan adalah asiklovir tablet 200 mg 5 kali sehari, obat kumur benzydamine HCl, asam folat 1 mg, dan vitamin B12 50 µg; dan non-farmakologi adalah instruksi untuk mengurangi konsumsi makanan *multi-seasoning* dan berkumur setelahnya. Lesi rongga mulut sembuh 2 minggu pasca terapi.

Pada pasien kedua, seorang laki-laki berusia 43 tahun datang ke Klinik Penyakit Mulut dengan keluhan sariawan pada bibir bagian dalam, pipi bagian dalam, dan tepi kanan kiri lidah sejak 3 minggu sebelumnya. Sariawan muncul berulang sejak 1 tahun yang lalu dan ke dokter gigi spesialis penyakit mulut diberikan asiklovir. Pasien juga mengonsumsi asiklovir 2 minggu yang lalu namun tidak teratur dan hanya 3 hari saja. Pasien me-

ngaku memiliki tekanan pekerjaan yang tinggi.

Pemeriksaan intra oral tampak gambaran khas RIH, yaitu lesi ulser multipel di lateral lidah kanan dan kiri, mukosa bukal kanan dan kiri serta mukosa labial atas dan bawah (Gambar 2). Hasil pemeriksaan laboratorium memperlihatkan titer IgG HSV-1 reaktif. Pasien diterapi asiklovir tablet 400 mg dikonsumsi 3 kali sehari; juga diinstruksikan untuk mengalihkan stres dengan melakukan hobinya.

Pada pasien ketiga, seorang laki-laki berusia 67 tahun datang ke Klinik Penyakit Mulut dengan keluhan sariawan berulang pada pipi, bibir dan lidah. Sariawan sering muncul sejak 5 tahun yang lalu. Pasien biasanya berobat ke dokter umum dan diberi obat berupa salep, namun pasien lupa merknya. Pasien memiliki kebiasaan olahraga jalan kaki dan rutin dilakukan setiap hari.



Gambar 2 Gambaran klinis RIH pada laki-laki berusia 43 tahun. Tampak gambaran ulser multipel menyebar; **A** mukosa labial atas, **B** mukosa labial bawah, **C** mukosa bukal kiri, **D** mukosa bukal kanan, **E** lateral lidah kiri, dan **F** lateral lidah kanan.



Gambar 3 Gambaran klinis RIH pada laki-laki berusia 67 tahun. Tampak gambaran ulser multipel menyebar pada *A* mukosa labial atas, *B* lateral kiri lidah, *C* mukosa bukal kanan, dan *D* mukosa bukal kiri.

Pemeriksaan intra oral tampak gambaran khas RIH yaitu lesi ulser multipel di sisi kiri lidah, mukosa bukal kiri dan kanan dan mukosa labial atas (Gambar 3). Pemeriksaan laboratorium memperlihatkan titer IgG HSV-1 reaktif. Pasien diberi asiklovir tablet 200mg 5 kali sehari, diinstruksikan untuk mengurangi frekuensi aktivitas olahraga di luar ruangan serta menggunakan tabir surya. Lesi rongga mulut sembuh pasca dua minggu terapi.

PEMBAHASAN

Infeksi primer HSV-1 diawali dengan masuknya HSV-1 akibat kontak langsung melalui cairan tubuh, cairan genital, atau eksudat dari lesi yang aktif. Virus menempel pada sel host yang perlekatannya dimediasi oleh *envelope* virus dan berhubungan dengan protein virus yang mengikat reseptor spesifik di membran sel inang.² Dalam proses infeksi litik, partikel virus menempel pada permukaan sel melalui ikatan glikoprotein virus dengan reseptor *heparan sulfate proteoglycans* (HSPG). Virion akan berjalan di sepanjang filopodia sel untuk menjangkau badan sel atau sel di sekitarnya. Pengikatan glikoprotein D ke HVEM dan nectin-1 menghasilkan perlekatan partikel virus ke membran sel host. Ikatan selanjutnya glikoprotein B dengan PILR α menciptakan pori entry untuk nukleokapsid virus. Kapsid dengan DNA virus diangkut menembus membran dan dilepaskan ke dalam nukleus.^{11,12}

HSV-1 akan melakukan replikasi virus dan menyebabkan infeksi primer. Setelah infeksi primer, virus bergerak secara *retrograde* dari ujung saraf perifer yang berdekatan dengan epitel yang terinfeksi ke ganglia trigeminal dan menjadi infeksi laten yang bertahan selama waktu hidup host. Tidak ada virion infeksius atau protein virus yang diproduksi pada saat masa laten. Ekspresi gen virus sebagian besar ditekan kecuali *latency associated transcript* (LAT). Transkrip tersebut tidak mengkode protein, tetapi digunakan untuk mengidentifikasi neuron yang terinfeksi secara laten.^{7,10,13}

Beberapa faktor pemicu dapat membuat virus reaktivasi. Aktivasi transkripsional gen virus dapat menghasilkan virion yang diangkut secara *anterograde* ke ujung saraf. Reaktivasi dapat asimtomatik atau menyebabkan lesi berulang. Infeksi HSV-1 umumnya pada orofasial yang mengakibatkan infeksi laten pada ganglion trigeminal. Pemicu reaktivasi bersifat intermiten dan

dapat berasal dari ganglion, seperti jejas pada saraf yang menyimpan HSV laten, atau berasal dari faktor sistemik, seperti stres fisik atau emosi, demam, paparan sinar uv, menstruasi dan ketidakseimbangan hormon.¹⁴⁻¹⁶

Pasien pertama mengalami reaktivasi HSV-1 karena sering mengkonsumsi makanan *multi-seasoning* yang adalah makanan dengan bumbu beraneka macam yang mungkin dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas. Suatu studi membuktikan hipersensitivitas terhadap suatu alergen dapat merangsang sel T sehingga menyebabkan reaktivasi genom virus herpes.¹⁷

Pasien kedua mengalami reaktivasi HSV-1 karena tekanan pekerjaan yang tinggi. Dalam studi psikoneuroimunologi, stres psikososial sering disebut sebagai faktor paling signifikan dalam kekambuhan lesi. Studi prospektif telah menunjukkan hubungan antara perubahan stres, keadaan *mood*, daya tahan tubuh dan neuroendokrin dengan kekambuhan lesi herpes oral. Studi tersebut menunjukkan bahwa molekul-molekul sinyal spesifik yang dikeluarkan pada fase stres akut dan kronik antara lain epinefrin, IL-1, IL-6, *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), glukokortikoid dan prostaglandin mengimplikasi reaktivasi HSV.^{18,19}

Pasien ketiga mengalami reaktivasi HSV-1 karena aktivitas luar ruangan yang sangat tinggi; olahraga jalan kaki sejauh 8-9 km dan rutin setiap hari. Hal tersebut menyebabkan paparan UV yang tinggi sehingga dapat memunculkan reaktivasi HSV-1. Ada dua kemungkinan paparan UV mempengaruhi HSV-1; pertama yaitu depresi dari respon imun karena paparan radiasi UV yang terbukti dapat menekan presentasi antigen HSV pada sel epidermal dan menyebabkan penurunan pelepasan sitokin tipe I yang merupakan bagian penting dari kontrol imunologis HSV-1. Imunosupresi terlokalisasi ini dapat menyebabkan replikasi virus dan rekurensi. Kemungkinan kedua akibat reaktivasi HSV. Perbaikan sel, melalui faktor transkripsi c-Jun dan c-Fos, mengaktifkan transkripsi HSV promoter, menyebabkan transkripsi HSV dan reaktivasi.²⁰

Terapi utama pada ketiga kasus adalah asiklovir. Pemberian asiklovir pada pasien yang telah mengalami lesi, dimaksudkan untuk mencegah penyebaran virus, dan karena masih munculnya vesikel baru saat kontrol. Episode akut dapat berlangsung lebih singkat sehingga menurunkan rasa nyeri. Enzim timidin kinase dari HSV

dapat memfosforilasi asiklovir menjadi asiklovir monofosfat (ACV-MP) yang terperangkap dalam sel yang terinfeksi, kemudian kinase sel mengubahnya menjadi asiklovir difosfat (ACV-DP) dan asiklovir trifosfat (ACV-TP). ACV-TP adalah bagian aktif pada asiklovir yang dapat menghambat replikasi DNA HSV.^{21,22}

Terapi RIH pada ketiga pasien dengan hanya mengandalkan terapi farmakologi akan kurang efektif karena saat kontrol masih terbentuk lesi baru di rongga mulut. Kekambuhan dan lesi baru dapat muncul kembali apabila faktor pemicu tetap ada.²³ Kekambuhan RIH pada ketiga pasien dipicu oleh adanya gaya hidup dan kebiasaan pasien yang masih dilakukan. Pasien perlu diberikan komunikasi, informasi, dan edukasi (KIE) dengan cara memodifikasi gaya hidup dan kebiasaan ketiga pasien tersebut. Pasien pertama memiliki kebiasaan

mengonsumsi makanan *multi-seasoning* maka diinstruksikan untuk menguranginya dan berkumur setelahnya. Pasien kedua dengan tekanan pekerjaan yang tinggi dan tidak dapat dihindari maka perlu modifikasi dengan melakukan hobi untuk mengalihkan stres. Pasien ketiga memiliki aktivitas luar ruangan yang sangat tinggi maka diinstruksikan untuk mengurangi jam beraktivitas dan memakai tabir surya apabila sedang beraktivitas di luar ruangan.

Dari penanganan ketiga kasus RIH, disimpulkan bahwa gaya hidup dan kebiasaan dapat menjadi faktor pemicu yang sangat berpotensi meningkatkan kekambuhan dan resistensi ulser, sehingga diperlukan perawatan komprehensif farmakologi dan non farmakologi berupa modifikasi gaya hidup untuk mencegah kekambuhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tovar S, Parlatescu I, Tovar M, Cionca L, Arduino PG. Recurrent intraoral HSV-1 infection: A retrospective study of 58 immunocompetent patients from Eastern Europe. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16(2): e163-9
2. Mailiza F, Setiadhi R. Pertimbangan terapi kortikosteroid pada stomatitis herpetik rekuren. *J B-Dent* 2015;2(2):143–50.
3. Karasneh GA, Shukla D. Herpes simplex virus infects most cell types in vitro: Clues to its success. *Virol J* 2011;8:1-11.
4. Clarkson E, Mashkoo F, Abdulateef S. Oral viral infections: diagnosis and management. *Dent Clin North Am* 2017;61(2): 351-63.
5. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner ME, Abu-raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates. *Bull World Health Organ* 2020:315–29.
6. Marlina E, Soebadi B. Penatalaksanaan infeksi herpes simpleks oral rekuren. *J Dentomaxillofac Sci* 2013;12(1):28.
7. Ballyram R, Wood N, Khammissa R, Lemmer J, Feller L. Oral diseases associated with human herpes viruses: aetiology, clinical features, diagnosis and management. *South Afr Dent J* 2016;71(6):253–9.
8. Westley S, Seymour R, Staines K. Recurrent intra-oral herpes simplex 1 infection. *Dent Update* 2011;38(6): 368-74
9. Mäki J, Paavilainen H, Grénman S, Syrjänen S, Hukkanen V. Carriage of herpes simplex virus and human papillomavirus in oral mucosa is rare in young women: A long-term prospective follow-up. *J Clin Virol* 2015;70:58–62.
10. van Velzen M. Herpes simplex virus type 1 infection: features of immune surveillance and antiviral resistance. Netherlands: Postgraduate School Molecular Medicine; 2013.
11. Agelidis AM, Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: What we have learned in recent years. *Future Virol* 2015;10(10): 1145-54.
12. Petti S, Lodi G. The controversial natural history of oral herpes simplex virus type 1 infection. *Oral Dis* 2019;25(8):1850-65
13. De Mello CPP, Bloom DC, Paixão ICNP. Herpes simplex virus type-1: Replication, latency, reactivation and its antiviral targets. *Antivir Ther.* 2016;21(4):277–86.
14. Rechenchoski DZ, Faccin-Galhardi LC, Linhares REC, Nozawa C. Herpesvirus: an underestimated virus. *Folia Microbiol* 2017;62(2):151–6.
15. Ramchandani M, Kong M, Tronstein E, Selke S, Mikhaylova A, Magaret A, et al. Herpes simplex virus type 1 shedding in tears and nasal and oral mucosa of healthy adults. *Sex Transm Dis* 2016;43(12):756–60.
16. Glick M, Greenberg MS, Lockhart PB, Challacombe SJ, editors. *Burket's Oral Medicine*. 13th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2021. p.57–61.
17. Riyaz N, Sarita S, Arunkumar G, Sabeena S, Manikoth N, Sivakumar CP. Drug-induced hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 reactivation. 2012;78(2):2011–3.
18. Stock C, N-Grima FG, deMendoza JH, Marin-Fernandez B, Aguinaga-Ontoso I, Kramer A. Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations. *Eur J Epidemiol* 2001;17:885–90.
19. Forbes H, Warne B, Doelken L, Brenner N, Waterboer T, Luben R, et al. Risk factors for herpes simplex virus type-1 infection and reactivation: Cross-sectional studies among EPIC-Norfolk participants. *PLoS One* 2019;14(5):1–19.
20. Ludema C, Cole SR, Poole C, Smith JS, Schoenbach VJ, Wilhelmus KR. Association between unprotected ultraviolet radiation exposure and recurrence of ocular herpes simplex virus. *Am J Epidemiol* 2014;179(2):208–15.
21. Marlina E, Soenartyo H. Primary herpetic gingivostomatitis pada individu dewasa muda. *J Dentomaxillofac Sci* 2012;11(2):111.
22. Vere Hodge RA, Field HJ. Antiviral agents for herpes simplex virus. Vol. 67, *Advances in Pharmacology*. Copyright © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.; 2013. p.1–38.
23. Stoopler ET, Alfari S, Alomar D, Sollecito TP. Recurrent intraoral herpes. *J Emerg Med* 2016;51(3):324–5.