

INFEKSI VIRUS HERPES SIMPLEX PADA *BELL'S PALS*¹Hidayaturrahmi, ²Viskasari Pintoko Kalajati¹Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala¹Mahasiswa Program Magister IKD Minat Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga²Departemen Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga**ABSTRACT**

Bell's palsy disease is an acute idiopathic peripheral facial paralysis involving the facial nerve. This disease. This disease is characterized by paralysis and weakness of the facial muscles unilateral with sudden onset and peak symptoms within a few days. The etiology of this disease can not be explained properly. However, some clinical data and immunology shows that the bell's palsy is thought to be caused by latent Herpes simplex virus tipe 1 (HSV-1) which is reactivated at ganglia geniculatum so may provoke an autoimmune reaction against peripheral nerve myelin, leading to the demyelination of facial nerve (N.VII). In the acute phase, examination of peripheral blood lymphocytes was found a significant reduction of the percentage of peripheral T lymphocytes and an increase in the percentage of B lymphocytes. In this review, we will also discuss steroids and antiviral therapy as a treatment of Bell's palsy is currently.

Keywords: Bell's palsy, herpes simplex virus tipe 1, pharmacology

ABSTRAK

Penyakit *Bell's palsy* adalah penyakit *acute idiopathic peripheral facial paralysis* yang melibatkan nervus facialis. Penyakit ini ditandai dengan kelumpuhan dan kelemahan otot-otot wajah unilateral dengan onset terjadinya tiba-tiba dan puncak gejala akan tampak beberapa hari. Etiologi penyakit ini secara pasti belum dapat dijelaskan secara tepat. Namun beberapa data klinis dan imunologi menunjukkan bahwa *bell's palsy* diduga disebabkan oleh virus herpes simplex tipe 1 (HSV-1) laten yang direaktivasi pada ganglion geniculatum sehingga dapat menimbulkan reaksi autoimun terhadap myelin saraf perifer yang mengarah terjadinya demielinasi nervus facialis (N. VII). Pada fase akut, pemeriksaan limfosit darah perifer ditemukan penurunan yang signifikan dari persentase limfosit T perifer dan peningkatan persentase limfosit B. Pada ulasan ini, kita juga akan membahas pemberian terapi steroid dan antivirus sebagai penatalaksanaan *Bell's palsy* saat ini.

Kata kunci: *Bell's palsy*, virus herpes simplex tipe 1, farmakologi

Korespondensi: Hidayaturrahmi, Bagian Anatomi Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Jl. Tanoh Abee, Kopelma Darussalam, Banda Aceh, Propinsi Aceh, telp 08126948566, email: hidayaturrahmi.dr@gmail.com.

Latar belakang

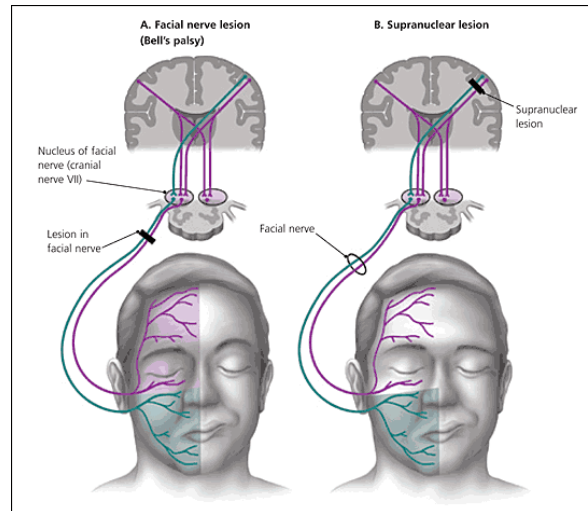
Penyakit *Bell's palsy* pertama kali dijelaskan oleh Nicolas A. Friedrich pada tahun 1798 (Harrirchian, *et al.*, 2008). Namun istilah *Bell's palsy* diambil dari nama seorang ahli anatomi yang berasal dari skotlandia yaitu Sir Charles Bell (Baugh, *et al.*, 2013). Beliau juga yang pertama kali menggambarkan anatomi dan fungsi persarafan pada wajah pada tahun 1828 (Jeffrey, *et al.*, 2007). *Bell's palsy* berkontribusi 60-75 % dari seluruh kasus kelumpuhan wajah unilateral, dengan angka kejadian sebanyak 20-30 kasus per 100.000 orang per tahun, rata-rata pada usia 40 tahun (Donald &

Gilden, 2004; Jeffrey, *et al.*, 2007). Usia termuda adalah 10 tahun dan terus meningkat sampai usia 29 tahun, tertinggi ditemukan pada usia 70 tahun (Donald & Gilden, 2004). Tidak terdapat perbedaan angka kejadian penyakit ini berdasarkan jenis kelamin dan frekuensi bagian wajah yang terkena baik kiri maupun kanan (Donald & Gilden, 2004; Jeffrey, *et al.*, 2007). Sebanyak 60-70 % kasus terjadi unilateral (Greco, *et al.*, 2012). Kebanyakan pasien sembuh sepenuhnya, meskipun beberapa memiliki kelemahan permanen pada bagian wajah yang terkena (Donald & Gilden, 2004; Harrirchian, *et al.*, 2008). Resiko

kekambuhan pada pasien yang pernah terkena adalah sekitar 8 % (Jeffrey, *et al.*, 2007).

Bell's palsy merupakan penyakit *acute idiopathic peripheral facial paralysis* yang paling sering melibatkan nervus facialis (Jeffrey, *et al.*, 2007; Harrirchian, *et al.*, 2008) dimana serat motorik nervus facialis mensarafi otot-otot ekspresi wajah, sedangkan serat sensoris pada dua pertiga anterior lidah untuk fungsi *taste* (*special sensoris*) dan serat parasimpatis menuju kelenjar lakrimal dan kelenjar saliva (Crossman & Neary, 2010; Jeffrey, *et al.*, 2007).

Secara anatomi, jaras corticobulbar yang menginervasi bagian atas wajah berasal dari kedua hemisfer cerebri sedangkan jaras corticobulbar yang menginervasi bagian bawah wajah berasal dari hemisfer cerebri kontralateral, jaras ini berakhir pada nucleus facialis di pons. Kerusakan pada serat corticobulbaris disebut kerusakan supranuclear sedangkan *Bell's palsy* disebabkan oleh kerusakan pada nervus facialis perifer yang menimbulkan kelemahan dan kelumpuhan pada seluruh otot ekspresi wajah pada sisi yang rusak (Donald & Gilden, 2004; Jeffrey, *et al.*, 2007). Penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan mudah dimana tampak kelemahan otot-otot wajah unilateral. Onset tiba-tiba dan gejala biasanya puncak dalam beberapa hari (Murthy & Saxena, 2011). Gangguan yang tampak pada pemeriksaan adalah pasien tidak mampu menutup mata secara efektif karena denervasi otot orbicularis oculi dan denervasi otot risorius akan mengakibatkan tarikan sudut mulut ke atas terbatas (Donald & Gilden, 2004; Jeffrey, *et al.*, 2007). Gejala tambahan yang mungkin terjadi adalah nyeri pada belakang telinga, kesemutan atau mati rasa pada sisi wajah yang terkena biasanya tanpa defisit neurologis, hiperakusis dan hilangnya sensasi rasa pada bagian anterior lidah (Murthy & Saxena, 2011).



Gambar 1. A. lesi nervus facialis pada *Bell's palsy*
B. lesi supranuclear (Jeffrey, *et al.*, 2007).

Etiologi *Bells Palsy* masih belum dapat dijelaskan (Musani, *et al.*, 2009). Ada 4 teori yang selama ini dipakai untuk menjelaskan penyakit ini yaitu berhubungan dengan vaskuler (merupakan teori tertua), kompresi saraf (Musani, *et al.*, 2009), dimana inflamasi nervus facialis terjadi pada ganglion geniculatum yang terletak di kanalis facialis pada os temporalis pars petrosa, inflamasi ini menimbulkan penekanan dan memungkinkan terjadi iskemia dan demielinasi (Harrirchian, *et al.*, 2008). Agen penyebab dari proses inflamasi tersebut masih belum dapat dijelaskan secara pasti. (Jeffrey, *et al.*, 2007). Teori lain adalah pengaruh mekanisme imunologi, diduga adanya mekanisme autoimun sebagai patogenesis yang mungkin dari *Bell's palsy* (Greco, *et al.*, 2012). Dan teori yang paling sering digunakan adalah berkaitan dengan infeksi virus (Musani, *et al.*, 2009). Sejumlah penelitian yang terus berkembang memfokuskan infeksi virus yang berasal dari *family herpes*, seperti herpes simpleks-1 (HSV-1), HSV-2, herpes manusia virus -6 (HHV-6) dan varicela zoster virus (VZV) serta beberapa virus lainnya (Harrirchian, *et al.*, 2008). Namun HSV-1 yang diduga menjadi penyebab utama (Harrirchian, *et al.*, 2008). Beberapa penelitian telah menemukan peningkatan titer HSV-1 pada pasien *Bell's palsy* (Jeffrey, *et al.*, 2007). Pada tulisan ini, kita akan membahas mekanisme infeksi HSV-1 sebagai etiologi penyakit *Bell's palsy*.

Diskusi

Virus herpes merupakan virus DNA yang memiliki kemampuan unik untuk membentuk infeksi laten pada host mereka sendiri dan menyebabkan penyakit dapat berulang akibat reaktivasi virus. Virus herpes simplex 1 (HSV-1) merupakan salah satu dari virus herpes pada manusia yang disebut neurotropik, selain dan HSV-2, serta virus varicella zoster, disebut neurotropik karena mampu membentuk infeksi laten pada sistem saraf perifer dan mempertahankan genom virus pada ganglion sensoris perifer untuk kehidupan host (Greco, *et al.*, 2012). Ganglion sensoris perifer merupakan reservoir dimana virus herpes neurotropik dapat diaktifkan dan menyebabkan gangguan neurologis dan mukokutan (Greco, *et al.*, 2012).

Pada Infeksi primer partikel HSV-1 akan masuk melalui permukaan mukokutan menuju sistem saraf perifer (Greco, *et al.*, 2012). Setelah infeksi primer, HSV-1 dapat menuju sampai akson *endings* pada permukaan mukokutan dan akan ditransportasikan ke ganglion sensorik perifer. Genom virus akan dipertahankan pada ganglion sensorik perifer sebagai reservoir asam nucleat virus (Greco, *et al.*, 2012). Pada kondisi normal, infeksi reaktivasi dari HSV-1 biasanya menyebar sesuai perjalanan daerah yang dipersarafi oleh ganglion sensorik perifer, sehingga menyebabkan rekurensi dari penyakit (Greco, *et al.*, 2012).

Bell's palsy diduga disebabkan ketika HSV-1 laten yang diaktifkan dari ganglia nervus cranialis (Greco, *et al.*, 2012). Selain itu diduga adanya mekanisme autoimun yang diperantarai sel protein dasar dari myelin saraf (Greco, *et al.*, 2012). Beberapa data klinis dan imunologis menunjukkan bahwa *Bell's palsy* mungkin merupakan demielinasi polyneuritis kranial autoimmune yang mungkin disebabkan oleh infeksi HSV-1 sebelumnya (Aviel, *et al.*, 1983; Greco, *et al.*, 2012) walaupun prosesnya belum jelas (Greco, *et al.*, 2012). Infeksi virus atau reaktivasi HSV-1 laten dapat menimbulkan reaksi autoimun terhadap myelin saraf perifer, yang menyebabkan demielinasi nervus facialis (Greco, *et al.*, 2012). Reaktivasi dari virus HSV-1 laten terdapat pada ganglion geniculatum. (Harrirchian, *et al.*, 2008). Secara patologis memperlihatkan peningkatan gadolinium pada ganglion geniculatum segmen labirin pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* (Harrirchian, *et al.*, 2008; Greco, *et al.*, 2012), namun ini adalah temuan yang tidak

spesifik, MRI tidak harus dilakukan secara rutin (Murthy & Saxena, 2011).

Analisa Genom dari HSV-1, Varicella zoster virus (VZV) dan Epstein bar virus (EBV) dengan sampel cairan endoneural nervus facialis dan otot auricular menggunakan PCR dilanjutkan dengan hibridisasi dengan analisis *Southern Blot*. Penelitian ini menyimpulkan bahwa infeksi HSV-1 pada saraf wajah merupakan penyebab utama dan secara langsung berkaitan dengan patogenesis dari *Bell's palsy* (Musani, *et al.*, 2009). Sementara, dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Wakisaka dan rekannya disimpulkan bahwa kelumpuhan saraf wajah disebabkan oleh demielinasi saraf oleh virus (Musani, *et al.*, 2009). Pada fase akut, ditemukan perubahan pada limfosit darah perifer yakni penurunan yang signifikan dari persentase limfosit T perifer serta peningkatan persentase limfosit B (Aviel, *et al.*, 1983). Dimana persentase sel T suppresor berkurang secara signifikan sedangkan sel T helper normal (Greco, *et al.*, 2012). Hal ini juga ditemukan pada beberapa penyakit demielinasi saraf (Greco, *et al.*, 2012).

Bell's palsy memiliki kesamaan etiopatologi dengan sindroma Guillain-Barré (SGB) yaitu merupakan penyakit demielinasi akut pada susunan saraf perifer dimana ditemukan inflamasi neuritis demielinasi dan memiliki kesamaan mekanisme imunologi antara kedua penyakit ini. Sehingga dalam beberapa kasus dikatakan bahwa *Bell's palsy* merupakan varian mononeuritik dari SGB (Greco, *et al.*, 2012). Selain itu ada penyakit lainnya yang memiliki gejala kelumpuhan wajah yang sama dengan *Bell's palsy* termasuk penyakit Lyme dan sindrom Ramsay Hunt, dimana pada sindroma ini infeksi virus yang berperan adalah virus herpes zoster (Jeffrey, *et al.*, 2007).

Pemeriksaan sampel serum dari pasien dengan *Bell's palsy* menunjukkan konsentrasi tinggi dari sitokin interleukin - 1 (IL - 1), IL - 6, dan Tumor Necrosis Factor - alpha (TNF - alpha) dibandingkan dengan populasi kontrol, menunjukkan adanya aktivasi efektor sel yang diperantarai atau sitokin ini mungkin merupakan patogenetik dari *Bell's palsy* (Yilmaz, *et al.*, 2002). Namun kadar sitokin tidak dapat membantu menentukan prognosis (Yilmaz, *et al.*, 2002).

Swiss Drugs Monitoring Centre menerima laporan adanya kasus *Bell's palsy* pada penerima vaksin influenza secara intranasal, dari hasil laporan ditemukan angka *Bell's palsy* terbanyak adalah

setelah bulan ke 2 pemberian vaksin (Greco, *et al.*, 2012; Jeffrey, *et al.*, 2007). Temuan ini mendukung hipotesis imunologi pada kasus *Bell's palsy*, namun temuan ini masih banyak menimbulkan kontroversi (Rowhani, *et al.*, 2012). Perlu kajian yang lebih banyak lagi tentang *Bell's palsy* yang berkaitan dengan vaksinasi influenza.

Farmakologi

Saat ini sejumlah penelitian terus dilakukan terhadap dua jenis pengobatan farmakologi yang digunakan pada pasien *Bell's palsy* yaitu steroid dan antivirus (Quant, *et al.*, 2009). Pemberian terapi ini berdasarkan dugaan patofisiologis *Bell's palsy* adalah inflamasi dan infeksi virus (Quant, *et al.*, 2009). Infeksi HSV-1 menyebabkan peradangan pada saraf wajah, sehingga agen infeksius diberantas dengan antivirus dan pembengkakan pada saraf ditangani dengan pemberian steroid. Namun anti virus pada dasarnya tidak dapat menghancurkan virus yang telah bereplikasi, hanya mencegah replikasi virus dengan mengganggu polimerase virus DNA (Lee, *et al.*, 2013). Antivirus yang umum digunakan adalah acyclovir, famciclovir dan valacyclovir, namun yang paling sering digunakan adalah acyclovir. Acyclovir memiliki bioavailabilitas oral yang rendah sehingga harus diminum 5 kali sehari (Lee, *et al.*, 2013).

Meskipun saat ini terapi corticosteroid diakui sebagai terapi pilihan bagi *Bell's palsy* namun masih banyak pertanyaan yang muncul apakah bila dikombinasikan dengan anti virus memberi hasil terapi yang lebih baik dari pada tidak dikombinasikan dengan anti virus, masalah ini masih menjadi kontroversi (Kennedy, 2010). Anti virus oral diketahui dapat ditoleransi dengan baik jika diberikan pada dosis yang standar dan efek samping dari obat anti virus adalah mual, muntah dan sakit kepala (Lee, *et al.*, 2013).

Penggunaan obat antivirus sebaiknya hanya diberikan pada pasien *Bell's palsy* yang berat, dimana kerusakan saraf akan bertambah parah. Dokter harus mempertimbangkan pilihan terapi kombinasi antara steroid dan antivirus pada pasien dengan *Bell's palsy* berat dalam waktu 1 minggu setelah onset (Lee, *et al.*, 2013). Terapi kombinasi steroid dan antivirus lebih efektif untuk mengobati *Bell's palsy* berat daripada hanya dengan pengobatan steroid saja (Lee, *et al.*, 2013). Tidak ada pengaruh antara usia, jenis kelamin dan

lamanya pengobatan terhadap pemulihan dan prognosis penyakit ini (Lee, *et al.*, 2013).

Simpulan

Meskipun saat ini mekanisme patogenesis *Bell's palsy* masih belum dapat dijelaskan secara tepat, namun keterlibatan infeksi HSV-1 telah disimpulkan pada penyakit *Bell's palsy* yang diduga terjadinya mekanisme autoimun setelah infeksi HSV-1. Sejumlah studi tentang peran HSV-1 pada *Bell's palsy* menunjukkan bahwa adanya infeksi HSV-1 dapat menyebabkan demielinasi pada sistem saraf perifer, sehingga menyebabkan demielinasi nervus facialis. Walaupun demikian, dibutuhkan penelitian dan kajian yang lebih lanjut terhadap infeksi virus atau reaktivasi HSV-1 laten yang dapat menimbulkan reaksi autoimun terhadap myelin saraf perifer dan kaitan antara vaksinasi influenza dengan *Bell's palsy*. Dengan bertambahnya pengetahuan mengenai mekanisme tersebut diharapkan penatalaksanaan terhadap penyakit *Bell's palsy* ini akan semakin tepat dan efektif.

Daftar pustaka

- Aviel, A. *et al.*, 1983. Peripheral blood T and B lymphocyte subpopulations in Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 92, hal.187-191.
- Baugh, R.F. *et al.*, 2013. Clinical Practice Guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 149, hal.1-27.
- Crossman, A.R. & Neary, A., 2010. Neuroanatomy. Edisi ke 4. New york: Elsevier.
- Donald, H. & Gilden, M.D., 2004. Bell's palsy. *N. Engl J Med.*, 351, hal.1323-1331.
- Greco, A. *et al.*, 2012. Bell's palsy and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 12(2), hal.323-328.
- Harrirchian, M.H. Sarrafnejad, A. Ghaffarpour, M. Ghelichnia, H., 2008. Herpes simplex virus in saliva of the patients with Bell's palsy. *Acta medica Iranica*, 46(1), hal.5-10.
- Jeffrey, D. Tiemstra, M.D. Khatkhate, N.M.D., 2007. Bell's palsy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 76(7), hal.997-1002.
- Kennedy, P., 2010. Herpes simplex virus tipe 1 and Bell's palsy-a current assessment of the controversy. *Journal of Neurovirology*, 16, hal.1-5.

- Lee, H.Y. Byun, J.Y. Park, M.S. & Yeo, S.G., 2013. Steroid-antiviral treatment improves the recovery rate in patients with severe Bell's palsy. *The American Journal of Medicine*, 126(4), hal.336-341.
- Murthy, K.M.J. & Saxena, B.A., 2011. Bell's palsy: treatment guidelines. *Ann Indian Acad Neurol*. 14, hal.70-72.
- Musani, A.M. *et al.*, 2009. Association of Herpes Simplex Virus Infection and Bell's palsy. *J Pak Med Assoc.*, 59, hal.823-825.
- Piercy, J., 2005. Bell's palsy. *BMJ*, 330, hal.1374.
- Quant, C.E. *et al.*, 2009. The benefits of steroids versus steroids plus antivirals for treatment of Bell's palsy: a meta-analysis. *BMJ*, 339, hal.3354.
- Rowhani, R. *et al.*, 2012. Immunization and Bell's palsy in children. *Am J epidemiol.*, 175(9), hal.878-885.
- Yilmaz, M. *et al.*, 2002. Serum cytokine level in Bell's palsy. *Journal of the Neurological Science*, 197(1-2), hal.69-72.