

Nucleoside Antiviral Therapy for Herpes Zoster: A Literature Review

Nisrina Huurul Ain^{1*}, Lalu Mas'ud Rahmatullah¹, Widi Gustita Utari¹, Imasayu Nuralyza¹, Baiq Rani Salsabiella¹, Reivirly Khairadaty Maghfirahandini¹, Siti Rahmatul Aini¹, Nurhidayati Nurhidayati²,

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : August 15th, 2025

Revised : August 20th, 2025

Accepted : August 25th, 2025

*Corresponding Author:

Nisrina Huurul Ain, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email: nisrinahuurul@gmail.com

Abstract: Herpes zoster is a viral skin infection caused by the reactivation of the varicella-zoster virus, which remains latent in the dorsal root ganglia of the spinal cord and the cranial sensory ganglia. One of the most widely used classes of antiviral agents in the treatment of herpes zoster is nucleoside analogs. This study aims to review the use of nucleoside analogs in the management of herpes zoster. The method employed was a literature review of relevant research articles. The findings indicate that nucleoside analogs commonly used in herpes zoster therapy include acyclovir, valacyclovir, famciclovir, and brivudine. These agents are administered in various doses, routes, and therapeutic purposes, such as alleviating acute symptoms, accelerating skin lesion healing, preventing postherpetic neuralgia, and serving as prophylactic therapy in special conditions such as cancer or organ transplantation. Overall, the use of nucleoside analogs has proven effective in inhibiting varicella-zoster virus replication, reducing symptom intensity, and minimizing the risk of complications.

Keywords: Aacyclovir, Brivudine, Herpes zoster, Nucleoside analogs, Varicella-zoster virus.

Pendahuluan

Penyakit infeksi virus merupakan salah satu masalah kesehatan global berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan penurunan kualitas hidup manusia (Andrei & Snoeck, 2021). Di antara infeksi yang disebabkan oleh virus herpes, herpes zoster (HZ) menjadi perhatian khusus karena prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia populasi dunia dan dampaknya yang kompleks terhadap kesehatan, terutama pada kelompok lanjut usia (Cohen & Jeng, 2021; Tayyar & Ho, 2023). Tingginya beban penyakit ini menuntut adanya strategi pengobatan yang efektif, aman, dan berbasis bukti untuk menekan gejala, mencegah komplikasi, serta meningkatkan kualitas hidup pasien.

Herpes zoster disebabkan oleh reaktivasi virus varicella-zoster yang menetap secara laten di ganglia akar dorsal tulang belakang maupun ganglia sensorik kranial (Kim, 2023). Reaktivasi ini lebih sering terjadi pada usia lanjut atau individu dengan kondisi immunosupresi dan dapat menimbulkan manifestasi klinis berupa ruam vesikular yang disertai nyeri akut hingga kronis (Cohen & Jeng, 2021; Liu *et al.*, 2023). Gambaran klinis herpes zoster bervariasi, mulai dari gejala prodromal seperti demam, nyeri kepala, dan malaise, hingga lesi kulit berupa makula eritem yang berkembang menjadi papul dan vesikel (Fitriani *et al.*, 2021). Infeksi ini tidak hanya berdampak fisik, tetapi juga memengaruhi kualitas hidup pasien secara jangka panjang melalui komplikasi seperti neuralgia pascaherpes.

Meskipun penelitian sebelumnya telah banyak membahas gambaran klinis dan faktor risiko herpes zoster, kajian sistematis mengenai efektivitas antivirus, khususnya golongan analog nukleosida, masih terbatas. Padahal, golongan obat ini memiliki mekanisme kerja yang spesifik dalam menghambat replikasi DNA virus dan berpotensi memberikan terapi yang lebih efektif dibandingkan pendekatan konvensional (Majewska & Mlynarczyk-Bonikowska, 2022). Oleh karena itu, penelitian ini menawarkan kebaruan dengan memfokuskan tinjauan literatur pada efektivitas analog nukleosida dalam penatalaksanaan herpes zoster, berbeda dari penelitian sebelumnya yang lebih menekankan pada aspek epidemiologi dan deskripsi klinis.

Urgensi penelitian ini terletak pada meningkatnya angka kejadian herpes zoster seiring bertambahnya usia populasi global serta keterbatasan terapi konvensional yang hanya menekan gejala tanpa mencegah komplikasi jangka panjang (Tayyar & Ho, 2023). Penelitian ini bertujuan untuk menelaah penggunaan analog nukleosida sebagai terapi herpes zoster, baik dari aspek efektivitas, mekanisme kerja, maupun keterbatasannya, sehingga dapat menjadi landasan evidence-based untuk praktik klinis dan penelitian lanjutan. Dengan landasan teori dan bukti klinis dari berbagai studi terkini, kajian ini diharapkan dapat memperkuat pemahaman ilmiah dan praktik terapi herpes zoster berbasis analog nukleosida.

Bahan dan Metode

Penulisan artikel ini menggunakan metode literature review. Artikel ini terbentuk atas informasi yang didapatkan dari 25 artikel dari jurnal internasional dan nasional dengan rentang tahun publikasi 2018-2023. Referensi yang digunakan didapat dengan melakukan literature searching dari database Pubmed, Proquest, Science Direct, Google dan Google Scholar dengan kata kunci '*analog nukleosida therapy for herpes zoster*', '*pengobatan antivirus analog nukleosida herpes zoster*' dan '*tatalaksana herpes zoster*'. Referensi yang telah didapatkan selanjutnya dianalisis dengan metode systematic literature review yang mencakup kegiatan mengumpulkan, mengevaluasi, dan mengembangkan penelitian dengan pokok bahasan tertentu.

Hasil Penelitian

Artikel yang digunakan dalam review ini merupakan hasil penelitian dari masing-masing peneliti. Berdasarkan tabel 1, didapatkan data mengenai penggunaan obat analog nukleosida berupa asiklovir, valasiklovir, famsiklovir, dan brivudine berdasarkan dosis, rute pemberian, dan tujuan dari penggunaan obat tersebut.

Tabel 1. Hasil Pencarian Artikel tentang penggunaan antivirus golongan nukleosida pada penderita Herpes Zoster

Penulis dan Tahun	Obat, Dosis, dan Rute Pemberian	Tujuan Pengobatan
Junior, H.P et al, 2018	Famsiklovir 3 x 500 mg/hari oral selama 7 hari Valasiklovir 3 x 1g/hari oral selama 7 hari	Pengobatan herpes zoster
Mostofa, MK et al., 2018	Asiklovir 5 x 800 mg/hari oral selama 7 hari Valasiklovir 1.000 mg 3 kali sehari selama 7 hari	Pengobatan herpes zoster
MH,Motswaledi, 2018	Valasiklovir 3 x 1 g/hari oral selama 7 hari	Pengobatan herpes zoster untuk mengurangi rasa sakit
Gross et al., 2020	Valasiklovir PO 1.000 mg 3 kali sehari Asiklovir PO 800 mg 5 kali sehari Asiklovir IV 8-10 mg/kg BB 3 kali sehari Famsiklovir PO 250 mg 3 kali sehari Brivudine PO 125 mg sekali sehari	Terapi herpes zoster oleh varicella-zoster Virus (VZV) berdasarkan guideline
Purwoko & Dermawan, 2020	Asiklovir 800 mg 5 kali sehari selama 7 hari Famciclovir 500 mg 3 kali sehari selama 7 hari Valasiklovir 3x1 gram selama 7 hari	Pengobatan herpes zoster

Penulis dan Tahun	Obat, Dosis, dan Rute Pemberian	Tujuan Pengobatan
Onaka <i>et al.</i> , 2021	Asiklovir	Asiklovir sebagai terapi lini pertama pengobatan herpes zoster
Crouch <i>et al.</i> , 2021	Asiklovir 400-800 mg 2 kali sehari atau 600-3200 mg dalam dosis terbagi selama 2-3 hari Valasiklovir 500 mg 2 kali sehari Famsiklovir 500 mg 1 kali sehari selama 3 bulan	Sebagai terapi profilaksis terhadap infeksi HSV atau VZV pada pasien yang melakukan transplantasi organ dengan risiko rendah cytomegalovirus
Cohen & Jeng, 2021; Yeh, Chung-Hsin, 2022	valasiklovir 1000 mg 3 kali sehari, asiklovir 800 mg 5 kali sehari, atau famsiklovir 500 mg 3 kali sehari selama 7 hingga 10 hari	Pengobatan herpes zoster
Devi, 2022	Asiklovir 5 x 800 mg/hari oral selama 7 - 10 hari Valasiklovir 3 x 1 g/hari oral selama 7 hari Famsiklovir 3 x 250 mg/hari oral selama 7 hari	Pengobatan herpes zoster yaitu menghilangkan rasa nyeri dan replikasi pada virus
Majewska & Młynarczyk-Bonikowska, 2022	Asiklovir Valasiklovir Penciclovir Famsiklovir Brivudine 125 mg setiap hari selama 7 hari	Pengobatan herpes zoster
Tayyar & Ho, 2023	Asiklovir 500 mg/m ² atau 10 mg/Kg IV setiap 8 jam Asiklovir 800 mg oral 5 kali dalam sehari Valasiklovir 1000 mg oral setiap 8 jam Famsiklovir 500 mg oral setiap 8 jam	Pengobatan herpes zoster dermatomal pada pasien yang juga mengalami kanker
Kato <i>et al.</i> , 2023	Valasiklovir 3000 mg / hari oral	Pengobatan herpes zoster
Kim, 2023	Asiklovir 5 × 800 mg/hari oral selama 5-7 hari Asiklovir 3 × 500 mg/day IV Valasiklovir 3 × 1.000 mg/hari selama 7 hari Famciclovir 3 × 250-500 mg/hari oral selama 7 hari Brivudine 1 × 125 mg/hari oral selama 5 hari	Pengobatan herpes zoster
Lio, 2023	Brivudine 125 mg per oral sekali sehari selama 7 hari	Terapi infeksi herpes zoster pada pasien dewasa dengan imunokompeten
Vallades <i>et al.</i> , 2023	Antivirus seperti asiklovir, valasiklovir dan famsiklovir codein, carbamazepine	Terapi herpes oleh varicella-zoster (VZV)
De Clercq, 2023; Shiraiki <i>et al.</i> , 2021	Brivudine 125 mg sekali sehari selama 7 hari	Terapi herpes zoster dengan Brivudine

Pembahasan

Virus herpes terdiri secara umum atas genom DNA untai ganda tunggal tertutup oleh kapsid ikosahedral, yang selanjutnya dikelilingi oleh mantel protein amorf yang disebut tegument. Lapisan terluar virion adalah amplop lipid yang mengandung berbagai glikoprotein virus (Tayyar & Ho, 2023). Virus varicella-zoster (VZV) bersama dengan virus herpes simpleks 1 dan 2 (HSV-1 dan HSV-2) termasuk ke dalam α -herpesvirinae dan ditandai dengan kemampuannya dalam melakukan pembentukan

latensi pada neuron (Andrei & Snoeck, 2021). VZV adalah virus DNA beruntai ganda berukuran 125 kb, dengan genom kurang dari 125.000 pasangan basa dan berisi 68 bingkai pembacaan, mengkode sekitar 71 open reading frame (Andrei & Snoeck, 2021; Kennedy & Gershon, 2018).

Virus Varicella-zoster (VZV) adalah virus alfa-herpes yang mampu menyebabkan cacar air (varicella) sebagai infeksi primer. Ketika reaktivasi gejala VZV terjadi, kondisi ini disebut herpes zoster (Kennedy & Gershon, 2018). Varicella didapat melalui kontak saluran napas dengan tetesan pernapasan atau noda dari lesi

varicella vesikular dan merupakan salah satu penyakit manusia yang paling menular. Replikasi virus awal terjadi di saluran pernafasan, diikuti dengan invasi ke kelenjar getah bening lokal. Akhirnya, terjadi viremia, yang berhubungan dengan erupsi vesikular kulit (Patil *et al.*, 2022). Setelah infeksi primer, virus VZV dapat menjadi laten di jaringan saraf. Virus yang laten telah terdeteksi di ganglia akar dorsal, ganglia saraf kranial, dan berbagai ganglia otonom di sistem saraf enterik dan di astrosit (Rajbhandari *et al.*, 2021). Setelah reaktivasi, VZV bereplikasi di dalam badan sel neuron yang selanjutnya partikel virus keluar dari badan sel kemudian diangkut sepanjang mikrotubulus dalam akson sensorik untuk menginfeksi sel epitel. Hal tersebut dapat menimbulkan ruam kulit di dalam dermatom yang dipersarafi oleh satu saraf (Andrei & Snoeck, 2021). Rasa sakit yang disebabkan oleh herpes zoster disebabkan oleh peradangan pada saraf yang terkena VZV (Patil *et al.*, 2022).

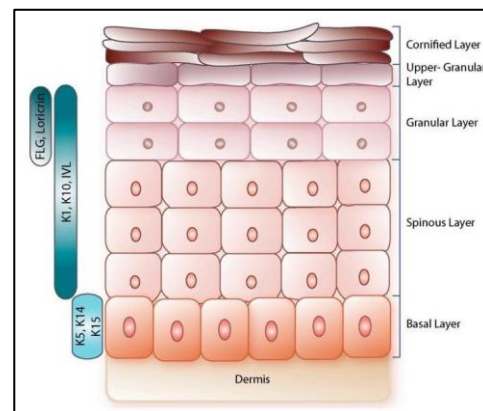
VZV ditularkan antar inang melalui kontak dengan lesi kulit yang melepuh yang mengandung virus bebas sel yang sangat menular atau melalui inhalasi virion aerosol yang dilepaskan dari lesi kulit dan sampai batas tertentu melalui saluran pernapasan. Selama infeksi primer, VZV awalnya menginfeksi sel-sel mukosa yang melapisi saluran pernapasan bagian atas di mana awalnya dideteksi oleh sel dendritik dan diangkut ke jaringan limfoid, terutama amandel, menginfeksi penanda kulit yang mengekspresikan limfosit T yang kemudian dilepaskan ke kulit.

Virus ini bereplikasi di epidermis kulit sebelum dilepaskan sebagai virus bebas sel dari lesi yang melepuh. Saat bereplikasi di epidermis, virus dapat memperoleh akses ke ujung terminal saraf sensorik lokal dan melakukan perjalanan secara retrograde melalui akson ke badan sel tempat virus tersebut mengalami latensi. Ketika diaktifkan kembali, VZV berjalan di dalam akson secara anterograde untuk mencapai dermatom yang dipersarafi di mana ia menyebabkan herpes zoster (HZ) atau herpes zoster, yang ditandai dengan ruam vesikular lokal yang menyakitkan (Tommasi & Breuer, 2022).

Selama infeksi primer, VZV menginfeksi sel epitel mukosa saluran pernafasan bagian atas. Dipercaya bahwa di lokasi ini virus bertemu dan menginfeksi dendritik sel, yang kemudian berpindah ke amandel dan jaringan limfoid

regional lainnya, tempat mereka mentransfer virus ke limfosit T. Limfosit T memainkan peran penting dalam penyebaran virus dari tempat awal infeksi ke seluruh tubuh, terutama kulit, selama periode viremia. Sel T yang terinfeksi VZV sebagian besar adalah sel T CD4⁺ memori yang mengekspresikan aktivasi dan penanda skin-homing, seperti CC-chemokine receptor 4 (CCR4) dan dermal leukosit antigen (CLA), tetapi VZV juga menginfeksi dan mengaktifkan sel T naif. Masa inkubasi infeksi VZV adalah sekitar 10-21 hari, yaitu waktu antara infeksi VZV dan timbulnya gejala, termasuk ruam vesikular kulit. Selama replikasi di kulit,

VZV menginfeksi ujung terminal ganglia sensorik, yang menginervasi dermis dan epidermis kulit. VZV kemudian berjalan ke badan sel saraf melalui transpor aksonal retrograde dan tetap bersifat laten. Kemungkinan metode tambahan infeksi neuron mungkin melibatkan transmisi langsung virus dari sel T yang terinfeksi VZV ke badan sel saraf. Setelah diaktifkan kembali, VZV berjalan kembali ke kulit menyebabkan HZ, yang ditandai dengan ruam melepuh yang menyakitkan dan terbatas pada area kulit yang dipersarafi oleh ganglion tempat reaktivasi terjadi (Tommasi & Breuer, 2022)



Gambar 1. Skema epidermis manusia (Tommasi & Breuer, 2022).

Keratinosit, yang merupakan tipe sel utama di epidermis, tunduk pada siklus proliferasi, diferensiasi dan kematian yang memungkinkan pelestarian homeostasis epidermal serta fungsi penghalang epidermal. Mereka mempertahankan kapasitas proliferasinya di lapisan epidermis basal dan ketika mulai berdiferensiasi, mereka berhenti membelah dan bergerak menempati lapisan spinosus, granular, granular atas, dan kornifikasi

suprabasal. Lapisan suprabasal, keratinosit menunjukkan penanda diferensiasi terminal, hingga akhirnya melepaskan inti dan organel dan menjadi korneosit.

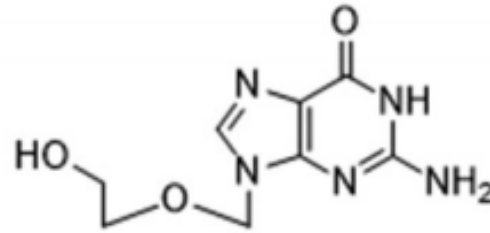
Antara protein yang diekspresikan oleh keratinosit selama tahap diferensiasi yang berbeda, terdapat keratin yang biasanya tersusun dalam heterodimer untuk membentuk filamen perantara keratin (KIF) yang membentang dari inti sel hingga sambungan desmosom sel-sel. Keratinosit basal biasanya mengekspresikan keratin 5 (K5) dan 14 (K14). Dengan diferensiasi, K5 dan 14 digantikan oleh K1 dan K10 serta keratin lainnya seperti K9 pada kulit telapak tangan dan telapak kaki serta K2 pada area kulit yang menebal. Keratin 15 (K15), yang dalam folikel rambut (HFs) berhubungan dengan sel induk tonjolan, juga diekspresikan oleh keratinosit yang tidak berdiferensiasi dan hilang ketika keratinosit berdiferensiasi (Tommasi & Breuer, 2022).

Tata Laksana Terapi

Asiklovir

Asiklovir dan turunannya hanya bekerja dalam sel yang terinfeksi virus dengan toksisitasnya yang rendah dan selektivitasnya yang kuat (Majewska & Mlynarczyk-Bonikowska, 2022). Asiklovir dapat tersedia dalam formulasi topikal, oral, dan intravena dan merupakan pengobatan lini pertama terhadap herpes simpleks dan varicella-zoster. Asiklovir yang digunakan secara intravena memiliki bioavailabilitas 3-5x lebih baik dibandingkan dengan asiklovir yang digunakan secara oral (Tayyar & Ho, 2023). Asiklovir oral membutuhkan dosis tinggi dan administrasi lima kali sehari karena bioavailabilitas oralnya yang rendah, <30% (Kim, 2023).

Asiklovir akan diaktivasi oleh timidin kinase virus menjadi turunan monofosfatnya, yang kemudian diubah menjadi asiklovir trifosfat oleh enzim seluler. Bentuk trifosfatnya inilah yang dapat berfungsi sebagai inhibitor kompetitif deoksiguanosin trifosfat (dGTP) untuk dimasukkan ke dalam DNA virus (Shiraki *et al.*, 2021; Tayyar & Ho, 2023). Asiklovir trifosfat yang kekurangan 3'OH-, dimasukkan ke dalam rantai DNA dan mengakhiri pemanjangan rantai DNA polimerase virus pada lokasi yang digabungkan (Shiraki *et al.*, 2021).



Gambar 2. Struktur asiklovir (Shiraki *et al.*, 2021)

Asiklovir membutuhkan dosis yang relatif besar dan administrasi yang sering untuk mempertahankan kadar plasma asiklovir cukup tinggi untuk mencapai penghambatan virus (Andrei & Snoeck, 2021). Asiklovir dapat diresepkan 5 × 800 mg/hari untuk pemberian oral dan 3 × 500 mg/hari untuk pemberian intravena selama lima hingga tujuh hari (Kim, 2023). Dalam pengobatan pasien kanker dengan herpes zoster dermatomal lokal, dapat diberikan asiklovir oral dengan dosis 5 x 800 mg/hari atau penggunaan asiklovir 10 mg/Kg/dosis setiap 8 jam secara injeksi intravena. Bentuknya yang injeksi telah terbukti menghentikan perkembangan gejala herpes zoster pada pasien immunocompromised (Tayyar & Ho, 2023).

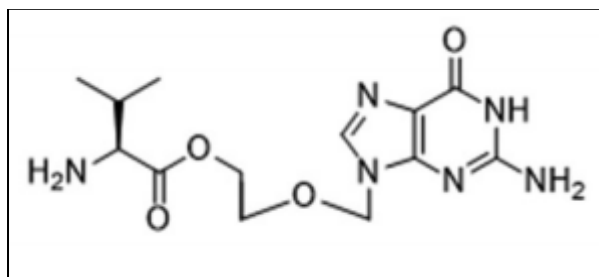
Terapi antivirus asiklovir yang dianjurkan pada ibu hamil dengan herpes zoster yang melibatkan saraf mata, saraf kranial, membran mukosa, lesi diseminata, lesi hemoragik dan pneumonitis yaitu dengan dosis intravena berkisar antara 10-15 mg/kg, atau 500 mg setiap 8 jam selama 5-10 hari. Terapi asiklovir yang dianjurkan jika terjadi komplikasi, sistem kekebalan tubuh rendah, atau lesi baru muncul setelah 3 minggu perjalanan penyakit yaitu diberikan secara oral dengan dosis 20 mg/kg/dosis (maksimum 800 mg/dosis) 5 kali sehari selama 5-7 hari, sedangkan untuk anak dengan imunokompromais dengan herpes zoster berat diberikan asiklovir intravena 10 mg/kg setiap 8 jam selama 7-10 hari (Purwoko & Darmawan, 2020).

Efek samping yang dilaporkan terhadap penggunaan asiklovir biasanya terbatas seperti sakit kepala dan mual. Penggunaannya secara oral mampu menimbulkan efek samping berupa mual, diare, ruam, sakit kepala, insufisiensi ginjal, gangguan pencernaan, azotemia dan timbulnya lesi kulit bulosa lokal atau pustulosis umum akut.

Apabila diberikan secara intravena, maka dapat terjadi flebitis di tempat suntikan, peradangan, atau bahkan terdapat erupsi vaskular neurotoksisitas dan disfungsi ginjal akibat nefropati kristal (Tayyar & Ho, 2023)

Valasiklovir

Valasiklovir merupakan prodrug asiklovir oral yang memiliki bioavailabilitas oral lebih baik sebesar 54,2% dibandingkan dengan asiklovir (10-20%), dengan waktu paruh plasma lima kali lebih lama daripada asiklovir (Kato *et al.*, 2023). Valasiklovir merupakan bentuk L-valyl ester dari asiklovir. Setelah masuk ke dalam tubuh, valasiklovir akan segera diubah membentuk asiklovir oleh suatu enzim yang disebut valasiklovir hidrolase di saluran pencernaan dan setelah melalui metabolisme hati. Bentuk asiklovirnya kemudian akan mengalami penambahan gugus fosfat dari sel yang telah terinfeksi virus dengan bantuan thymidine kinase dari virus HSV/VZV atau dengan phosphotransferase dari cytomegalovirus (CMV).



Gambar 3. Struktur valasiklovir (Shiraki *et al.*, 2021)

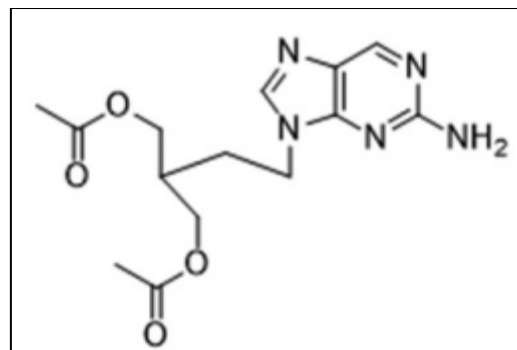
Gugus fosfat lainnya ditambahkan oleh protein tubuh hingga terbentuk asiklovir trifosfat yang merupakan analog nukleotida. Bentuk ini yang akan menjadi substrat dari DNA polimerase virus dan akan bergabung ke dalam DNA virus. Adanya kesalahan dalam penyusunan DNA akan berakibat pada terjadinya terminasi pada proses replikasi DNA virus sehingga akan membawa pada kegagalan replikasi virus dan kematian sel inang (Kausar *et al.*, 2021).

Valasiklovir dapat diresepkan untuk mengatasi herpes zoster dengan dosis 3×1.000 mg/hari secara oral selama tujuh hari. Dosis yang sama juga dapat diberikan pada pasien kanker yang juga menderita herpes zoster dermatomal (Tayyar & Ho, 2023). Penggunaan valasiklovir terkadang dapat menyebabkan terjadinya efek samping berupa nefrotoksitas parah

yang memicu perkembangan gagal ginjal akut. Hal tersebut dikaitkan dengan obstruksi tubulus ginjal karena kristalisasi (Kato *et al.*, 2023). Antivirus seperti valasiklovir adalah digunakan untuk mengurangi herpes zoster akut yang membantu mengurangi nyeri, mempercepat penyembuhan, dan mencegah neuralgia pasca herpetik. Pengobatan dengan antivirus harus dimulai dalam waktu 72 jam setelahnya timbulnya ruam (Koshy *et al.*, 2018).

Famsiklovir

Famsiklovir merupakan prodrug ester diacetyl oral 6-deoxy-penciclovir dengan bioavailabilitas tinggi (Tayyar & Ho, 2023). Famsiklovir di dalam hati diubah menjadi pensiklovir yang difosforilasi secara intraseluler oleh virus kinase, menghasilkan bentuk akhirnya trifosfat yang mampu bersaing dengan guanosin untuk dimasukkan ke dalam DNA virus. Akibatnya, aktivitas DNA polimerase virus akan terganggu. Pada sel yang terinfeksi virus herpes, efisiensi fosforilasi turunan trifosfat lebih tinggi pada penciclovir dibandingkan asiklovir serta waktu paruh intraseluler bentuk pensiklovir trifosfat jauh lebih lama dibandingkan asiklovir sehingga lebih efisien (Oka *et al.*, 2021).



Gambar 4. Struktur kimia famsiklovir (Shiraki *et al.*, 2021)

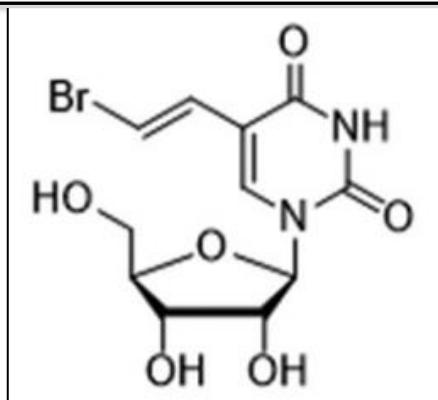
Pemberian pemberian dosis famsiklovir biasanya diberikan 3×500 mg secara oral untuk mengatasi herpes zoster. Pemberian famsiklovir dengan dosis 3×500 mg secara oral selama tujuh hari pada pasien immunocompromised memiliki efek yang sebanding dengan penggunaan asiklovir 800 mg secara oral lima kali sehari selama tujuh hari. Penggunaan famsiklovir 500 mg tiga kali sehari dapat digunakan pada pasien kanker dengan infeksi herpes zoster kulit (Tayyar & Ho, 2023). Famciclovir terbukti lebih unggul dibandingkan valasiklovir dalam mengurangi

nyeri herpes zoster akut, yang didukung oleh sebuah studi Jepang oleh Ono *et al.*, dalam Koshy *et al.*, 2018, dimana mereka mengamati penurunan kesakitan dalam waktu 3–4 hari dalam kursus pengobatan 7 hari dengan famsiklovir (Koshy *et al.*, 2018).

Famsiklovir dapat digunakan sebagai terapi profilaksis Herpes Simplex Virus (HSV) atau Varicella-Zoster (VZV) pada pasien yang sedang menerima transplantasi organ dengan risiko rendah CMV (Cytomegalovirus). Dosis pemberian famsiklovir yakni 500 mg sehari sekali selama 3 bulan. Pemberian regimen sekali sehari diharapkan meningkatkan kenyamanan pasien dibandingkan regimen dua kali sehari yang disetujui oleh FDA. Pengurangan *multiple-dosing* per hari dinilai dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap terapi. Berdasarkan penelitian oleh (Crouch *et al.*, 2021), pada pengguna famsiklovir sebagai terapi profilaksis HSV/VZV, tidak ditemukan adanya infeksi HSV/VZV/CMV dengan infeksi lain sebesar (1.3%) selama 12 bulan setelah transplantasi. Sebagian besar, efek samping famsiklovir dapat menyebabkan mual, muntah, sakit kepala, pusing, kebingungan, diare atau nefrotoksisitas (Kim, 2023; Liu *et al.*, 2023). Selain itu, dapat menyebabkan kelelahan, halusinasi, kebingungan, vaskulitis kulit, dan jarang menyebabkan neutropenia (Tayyar & Ho, 2023).

Brivudine

Brivudine merupakan analog nukleosida yang memiliki bioavailabilitas yang sangat tinggi (90%) dan sangat selektif terhadap virus penyebab herpes (Kim, 2023). Penggunaan antivirus ini telah disetujui sebagai pengobatan herpes zoster di beberapa negara eropa (Andrei & Snoeck, 2021). Obat ini secara efektif mengurangi gejala lokal penyembuhan lesi dan mencegah nyeri akut pada neuralgia postherpetic, yang merupakan komplikasi umum herpes zoster (Majewska & Mlynarczyk-Bonikowska, 2022).



Gambar 5. Struktur kimia brivudine (Shiraki *et al.*, 2021)

Mekanisme kerja dari brivudine adalah dengan melakukan penghambatan terhadap DNA polimerase virus. Dalam tubuh, brivudine akan diaktivasi oleh timidin kinase dan timidilat yang berasal dari virus menjadi bentuk monofosfat dan bentuk difosfatnya. Bentuknya yang difosfat akan diubah menjadi metabolit trifosfat aktif oleh nukleosida seluler 5'-difosfat (NDP) kinase. Bentuk trifosfat inilah yang akan melakukan penghambatan terhadap proses pemanjangan DNA polimerase virus melalui persaingan dengan substrat alami deoxythymidine triphosphate. Pada akhirnya, akan menghasilkan pembentukan DNA virus yang cacat secara struktural dan fungsional (Andrei & Snoeck, 2021).

Obat ini memiliki aktivitas yang lebih tinggi terhadap timidin kinase virus dan menghambat virus varicella-zoster pada konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan asiklovir. Brivudine oral dengan dosis 125 mg yang digunakan satu kali dalam sehari secara signifikan mengurangi kejadian nyeri terkait zoster dibandingkan dengan asiklovir oral pada penggunaan 800 mg lima kali sehari selama 7 hari ($P = 0,006$) dan dapat mengurangi kejadian neuralgia postherpetik (Shiraki *et al.*, 2021).

Penggunaan brivudine dapat menimbulkan beberapa efek samping berupa gangguan gastrointestinal, hepatitis yang diinduksi obat, sakit kepala, pusing, dan delirium (Tayyar & Ho, 2023). Efek samping yang ditimbulkan tersebut umumnya bersifat ringan dan sementara (Lio, 2023). Brivudine tidak memiliki toksisitas ginjal, yang merupakan efek samping paling umum dari analog nukleosida (Kim, 2023). Namun, brivudine dikontraindikasikan pada pasien yang menerima 5-fluorouracil atau senyawa 5-

fluoropyrimidine lainnya dalam 4 minggu terakhir karena interaksi obat, yang mengakibatkan penekanan sumsum tulang yang signifikan (Patil *et al.*, 2022).

Mekanisme resistensi

Resistensi obat pada herpes zoster sebagian besar disebabkan oleh mutasi gen timidin kinase (Onaka *et al.*, 2021). Penggunaan asiklovir dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan munculnya strain varicella-zoster yang resisten terhadap asiklovir pada pasien (Oka *et al.*, 2021; Tayyar & Ho, 2023). Resistensi terhadap asiklovir kebanyakan dapat disebabkan karena virus memiliki timidin kinase yang kurang aktif. Selain itu, juga dapat disebabkan oleh adanya mutasi timidin kinase atau DNA polimerase, yang merupakan target dari asiklovir. Mutasi ini dapat mengurangi atau menghilangkan kemampuan virus untuk bereaksi terhadap asiklovir, namun hal tersebut jarang terjadi (Shiraki *et al.*, 2021).

Mutasi yang terjadi dalam gen DNA polimerase dapat menginduksi resistensi tidak hanya terhadap analog nukleosida (asiklovir), tetapi juga terhadap foscarnet dan analog nukleotida (Majewska & Mlynarczyk-Bonikowska, 2022). Hal yang sama juga mungkin terjadi pada penggunaan obat famsiklovir. Famsiklovir yang terfosforilasi secara intraseluler oleh virus kinase akan mengalami resistensi dikaitkan dengan mutasi pada timidin kinase virus (Oka *et al.*, 2021). Pada penelitian yang dilakukan Onaka *et al.*, (2021) didapatkan hasil bahwa amenamevir dapat dijadikan pengobatan untuk herpes zoster yang resisten terhadap asiklovir.

Amenamivir memiliki cara kerja yang berbeda dari asiklovir dan mampu menjaga konsentrasi darah efektif dengan pemberiannya sekali dalam sehari secara oral, dan kemampuan farmakokinetiknya mungkin berkontribusi dalam penyembuhan herpes zoster yang disebabkan oleh VZV yang resisten terhadap Asiklovir. Resistensi brivudine terjadi pada strain timidin kinase-deficient strains yang juga menyebabkan resistensi silang terhadap asiklovir. Penukaran nukleotida tunggal menyebabkan terjadinya substitusi asam amino diamati bersama dengan timidin kinase (ORF 36) dan/atau DNA polimerase (ORF 28). Substitusi asam amino dengan Ala168Thr dengan situs pengikatan

nukleosida dapat menimbulkan resistensi pada brivudine. Namun pada asiklovir, pensiklovir, foscarnet, cidofovir tetap terjaga dari kerentanan resistensi (Majewska & Mlynarczyk-Bonikowska, 2022).

Kesimpulan

Golongan analog nukleosida yang sering digunakan dalam penatalaksanaan terapi herpes zoster terdiri atas asiklovir, valasiklovir, famsiklovir, dan brivudin. Obat-obat antivirus ini mampu mengurangi intensitas gejala, mempercepat penyembuhan ruam, dan mengurangi terjadinya risiko komplikasi seperti neuralgia postherpetik yang diakibatkan oleh herpes zoster.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing dan semua pihak yang terlibat dalam penyusunan artikel ini.

Referensi

- Andrei, G., & Snoeck, R. (2021). Advances and perspectives in the management of varicella-zoster virus infections. *Molecules*, 26, 1–34. <https://doi.org/10.3390/molecules26041132>
- Cohen, E. J., & Jeng, B. H. (2021). Herpes Zoster: A Brief Definitive Review. *Cornea*, 40(8), 943–949. <https://doi.org/10.1097/ICO.00000000000002754>
- Crouch, A., Le, M., Rogers, C., Shao, S., & Kotton, C. (2021). Evaluation of low dose famciclovir as herpes simplex virus and varicella zoster virus prophylaxis in cytomegalovirus low-risk solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 23(5), 1–7. <https://doi.org/10.1111/tid.13711>
- De Clercq, E. (2023). The development of BVDU: An odyssey. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 31, 1–8. <https://doi.org/10.1177/20402066231152971>
- Devi, M., Ismunandar, H., Wintoko, R., Hadibrata, E., & Djausal, A. N. (2022). Penegakan Diagnosis dan Penatalaksanaan Herpes Zoster. *Medical Profession Journal*

- of *Lampung*, 12(1), 40–48.
<https://doi.org/10.53089/medula.v12i1.330>
- Fitriani, F., Kariosentono, H., Prasetyorini, B. E., Oktriana, P., & Amelinda, N. (2021). Tata Laksana Herpes Zoster. *Medicinus*, 34(3), 50–60.
<https://doi.org/10.56951/medicinus.v34i3.82>
- Gross, G. E., Eisert, L., Doerr, H. W., Fickenscher, H., Knuf, M., Maier, P., Maschke, M., Müller, R., Pleyer, U., Schäfer, M., Sunderkötter, C., Werner, R. N., Wutzler, P., & Nast, A. (2020). S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 18(1), 55–78.
<https://doi.org/10.1111/ddg.14013>
- Junior, H. P., Oliveira, M. F. B. de, Gambero, S., & Amazonas, R. B. (2018). Randomized clinical trial of famciclovir or acyclovir for the treatment of herpes zoster in adults. *International Journal of Infectious Diseases*, 72, 11–15.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.4324>
- Kato, K., Murakami, R., Shioto, H., Nagawa, D., Narita-Kinjo, I., Fujita, T., Shimada, M., & Tomita, H. (2023). Valacyclovir-associated acute kidney injury and encephalopathy in an elderly woman with normal kidney function: a case report. *CEN Case Reports*, 12(2), 221–225.
<https://doi.org/10.1007/s13730-022-00748-5>
- Kausar, S., Said Khan, F., Rehman, M. I. M. U., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., Khan, A. H., Saleem, I., Shamim, S., & Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35, 1–12.
<https://doi.org/10.1177/20587384211002621>
- Kennedy, P. G. E., & Gershon, A. A. (2018). Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*, 10(11), 1–11.
<https://doi.org/10.3390/v10110609>
- Kim, S. H. (2023). Current scenario and future applicability of antivirals against herpes zoster. *Korean Journal of Pain*, 36(1), 4–10.
<https://doi.org/10.3344/kjp.22391>
- Koshy, E., Mengting, L., Kumar, H., & Jianbo, W. (2018). Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 84(3), 251–262.
<https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL>
- Lio, J. (2023). An Overview of Brivudine Uses and its Mechanism of Action and Future Prospects. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 12(4), 1–2.
<https://doi.org/10.35248/2167-1052.23.12.323>
- Liu, Y., Xiao, S., Li, J., Long, X., Zhang, Y., & Li, X. (2023). A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials to Assess the Efficacy and Safety of Antiviral Agents for Immunocompetent Patients with Herpes Zoster-Associated Pain. *Pain Physician*, 26(4), 337–346.
<https://doi.org/10.36076/ppj.2023.26.337>
- Majewska, A., & Mlynarczyk-Bonikowska, B. (2022). 40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 1–33.
<https://doi.org/10.3390/ijms23073431>
- Mostofa, M. K., Sen, K. G., Sarkar, S. K., Uddin, M., Begum, K., Ahmed, K., Miah, M., Salsma, U., & MS, I. (2018). Efficacy and Safety of Valacyclovir over Acyclovir-A Study of 50 Herpes Zoster Patients in FMCH, Faridpur. *Faridpur Medical College Journal*, 13(2), 74–77.
<https://doi.org/10.3329/fmcj.v13i2.43642>
- Motswaledi, M. (2018). Herpes zoster (Shingles). *South African Family Practice*, 60(4), 28–30. <https://doi.org/10.4102/safp.v60i4.4898>
- Oka, T., Hishizawa, M., Yamashita, K., Shiraki, K., & Takaori-Kondo, A. (2021). Successful treatment with famciclovir for varicella zoster virus infection resistant to acyclovir. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(5), 755–758.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.12.013>
- Onaka, T., Shiraki, K., & Yonezawa, A. (2021). Improvement of acyclovir-resistant herpes zoster infection by amenamevir. *Journal of Dermatology*, 48(9), 1–2.
<https://doi.org/10.1111/1346-8138.16027>
- Patil, A., Goldust, M., & Wollina, U. (2022). Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*, 14(2), 1–13.
<https://doi.org/10.3390/v14020192>

-
- Purwoko, M. I. H., & Darmawan, H. (2020). Herpes Zoster: Clinical Manifestation, Treatment, and Prevention. *Bioscientia Medicina*, 4(3), 34–44. <https://doi.org/10.32539/bsm.v4i3.129>
- Rajbhandari, L., Shukla, P., Jagdish, B., Mandalla, A., Li, Q., Ali, M. A., Lee, H., Lee, G., Sadaoka, T., Cohen, J. I., & Venkatesan, A. (2021). Nectin-1 Is an Entry Mediator for Varicella-Zoster Virus Infection of Human Neurons. *Journal of Virology*, 95(22), 1–12. <https://doi.org/10.1128/jvi.01227-21>
- Shiraki, K., Takemoto, M., & Daikoku, T. (2021). Emergence of varicella-zoster virus resistance to acyclovir: epidemiology, prevention, and treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(11), 1–11. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1917992>
- Tayyar, R., & Ho, D. (2023). Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. *Viruses*, 15(2), 1–20. <https://doi.org/10.3390/v15020439>
- Tommasi, C., & Breuer, J. (2022). The Biology of Varicella-Zoster Virus Replication in the Skin. *Viruses*, 14, 1–14. <https://doi.org/10.3390/v14050982>
- Yeh, C. H., Chang, K. S., Huang, S. S., Tsay, S. L., Tsai, J. M., & Wang, Y. J. (2022). Comparing Prodrugs with Acyclovir for Treating Postherpetic Neuralgia among Herpes Zoster Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Switzerland)*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/healthcare10071181>