

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Herpes genitalis (HG) merupakan Infeksi Menular Seksual (IMS) yang semakin banyak dijumpai pada usia remaja dan dewasa.¹ Penyebab utama dari herpes genital adalah virus Herpes Simpleks-2 (VHS-2) meskipun 16,1% kasus dilaporkan terjadi karena virus Herpes Simpleks-1 (VHS-1). Infeksi VHS-2 akan menetap semasa hidup dan herpes genitalis akibat infeksi virus ini merupakan salah satu jenis IMS dengan prevalensi paling tinggi secara global.^{2,3,4} Data World Health Organization (WHO) di daerah Asia menemukan seroprevalensi VHS-2 sebesar 12,1% pada populasi umum di seluruh wilayah Asia.^{5,6} Rekurensi HG terjadi pada lebih dari 80% pasien dengan infeksi HSV-2 dan hanya kurang dari 50% pada pasien dengan infeksi HSV-1, dengan frekuensi rekurensi rata-rata sebesar 0,33 kali per bulan untuk HSV-2 dan hanya rata rata sebesar 0,02 kali perbulan untuk HSV-1^{2,3,7,8}

Salah satu morbiditas utama pada kasus HG adalah tingginya frekuensi rekurensi atau jumlah kejadian rekurensi infeksi di area genital, yang umumnya dapat dialami oleh semua individu VHS-2 seropositif.² Studi prospektif 457 pasien dengan infeksi herpes genital primer, menggambarkan 90% pasien dengan infeksi HG primer akibat VHS-2 akan mengalami rekurensi dalam waktu 12 bulan pertama setelah infeksi, dengan rerata frekuensi rekurensi sebesar 0,33 kali per bulan atau 4 kali per tahun. Sebagian besar pasien dilaporkan akan mengalami beberapa kali rekurensi klinis semasa hidupnya. Sekitar 38% pasien mengalami sekurangngnya 6 kali atau lebih episode rekurensi, dan 20% dapat mengalami lebih

dari 10 kali rekurensi selama satu tahun pertama setelah infeksi primer, dan 42 % pasien mengalami remisi.^{2,3,7,8}

Manifestasi klinis infeksi HG primer berbeda dengan infeksi Herpes Genital Rekuren (HGR). Pasien HGR umumnya menunjukkan gejala yang lebih ringan dari infeksi primer, dimana gejala dan tanda infeksi umumnya hanya terlokalisasi di area genital saja.^{2,3} Morbiditas utama dari HGR adalah efeknya terhadap hubungan personal dan kehidupan seksual pasien, sehingga diperlukan usaha yang adekuat untuk mengurangi frekuensi rekurensi, meski sampai sekarang belum ada obat yang ampuh untuk sepenuhnya mencegah rekurensi.² Terapi supresif dianggap lebih bermanfaat dari terapi episodik untuk pasien dewasa maupun remaja yang mengalami rekurensi herpes genitalis dengan frekuensi yang relatif sering (4 sampai 6 kali atau lebih per tahun), dengan derajat keparahan lebih berat, atau pada pasien yang merasa sangat mengganggu akibat rekurensi. Jenis obat pilihan yang saat ini digunakan untuk terapi supresif yang direkomendasikan WHO pada infeksi VHS-2 meliputi asiklovir dengan dosis 400 mg 2 kali sehari, valasiklovir 500 mg 1 kali sehari, atau famsiklovir 250 mg 2 kali sehari, asiklovir juga dapat diberikan dengan dosis alternatif 200 mg 4 kali sehari. Penelitian Kinghorn, dkk menunjukkan hasil pada kelompok asiklovir sejumlah 53 pasien dari total keseluruhan 127 pasien, 31% pasien melaporkan adanya satu kejadian rekurensi atau lebih dan hanya 3,6% pasien yang dilaporkan mengalami 3 kali kejadian rekurensi atau lebih. Meskipun demikian, penurunan kerentanan terhadap asiklovir, bioavailabilitas oral yang rendah, dan efek samping dari pilihan pengobatan lini kedua (misalnya: foscarnet, cidofovir) menggarisbawahi kebutuhan akan agen antivirus baru.^{9,10,11}

Pemberian Inosine Pranobex (IP) dalam dermatovenereologi dapat digunakan pada infeksi herpes simpleks, Human papilloma virus (HPV), Human Immunodeficiency virus

(HIV), virus hepatitis, dan alopecia areata. Penggunaan IP pada HG memiliki efek imunomodulator diharapkan dapat meningkatkan aktivitas sel T, merangsang IFN dan meningkatkan pertahanan sel penjamu, dimana pada infeksi HG, dalam mekanisme seluler sel yang terinfeksi akan dieliminasi oleh makrofag dan limfosit T sitotoksik dan sitokin lain.¹²

Manfaat pemberian IP sebagai terapi supresi untuk mengurangi frekuensi rekurensi pada HGR masih belum diketahui secara pasti.¹³⁻¹⁵ Sejumlah penelitian terdahulu telah mengevaluasi kemanjuran dan keamanan IP oral dibandingkan asiklovir dengan hasil yang bervariasi, dimana ada penelitian yang menunjukkan bahwa IP lebih efektif dibandingkan asiklovir dengan angka persentase kejadian rekurensi yang lebih rendah 26,56% dari 64 pasien yang mendapat inosine pranobex dibandingkan dengan 47,62% dari 63 pasien yang mendapat siklovir ($p = 0,015$),¹³ sementara penelitian lain justru melaporkan bahwa asiklovir lebih efektif dibandingkan IP, dimana frekuensi rekurensi pada asiklovir 0,64 kali per 8 minggu dibandingkan dengan frekuensi rekurensi pada IP 3,57 kali per 8 minggu ($p < 0,05$).¹⁶ Penelitian Kinghorn. dkk menggambarkan pada 96% pasien pada kelompok isoprinosine sejumlah 49 pasien dari total keseluruhan 127 pasien, dilaporkan mengalami ≥ 1 kejadian rekurensi dan 59,2% mengalami ≥ 3 kejadian rekurensi

Data yang tersedia tentang kemanjuran terapi IP pada herpes genital masih kontroversial, sehingga penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hasil yang diperoleh dari sejumlah penelitian terdahulu guna mengetahui efikasi dari IP oral dalam mengurangi frekuensi rekurensi pada kasus HGR bila dibandingkan dengan plasebo dan terapi antivirus lain, khususnya asiklovir.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Bagaimana manfaat inosine pranobex terhadap rekurensi pada herpes genital?

1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

Bagaimana perbedaan frekuensi rekurensi antara pasien Herpes Genital Rekuren (HGR) yang mendapat terapi inosine pranobex dan yang mendapatkan asiklovir?

Bagaimana perbedaan frekuensi rekurensi antara pasien Herpes Genital Rekuren (HGR) yang mendapat terapi inosine pranobex dan yang mendapatkan plasebo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari tinjauan sistematis dan meta-analisis ini adalah untuk memberikan rangkuman sistematis tentang manfaat pemberian inosine pranobex pada penatalaksanaan herpes genital rekuren (HGR)

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari tinjauan sistematis dan meta-analisis ini yaitu menganalisis secara kuantitatif manfaat inosine pranobex pada penatalaksanaan Herpes Genital Rekuren

1. Mengetahui perbedaan frekuensi rekurensi antara pasien Herpes Genital Rekuren (HGR) yang mendapat terapi inosine pranobex dan yang mendapatkan asiklovir.
2. Mengetahui perbedaan frekuensi rekurensi antara pasien Herpes Genital Rekuren (HGR) yang mendapat terapi inosine pranobex dan yang mendapatkan plasebo.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan dan teknologi mengenai manfaat inosine pranobex pada penatalaksanaan Herpes Genital Rekuren

1.4.2 Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi para klinisi tentang manfaat pemberian inosine pranobex terhadap pencegahan HGR. Pemberian inosine pranobex tersebut diharapkan dapat memberikan respon yang baik dalam penelitian ini, sehingga dapat menjadi pertimbangan bagi para klinisi untuk memberikan inosine pranobex sebagai terapi dalam penatalaksanaan pencegahan HGR untuk menurunkan risiko terjadinya rekurensi yang memperbaiki kehidupan personal dan seksual pasien .

1.4.3 Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi masyarakat mengenai kegunaan pemberian inosine pranobex terhadap pencegahan rekurensi Herpes Genital Rekuren

1.5 Keaslian Penelitian

Pencarian data secara online di *PubMed-MEDLINE, Scopus, EBSCO, Cambridge Core, Elsevier Clinical Key, ProQuest, Springer Link, Cochrane library, ClinicalTrials.gov, Web of Knowledge, Web of Science, dan World Health Organization international clinical trials registry*, maupun *hand searching* dari perpustakaan sampai dengan tanggal 31 September 2022

tidak menemukan adanya publikasi terkait tinjauan sistematis dan meta-analisis mengenai manfaat dari inosine pranobex pada penatalaksanaan Herpes Genital Rekuren

Publikasi tinjauan sistematis yang berhubungan mengenai manfaat dari inosine pranobex pada penatalaksanaan Herpes Genital Rekuren dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1 Beberapa penelitian uji klinis mengenai efikasi dari *Inosine Pranobex* terhadap rekurensi pada herpes genital

| Nama Peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian | Metode Penelitian | Parameter Penilaian | Hasil |
|--|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Jumlah pasien yang mengalami rekurensi, - Waktu rekurensi - Frekuensi rekurensi, - Durasi rata rata lesi selama kekambuhan, - Efek samping dari kedua kelompok | <ul style="list-style-type: none"> - Waktu rata rata untuk rekurensi pertama setelah penghentian pengobatan tidak berbeda antara dua kelompok dibandingkan dengan penerima placebo, - Frekuensi kekambuhan yang meningkat selama pengobatan pada pasien dengan <i>inosine pranobex</i> -Waktu yang lebih singkat untuk kekambuhan pertama setelah penghentian pengobatan. Pada kelompok yang diberikan inosine - Tidak ada efek samping pada kedua kelompok pengobatan |

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p>2. You yi, Wang Li, Li Yafei, Wang Qianqin, Cao Shuanglin, Tu Yating, Shenqiu Li, Bai Li, Lu Jianyun, Wei Zhipping, Chen Wenchieh, Hao Fei. <i>Multicenter randomized study of Inosine Pranobex versus Acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients.</i> Journal of Dermatology.2015¹³</p> | <p><i>Multicenter randomized study, double blind, double dummy, randomized, controlled, parallel group trial</i> pada 144 pasien HGR (Herpes Genital Rekuren) dan 144 pasien (Herpes Labialis Rekuren) yang mendapat <i>inosine pranobex group(active inosine pranobex dan inosine pranobex placebo)</i> dan <i>acyclovir group (active acyclovir dan inosine pranobex placebo)</i>, dengan follow up selama 3 bulan</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Jumlah pasien yang mengalami rekurensi, TSS(<i>The total symptoms score</i>) -Tingkat rekurensi klinis, waktu rekurensi - Efek samping dari kedua kelompok | <ul style="list-style-type: none"> - Tidak ada perubahan lesi TSS setelah 3 dan 5 hari pengobatan antara kelompok <i>inosine pranobex</i> dan kelompok asiklovir , dan tidak ada perubahan waktu rekurensi antara kelompok <i>inosine pranobex</i> dan kelompok asiklovir - jumlah pasien yang mengalami rekurensi lebih rendah pada kelompok <i>inosine pranobex</i> dibandingkan dengan kelompok asiklovir - Efek samping kedua kelompok ringan, tetapi ditemukan hiperuresemia pada <i>inosine pranobex</i> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|--|---|---|---|
| <p>3. Mindel A, Carney O, Sonnex C, Freris M, Patou G, William P. <i>Suppression of frequently recurring genital herpes: Acyclovir vs Inosine Pranobex.</i> Genitourin Med 1989¹⁷</p> | <p><i>Randomized, double blind Controlled trial</i> pada 31 pasien HGR yang mendapat <i>inosine pranobex dan asiklovir lama terapi selama 12 minggu</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> - Frekuensi rekurensi sebelum terapi, selama terapi, setelah dihentikan terapi, - Efek samping | <ul style="list-style-type: none"> - Waktu untuk kekambuhan pemberian <i>inosine pranobex</i> lebih pendek dibanding dengan kekambuhan pada pasien yang diberikan asiklovir - Frekuensi rekurensi setelah dihentikan terapi - Tidak ada efek samping pada kedua terapi(<i>inosine pranobex</i> dan asiklovir) |
|--|---|---|---|

4. Mindel a,
Allason jones E,
Barton I, Jeavons
M, Kinghorn G,
Woolley P, Faherty
A, Williams P.
*Treatment of First-
Attack Genital
Herpes-Acyclovir
versus Inosine
Pranobex. The
lancet 1987*¹⁸

Double blind trial pada 77
pasien serangan pertama
herpes genital, dimana 24
pasien mendapat asiklovir, 25
mendapat *inosine pranobex*,
dan 28 mendapat keduanya
(*inosine pranobex* dan
asiklovir)

- Frekuensi rekurensi
 - Waktu penyembuhan
 - Durasi gejala
 - Durasi viral shedding
- Frekuensi rekurensi antara tiga kelompok pemberian tidak ada perbedaan
 - Waktu penyembuhan pada kelompok asiklovir lebih pendek dibanding pada kelompok *inosine pranobex* saja
 - Waktu penyembuhan asiklovir dan *inosine pranobex* lebih pendek dibanding pada kelompok *inosine pranobex* saja
 - Durasi gejala diantara 3 kelompok sama
 - Durasi viral shedding lebih lama pada kelompok yang mendapat *inosine pranobex* saja
-