

## Ensefalitis Viral dengan Etiologi Herpes Simplex Virus

Nadia Safira<sup>1\*</sup>, Adam Trojan Alisyahbana, Baiq Ramdhani Amelia Negara<sup>1</sup>, M. Andre Darmawan<sup>1</sup>, Herpan Syafii Harahap<sup>2</sup>, Diayanti Tenti Lestari<sup>2</sup>, Safat Wahyudi<sup>2</sup>, Baiq Hilya Kholida<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia.

<sup>2</sup> Staff Pengajar Departemen Neurologi Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia.

DOI: 10.29303/jku.v12i3.979.

### Article Info

Received 6 September 2023  
Revised 23 September 2023  
Accepted 30 September 2023

**Abstrak:** Ensefalitis merupakan proses inflamasi atau infeksi yang terjadi pada parenkim otak. penyebab paling umum dari virus ensefalitis adalah virus herpes simplex (HSV). Sekitar setengah dari kasus ensefalitis akibat herpes simpleks yang tidak diobati mengakibatkan kematian. Trias Ensefalitis meliputi demam, kejang dan penurunan kesadaran. Mekanisme ensefalitis melalui perjalanan virus dari hidung pada neuron penghidu dan akhirnya menginfeksi otak pada hippocampus juga korteks hippocampus. Dampak yang dapat ditimbulkan karena penanganan terlambat pada ensefalitis herpes simplex yaitu angka mortalitas dan morbiditas akan semakin tinggi sehingga berkaitan dengan prognosis yang buruk. Asiklovir intravena adalah pengobatan lini pertama pada ensefalitis HSV

**Kata Kunci :** Etiologi, Ensefalitis Viral , Herpes Simplex Virus.

### Citation

: Safira, N., Alisyahbana, A.T., Negara, B.R.A., Darmawan, M.A., Harahap, H.S., Lestari, D.T., Wahyudi, S., Kholida, B.H. (2023). Ensefalitis Viral dengan Etiologi Herpes Simplex Virus. *Jurnal Kedokteran Unram*. DOI: 10.29303/jku.v12i3.979

## Pendahuluan

Ensefalitis atau radang otak merupakan proses inflamasi atau infeksi yang terjadi pada parenkim otak yang disebabkan oleh virus yaitu herpes simplek (Tunkel et al., 2008). Ensefalitis umumnya disebabkan oleh kelompok virus golongan herpes yaitu herpes simplex virus (HSV). Ensefalitis virus sering kali disebabkan oleh antara lain enterovirus dan virus herpes simpleks. Ensefalitis pada virus terlokalisasi pada lobus temporal dan lobus frontal. Infeksi ensefalitis herpes simplex virus pada lobus temporal yang berperan penting dalam fungsi eksekutif yang meliputi proses berpikir, sedangkan lobus frontal berperan penting dalam dalam memori atau daya ingat, dengan demikian infeksi herpes simplex virus umumnya menyebabkan kedua struktur otak tersebut berpotensi mengakibatkan kecacatan yang tinggi dengan penurunan kualitas hidup yang bermakna pada pasien (Sabah, Mulcahy and Zeman, 2012).

Ensefalitis memiliki angka kejadian dan tingkat kematian yang tinggi di seluruh dunia. Tingkat kematian karena ensefalitis dilaporkan sebesar 8-18,45% (Gu et al., 2019). Sekitar setengah dari kasus ensefalitis akibat herpes simpleks yang tidak diobati mengakibatkan kematian. Penyakit ini dapat terjadi pada semua kalangan usia anak-anak hingga lansia, kondisi ini lebih dominan terjadi pada seseorang yang memiliki daya tahan tubuh lemah seperti orang dengan penyakit autoimun atau HIV/AIDS. Karakteristik klinis khas, gejala berupa Trias Ensefalitis meliputi demam, kejang dan penurunan kesadaran (Vinca, Kestriani and Budipratama, 2020).

Herpes simplek virus melibatkan dua tipe virus yaitu virus herpes simplek tipe 1 atau herpes oral dan virus herpes simplek tipe 2 atau herpes genital (Irianti et al., 2020). Dampak yang dapat ditimbulkan karena penanganan terlambat pada pasien ensefalitis herpes simplek yaitu angka mortalitas dan morbiditas akan semakin tinggi sehingga berkaitan dengan prognosis yang buruk. Dengan adanya pengobatan lini pertama

Email: [safiranadia664@gmail.com](mailto:safiranadia664@gmail.com)

yaitu asiklovir dapat menurunkan angka kematian pasien hingga 15 - 20%. Antara 20% dan 30% pasien HSE meninggal, bahkan setelah menjalani pengobatan yang tepat dan angka kematian meningkat hingga 70% jika tidak ada pengobatan (Zhu and Viejo-Borbolla, 2021). Ensefalitis herpes simpleks adalah keadaan darurat neurologis yang memerlukan tingkat kecurigaan yang tinggi (Ellul and Solomon, 2018). Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan diagnostik yang cepat, dan pengobatan terhadap ensefalitis herpes simplex virus. Sehingga tinjauan pustaka ini dibuat untuk mengetahui ensefalitis viral dengan etiologi herpes simplex virus.

## Metode

Pada tinjauan pustaka ini, penulis melakukan pencarian pada pangkalan data PubMed dan National Library of medicine dengan menggunakan kata kunci pencarian "Epidemiology", "ensefalitis", dan "herpes simplex". Penulis mendapatkan 28 publikasi yang digunakan dalam menyusun tinjauan pustaka ini.

## Pembahasan

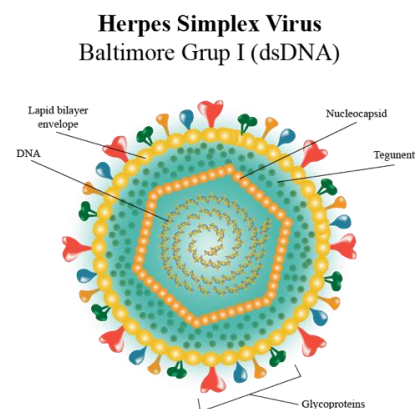
Ensefalitis adalah peradangan pada parenkim otak dengan disfungsi neurologis, terjadi akibat infeksi, pascainfeksi ataupun noninfeksi. Penyebab terbanyak yang dapat diidentifikasi adalah infeksi (Bradshaw & Venkatesan, 2016). Ensefalitis herpes simplex virus ini sering disebabkan oleh golongan virus DNA yaitu herpes simplex virus penyakit dari virus ini dapat mengakibatkan radang jaringan otak dan juga mengakibatkan susunan saraf pusat terinfeksi, kasus ini bisa berakibat fatal. Proses infeksi ini terjadi melewati *portal of entry* membran mukosa, infeksi virus herpes 1 ini diawali dengan adanya infeksi primer yang rentan pada host, hal ini asimtomatik pada anak namun untuk orang dewasa rasanya akan sangat sakit dan mengganggu dengan manifestasi sistemik. Pada *portal of entry* virus melakukan migrasi menuju ganglia sensorik, dan menjadi laten saat di neuron sensorik dan ganglia trigeminal (Makmur & Siregar, 2020).

Ensefalitis memiliki angka kejadian dan tingkat kematian yang tinggi di seluruh dunia. Tingkat kematian karena ensefalitis dilaporkan sebesar 8 - 18,45% (Gu et al., 2019). HSV-1 merupakan virus yang menyebabkan jumlah kasus virus ensefalitis tertinggi pada anak-anak dan orang dewasa berdasarkan data dari beberapa negara, sedangkan HSV-2 menyebabkan HSE terutama pada neonatus dan anak-anak (Zhu and Viejo-Borbolla, 2021). Kuantitas kejadian adalah 1 dari

250.000 hingga 500.000 populasi. Penyakit ini dapat terjadi pada semua kalangan usia anak-anak hingga lansia, kondisi ini lebih dominan terjadi pada seseorang yang memiliki daya tahan tubuh lemah seperti orang dengan penyakit autoimun atau HIV/AIDS. Karakteristik klinis khas, gejala berupa Trias Ensefalitis meliputi demam, kejang dan penurunan kesadaran (Vinca, Kestriani and Budipratama, 2020).

Insidensi dari ensefalitis herpes simplex virus di dunia yaitu 2 - 4 per 1.000.000 populasi di seluruh dunia. Negara USA (United States of America) dilaporkan sebanyak 10 - 20% dari 20.000 merupakan pasien ensefalitis herpes simplex virus. Ensefalitis fokal akut sporadik di dunia insidensi tahunan 1 - 3 kasus per 1.000.000 penduduk (Suniti et al., 2019). Kasus pada negara tropis, insidensi ensefalitis dilaporkan sebesar 6,34 per 100.000 penduduk (Venkatesan, 2015). Indonesia sendiri memiliki insidensi ensefalitis herpes simplek virus dilaporkan sebanyak 3 dari 11 pasien meninggal atau setara dengan 27% kasus kematian yang disebabkan oleh ensefalitis pada anak (Pusponegoro, 2016). Angka insidensi pada penyakit ini bervariasi tiap negara karena dipengaruhi oleh faktor geografis, seperti pada negara USA dengan wilayah terhangat dan Indonesia dengan wilayah endemis penyakit yang disebabkan oleh virus.

## Struktur Virus Herpes Simplex



**Gambar 1.** Struktur Virus Herpes Simplex

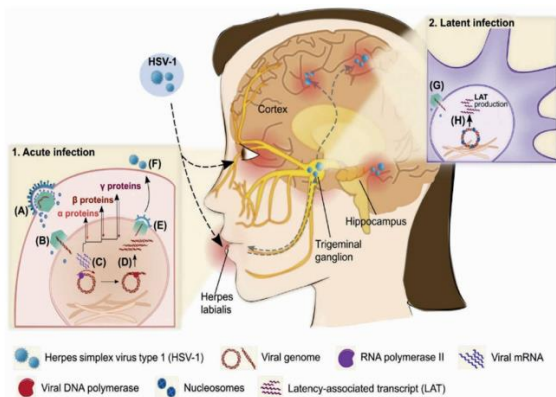
Virus herpes tipe 1 memiliki struktur yang unik dibandingkan dengan virus herpes lainnya dan memiliki 4 lapisan. Lapisan terluar dari VHS-1 terdiri dari lapisan yang diapit oleh selaput lipid dan kaya akan glikoprotein. Virus ini memiliki kapsid icosapentahedral yang terdiri dari kapsomer yang mengelilingi inti dan mengandung genom DNA untai ganda berukuran besar, serta dikelilingi oleh lapisan protein amorf yang disebut tegumen. Lapisan terluar atau selaput virus yang terdiri dari lipid dan glikoprotein merupakan komponen paling vital dalam

proses infeksi, karena lapisan tersebut memungkinkan virus untuk menempel pada sel inang dan menembus membran sel untuk menginfeksi sel-sel. Setelah virus berhasil masuk ke dalam sel, peran oleh kapsid dan genom virus dalam proses replikasi virus (Tedyanto, Susilawathi and Indradewi, 2021) (**Gambar 1**).

**Replikasi Virus Herpes Simplex**

Virus herpes simplex berbentuk kapsul yang dilapisi oleh selaput nukleus *icosahedral*, mempunyai 162 kapsomer berinti DNA (deoxyribonucleic acid). Genom dari DNA herpes simplex virus bersifat homolog, sehingga mengakibatkan mampu terjadinya reaksi silang glikoprotein virus herpes simplex tipe 1 dan tipe 2. Glikoprotein ini sebagai perantara VHS untuk melekat dan melakukan penetrasi ke dalam sel inang (Yuliantini *et al.*, 2014). Masuknya HSV ke dalam sistem saraf pusat (SSP) kemungkinan karena virus melakukan perjalanan melalui hidung, kemudian pada neuron penghidu dan akhirnya menginfeksi otak letak pada hippocampus dan korteks hippocampus. Pada saat yang sama, ensefalitis reaktivasi virus laten, mengakibatkan virus diaktifkan pada ganglion trigeminal, yang kemudian menyebar pada lokasi lobus frontal dan lobus temporal otak melalui saraf tentorial. Patogenesis lain yang mungkin terjadi adalah penyebaran virus melalui aliran darah ke bagian tubuh lain hingga sampai otak (hematogen). Namun, tidak pasti menunjukkan virus laten kompeten yang dapat aktif kembali sepenuhnya di SSP dan menyebabkan ensefalitis (Bradshaw & Venkatesan, 2016).

**Patofisiologi Virus Herpes Simplex**



**Gambar 2.** Patofisiologi Virus Herpes Simplex (Marcocci *et al.*, 2020)

VHS ini cenderung memblok lobus frontal dan lobus temporal otak. Mekanisme dimana virus dapat masuk ke otak. VHS diperkirakan masuk ke otak melalui saluran ganglion penciuman atau trigeminal, oleh cabang tentorial saraf melalui saraf trigeminal

melalui dura mater untuk mencapai korteks serebral frontalis atau temporalis. Lesi kortikal biasanya asimetris. Otopsi menunjukkan nekrosis kortikal dengan lobus temporal perdarahan petekie, edema serebral, dan vasodilatasi kortikal. Hiperemia juga dapat terlihat pada infiltrasi perivaskular sel mononuklear, makrofag serta sel plasma di meninges dan korteks. Herniasi unkus merupakan komplikasi dari peningkatan tekanan cerebellar pada intrakranial (Pusponegoro, 2016) (**Gambar 2**). VHS akan memasuki fase laten setelah terjadinya infeksi primer. Virus akan tetap berada dalam fase laten seumur hidup dari host yang terinfeksi, kecuali jika virus teraktivasi kembali. Untuk mempertahankan agar virus tetap dalam kondisi laten memerlukan proses yang rumit. Sel T CD8+ yang spesifik untuk VHS berada pada lokasi ganglia trigeminal dan membantu mempertahankan virus dalam keadaan yang tidak aktif (Tedyanto, Susilawathi and Indradewi, 2021). Reaktivasi dari virus terjadi ketika ekspresi gen virus diatur sementara untuk menginfeksi neuron terdekat dan melakukan perjalanan ke jaringan yang dipersarafi oleh ganglia akar dorsal yang terinfeksi. Penyakit berulang kemudian dapat terjadi, dengan pelepasan partikel virus menular yang dapat menyebar ke orang lain (Bradshaw and Venkatesan, 2016). Pada anak-anak, infeksi awal sebagian besar tidak menimbulkan gejala, namun pada orang dewasa, infeksi awal biasanya menyebabkan kondisi yang sangat sakit dengan gejala sistemik, seperti gingivostomatitis, keratitis, atau herpes genitalis (Suniti *et al.*, 2019).

Studi menunjukan bahwa ensefalitis akibat HSV-1 tidak lebih banyak terjadi pada mereka yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah, fakta ini memperkuat dugaan bahwa sebagian besar infeksi VHS-1 dapat disebabkan oleh mekanisme yang diperantarai oleh kekebalan tubuh (AK and Mendez, 2022). Pada awal respons imun terhadap VHS, Toll-like receptor (TLR) yang terletak pada sel-sel sistem imun bawaan mengenali dan mengikat motif virus yang disebut pola molekuler terkait patogen, yang mengarah pada dimerisasi TLR dan aktivasi jalur sinyal. Jalur ini kemudian memicu produksi sitokin proinflamasi seperti interferon (IFN), faktor nekrosis tumor, dan interleukin. IFN mengaktifkan jalur sinyal Jak-Stat, yang menyebabkan resistensi inang terhadap proliferasi virus dan produksi enzim RNase dan protein kinase yang bergantung pada RNA untai ganda, yang menghentikan penerjemahan seluler dan menghancurkan RNA virus dan seluler. Proses peradangan menarik sel-sel sistem kekebalan tubuh bawaan dan mempersiapkan sistem kekebalan tubuh adaptif, yang dapat menyebabkan kematian sel yang terinfeksi (Bradshaw and Venkatesan, 2016).

## Manifestasi Klinis

Gejala HSE yang paling umum, terjadi lebih dari 50% kasus adalah demam, kebingungan, perubahan perilaku, sakit kepala, gangguan status mental, perubahan kesadaran dan kejang. Tidak ada gejala yang spesifik untuk HSE dan oleh karena itu diperlukan tes diagnostik yang cepat, efisien dan akurat. Tes PCR HSV yang memperkuat gen HSV dari cairan serebrospinal (CSF) adalah tes diagnostik standar emas untuk HSE (Zhu and Viejo-Borbolla, 2021). Fase prodromal periode terjadinya perubahan perilaku sebelum gejala neurologis nyata muncul seperti kecemasan, gelisah, atau depresi. Tanda-tanda neurologis seperti penurunan kesadaran, kejang, dan sakit kepala (Sabah, Mulcahy and Zeman, 2012). Pada fase prodromal, akan mengalami gejala malaise dan demam berlangsung kurang lebih selama satu minggu (Schwenkenbecher *et al.*, 2021). Manifestasi ensefalitis dimulai dengan sakit kepala, muntah, perubahan kepribadian dan gangguan daya ingat yang sangat sulit dideteksi (Lestari and Putra, 2017). Gejala klinis ensefalitis antara lain fotofobia, nyeri kepala atau kaku pada leher, defisit neurologi focal, kejang, gangguan berbahasa. Akan tetapi, ada juga penderita ensefalitis yang tidak menunjukkan defisit neurologis yang menonjol atau bahkan asimtomatik (Meryana, 2022). Kemudian akan mengalami kejang dan penurunan kesadaran (Rianawati, 2011). Fungsi kognitif merupakan fungsi kompleks pada otak manusia yang melibatkan aspek memori atau daya ingat baik jangka pendek atau jangka panjang, nalar dan strategi dalam berpikir dari seseorang. Fungsi kognitif juga melibatkan aspek kognitif pada seseorang, gangguan orientasi, seperti perhatian, konsentrasi, daya ingat, dan bahasa (Wahyuni and Nisa, 2016).

Ensefalitis herpes simplek sistem saraf pusat yang terlokalisasi pada lobus temporal dan lobus frontal dapat menyebabkan gangguan kognitif yaitu kerusakan otak yang parah hingga kematian. Manusia merupakan salah satunya inang alami, sehingga menyebabkan virus memiliki tropisme terhadap sel, jaringan dan inang tertentu. Setiap virus memiliki reseptornya masing-masing secara spesifik akan menginfeksi sel tertentu Virus herpes simplex. Gangguan fungsi kognitif dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup bermakna pada seseorang. Pada kasus ensefalitis atau radang otak yang diduga mengalami perlambatan kecepatan psikomotorik, seperti orang human *immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS) dengan infeksi oportunistik otak. Kerusakan pada lobus frontal dapat menyebabkan perubahan perilaku, gangguan dalam kemampuan bersosialisasi, penurunan konsentrasi, kesulitan berbahasa dan mengatur emosi,

serta melemahnya sisi tubuh yang berlawanan. Sedangkan pada lobus temporal terletak pada sisi kanan dan kiri otak, sejajar dengan telinga. Kerusakan pada lobus ini dapat menyebabkan masalah pada ingatan, persepsi ucapan, dan kemampuan berbahasa (Rup *et al.*, 2018).

Saat mengalami kejang akan timbul kenaikan konsumsi energi di otak, jantung, dan otot akibat metabolismenya meningkat, serta terjadi gangguan pusat pengatur suhu. Adanya peningkatan suhu tubuh mengakibatkan hipoksia jaringan termasuk otak. Pada keadaan hipoksia menyebabkan berkurangnya energi sehingga dapat memicu terjadinya penurunan kesadaran (Maghfirah and Namira, 2022). Kejang umum pada ensefalitis herpes simplex virus dapat diawali oleh kejang focal yang berkembang menjadi kejang umum kejang focal sangat singkat. Kejang focal terjadi saat sel saraf pada otak mengirimkan sinyal listrik secara tiba-tiba dan tak terkendali di salah satu area otak, sedangkan kejang umum ditandai dengan seluruh bagian otak mengalami gangguan aktivitas listrik dari awal hingga akhir kejang (Pusponegoro, 2016).

## Tatalaksana Ensefalitis Herpes Simplex Virus

Tatalaksana farmakologi untuk ensefalitis herpes simplex virus adalah pemberian antivirus yaitu asiklovir intravena yang merupakan lini pertama. asiklovir intravena dapat menurunkan angka kematian 70% menjadi 10 - 20%. Pemberian asiklovir relatif aman dengan risiko gangguan ginjal sangat jarang (Mark & Solomon, 2018). Asiklovir intravena diberikan dengan dosis 10 mg/kg setiap 8 jam selama 14-21 hari merupakan terapi yang paling efektif untuk terapi pada pasien ensefalitis herpes simplex virus. Berdasarkan pedoman pengobatan ensefalitis *United Kingdom*, pemberian asiklovir dapat dihentikan setelah hasil PCR dari herpes simplex virus negatif pada dua kali pemeriksaan setidaknya selama 24 - 48 jam atau jika semua kriteria berikut terpenuhi yaitu hasil PCR cairan serebrospinal negatif setelah munculnya gejala lebih dari 72 jam, tidak ada perubahan kesadaran, hasil pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* atau MRI otak normal, dan hasil pemeriksaan jumlah leukosit di cairan serebrospinal kurang dari 5/ml (Tedyanto et al., 2021).

Asiklovir oral memiliki bioavailabilitas sekitar 15 - 30% dan dapat menembus cairan serebrospinal dengan konsentrasi sekitar 50%, asiklovir oral memiliki waktu paruh sekitar 2 - 3 jam. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal. Dosis pemberian asiklovir oral diberikan pada pasien berdasarkan kadar kreatininnya. Pasien dengan kadar kreatinin 25 - 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> diberikan 10 mg/kg, kadar kreatinin



10 - 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> diberikan sebanyak 10 mg/kg, dan pasien dengan kadar kreatinin <10 mg/min/1.73 m<sup>2</sup> diberikan 5 mg/kg. Sedangkan pada pasien yang menjalani hemodialisis diberikan asiklovir dengan dosis 2.5 - 5.0 mg/kg, diberikan setelah pasien menjalani dialisis pada hari yang sama (Bradshaw & Venkatesan, 2016).

Asiklovir merupakan salah satu agen antiviral yang diaktivasi oleh viral thymidine kinase yang nantinya akan menjadi inhibitor dari DNA polimerase virus yang akan memblokir sintesis DNA virus. Asiklovir merupakan nukleosida analogue guanosine yang bekerja sebagai penghambat selektif DNA dan memutuskan pemanjangan rantai DNA. Acyclovir adalah suatu prodrug yang baru memiliki efek antivirus setelah dimetabolisme menjadi asiklovir trifosfat. Langkah yang penting dari proses ini adalah pembentukan asiklovir monofosfat yang dikatalisis oleh timidin kinase pada sel hospes yang terinfeksi oleh virus herpes, kemudian enzim seluler menambahkan gugus fosfat untuk membentuk asiklovir difosfat dan asiklovir trifosfat. Jika asiklovir deoksiganosin yang masuk ke tahap replikasi DNA virus, maka sintesis akan terhenti. Penggabungan asiklovir monofosfat ke DNA virus bersifat ireversibel karena enzim eksonuklease tidak dapat memperbaikinya. Pada proses ini DNA polimerase virus menjadi inaktif (Gnann, et al., 1983). Penundaan dalam memulai pemberian asiklovir selama lebih dari 48 jam berkaitan dengan prognosis yang buruk. Mekanisme kerja asiklovir melalui enzim virus dan sel punca mengubah asiklovir menjadi asiklovir trifosfat, yang merupakan inhibitor kuat polimerase DNA HSV dan dapat membatasi replikasi virus. Asiklovir merupakan obat yang aman dengan sedikit efek samping yang berbahaya, seperti tromboflebitis. Nefropati dapat disebabkan oleh pemberian asiklovir intravena, keadaan dehidrasi pasien, penggunaan bersamaan dengan obat nefrotoksik dengan dosis yang tinggi, dan gangguan ginjal yang mendasarinya sehingga pemantauan pemeriksaan darah lengkap dan fungsi ginjal diperlukan untuk menjalani terapi asiklovir jangka panjang. Oleh karena itu untuk mencegah efek samping yang dapat timbul dari pemberian terapi asiklovir pasien disarankan untuk minum saat menjalani terapi dengan asiklovir (Tedyanto et al., 2021).

## Kesimpulan

Herpes Simplex Virus (HSV), virus yang berbentuk kapsul dengan lapisan selaput nukleus icosahedral menjadi kelompok virus terpenting yang dapat menyebabkan ensefalitis. Penyakit yang dapat menginvasi semua kalangan usia. Perjalanan virus HSV

hingga ke sistem saraf pusat dimulai dari neuron penghidu hingga ke otak tepatnya di hippocampus dan korteks hippocampal, tidak menutup kemungkinan juga persebarannya melalui hematogen. Gejala HSE yang paling umum, terjadi yaitu demam, kebingungan, perubahan perilaku, sakit kepala, gangguan status mental, perubahan kesadaran dan kejang. Prognosis buruk dapat diakibatkan oleh penundaan terapi antiviral. Asiklovir intravena adalah pengobatan yang menyelamatkan jiwa pada ensefalitis HSV.

## References

- AK, A. K. and Mendez, M. D. (2022) 'Herpes Simplex Encephalitis', *StatPearls*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557643/> (Accessed: 20 March 2023).
- Bermawi, B., K, E.R. and Triyono, E.A. (2018) 'Perhitungan Jumlah Sel CD4 dengan Seropositif IgM Herpes Simpleks Tipe-2 pada Pasien HIV', *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 15(3), p. 73. Available at: <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v15i3.970>.
- Bradshaw, M. J., & Venkatesan, A. (2016). Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 13(1), 493-508.
- Ellul, M. and Solomon, T. (2018) 'Acute encephalitis - diagnosis and management', *Clinical Medicine*, 18(2), pp. 155-164.
- Gnann, J. W., Jr, Barton, N. H., & Whitley, R. J. (1983). Acyclovir: mechanism of action, pharmacokinetics, safety and clinical applications. *Pharmacotherapy*, 3(5), 275-283. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1983.tb03274.x>
- Gu, Y. et al. (2019) 'Epidemiology of Antibody-Positive Autoimmune Encephalitis in Southwest China: A Multicenter Study', *Frontiers in Immunology*, 10(November), pp. 1-7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02611>.
- Irianti, M.I. et al. (2020) 'Herpes Simplex Virus Tipe 1: Prevalensi, Infeksi dan Penemuan Obat Baru Herpes Simplex Virus Type 1: Prevalence, Infection and Discovery of New Drugs', *Sainstech Farma*, 13(1), pp. 21-26.
- Lestari, R. and Putra, A.E. (2017) 'Identifikasi virus herpes simpleks pada anak dengan ensefalitis: sebuah studi pendahuluan', *Majalah Kedokteran*

- Andalas, 40(2), p. 90. Available at: <https://doi.org/10.22338/mka.v40.i2.p90-99.2017>.
- Maghfirah, M. and Namira, I. (2022) 'Kejang Demam Kompleks', *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*, 8(1), p. 71. Available at: <https://doi.org/10.29103/averrous.v8i1.7947>.
- Makmur, T., & Siregar, F. A. (2023). *Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan - Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara*, 22(1). <https://doi.org/10.30743/ibnusina.v22i1>.
- Marcocci, M. E., Napoletani, G., Protto, V., Kolesova, O., Piacentini, R., Li Puma, D. D., Lomonte, P., Grassi, C., Palamara, A. T., & De Chiara, G. (2020). Herpes Simplex Virus-1 in the Brain: The Dark Side of a Sneaky Infection. *Trends in Microbiology*, 28(10), 808–820. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.03.003>.
- Mark, E., & Solomon, T. (2018). Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clinical Medicine*, 18(2), 155-159.
- Meryana (2022) 'Citomegalovirus (Cmv) Encephalitis: a Case Report', *Jurnal Widya Medika*, 8(1), pp. 67–75.
- Pusponegoro, H. D. (2016). Ensefalitis Herpes simplex Pada Anak. *Sari Pediatri*, 2(2), 77. <https://doi.org/10.14238/sp2.2.2000.77-81>.
- Rianawati, S.B. (2011) 'Ensefalitis virus', *Infeksi Pada Sistem Saraf*, pp. 75–89.
- Rup, D.I. et al. (2018) 'Gambaran Fungsi Kognitif Pasien Infeksi Otak Di Rsup Prof. Dr. R.D. Kandou Manado', *JKK (Jurnal Kedokteran Klinik)*, 2(2), pp. 1–6.
- Sabah, M., Mulcahy, J. and Zeman, A. (2012) 'Herpes simplex encephalitis', *BMJ (Online)*, 344(7861), pp. 1–4. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.e3166>.
- Schelhaas, M. et al. (2003) 'Herpes simplex virus type 1 exhibits a tropism for basal entry in polarized epithelial cells', *Journal of General Virology*, 84(9), pp. 2473–2484. Available at: <https://doi.org/10.1099/vir.0.19226-0>.
- Schwenkenbecher, P. et al. (2021) 'Intrathecal Antibody Production Against Epstein-Barr, Herpes Simplex, and Other Neurotropic Viruses in Autoimmune Encephalitis', *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 8(6). Available at: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001062>.
- Suniti, S. et al. (2019) 'Ensefalitis virus herpes simplex herpes', *Jurnal Kedokteran Universitas Padjadjaran*, 7(1), pp. 59–70. Available at: <https://doi.org/10.31227/osf.io/rjqgz>.
- Tedyanto, E. H., Susilawathi, N. M., & Indradewi, A. A. A. S. (2021, December 20). Herpes simplex virus encephalitis: A literature review. *Journal of Neurology*, 20(4), 438-447. 10.37897/RJN.2021.4.5
- Tunkel, A.R. et al. (2008) 'The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America', *Clinical Infectious Diseases*, 47(3), pp. 303–327. Available at: <https://doi.org/10.1086/589747>.
- Venkatesan, A. (2015) 'Epidemiology and outcomes of acute encephalitis', *Current Opinion in Neurology*, 28(3), pp. 277–282. Available at: <https://doi.org/10.1097/WCO.000000000000199>.
- Veny K Yantie, A.K. (2012) 'Diagnosis dan Tata Laksana Ensefalitis Herpes impleks', *Ikhtisar Pustaka*, 44(September), pp. 31–36.
- Vinca, O. Des, Kestriani, N.D. and Budipratama, D. (2020) 'Plasmafaresis pada Pasien Status Epileptikus Akibat Ensefalitis Anti-NMDAR di Unit Perawatan Intensif', *Jurnal Anestesi Perioperatif*, 8(1), pp. 56–66. Available at: <https://doi.org/10.15851/jap.v8n1.1978>.
- Wahyuni, A. and Nisa, K. (2016) 'Pengaruh Aktivitas dan Latihan Fisik terhadap Fungsi Kognitif pada Penderita Demensia', *Majority*, 5(4), pp. 12–16.
- Yuliantini, T., Suwarba, I., Kari, K., & Mahalini, D. (2014). Diagnosis dan Tatalaksana Ensefalitis Herpes Simpleks Virus. *Medicina*, 44(3).
- Zhu, S. and Viejo-Borbolla, A. (2021) 'Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus', *Virulence*, 12(1), pp. 2670–2702. Available at: <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1982373>.

