

Prevalensi dan pola penyakit infeksi virus rongga mulut di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2013-2017

Husnul Mahfaza¹, Irna Sufiawati^{1*}, Mieke Hemiawati Satari²

¹Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran, Indonesia

²Departemen Oral Biologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran, Indonesia

*Korespondensi: irna.sufiawati@fkg.unpad.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Terdapat sejumlah virus yang dapat menyebabkan infeksi daerah perioral, mulut, dan orofaring. Virus dapat menginisiasi infeksi, menyebar ke seluruh tubuh, dan bereplikasi berdasarkan sifat dan karakteristik virulensinya. Penyakit akibat virus dapat menyebabkan kerusakan sel secara langsung maupun dapat berupa reaksi sekunder. Virus yang menyerang rongga mulut dapat bermanifestasi diantaranya seperti vesikula dan ulser. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan pola penyakit infeksi virus rongga mulut di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2013-2017. **Metode:** Penelitian deskriptif yang menggambarkan prevalensi dan pola penyakit infeksi rongga mulut. Data yang dikumpulkan merupakan data sekunder berbentuk rekam medis pasien. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara purposive sampling, dengan kriteria inklusi yaitu pasien dengan diagnosis infeksi virus rongga mulut di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2013-2017. **Hasil:** Penelitian ini menunjukkan total pasien rawat inap berjumlah 742 orang, didapatkan 21 pasien dengan infeksi virus rongga mulut, yang paling banyak ditemukan yaitu HSV-1 (66,67%), diikuti oleh infeksi HSV-2 (4,76%), CMV (9,52%), VZV sebanyak (19,05%). Sedangkan pada pasien rawat jalan yang berjumlah 531 orang didapatkan 58 pasien dengan infeksi virus rongga mulut, infeksi HSV-1 juga paling banyak ditemukan (91,38%), diikuti oleh infeksi CMV (1,72%), VZV (6,90%). **Simpulan:** Prevalensi infeksi virus rongga mulut sebanyak 2,83% pada rawat inap dan sebanyak 10,92% pada rawat jalan, dengan jumlah tertinggi yaitu infeksi HSV-1

Kata kunci: Benang gigi, biodegradable, kekuatan tarik

Prevalence and pattern of oral viral infections in 2013-2017 at Dr. Hasan Sadikin Hospital, Bandung

ABSTRACT

Introduction: There are a number of viruses that can cause orofacial infection. Viruses are able to initiate infections, spread throughout the body, and replicate based on their virulence characteristics. Viral diseases can directly damage the cell or may act as a secondary reaction. Viruses attacking the oral cavity may cause manifestations such as vesicles and ulcers. The aim of this study is to determine the prevalence and pattern of oral viral infections in 2013-2017 at Hasan Sadikin Hospital, Bandung. **Method:** A descriptive study that described the prevalence and pattern of oral viral infections was conducted. Secondary data were collected using patients's medical records. Sampling was done by purposive sampling, with the criteria of inclusion are patients with oral cavity infection at Hasan Sadikin Bandung Hospital in 2013-2017. **Result:** Total number of inpatients was 742 people, 21 patients with oral cavity infections, the most commonly found was HSV-1 (66,67%) following by VZV (19,05%), CMV (9,52%), and HSV-2 (4,76%). Whereas 58 out of 531 outpatients had oral cavity infections, consisting HSV-1 that was also most commonly found (91,38%) following by VZV (6,90%) and CMV (1,72%). **Conclusion:** The prevalence of oral cavity infections was 2.83% among inpatients and 10.92% among outpatients, with the highest number is HSV-1 infection.

Key word: Viral infection, orofacial, herpesviruses family.

PENDAHULUAN

Secara garis besar, virus yang menyerang rongga mulut diantaranya adalah virus family herpesviridae yaitu *human herpes virus* (HHV).¹ HHV merupakan virus DNA, terdiri delapan virus yang dikelompokkan dalam tiga subkelas yaitu virus herpes alfa, beta dan gamma. Virus herpes alfa terdiri dari herpes simpleks virus-1 (HSV-1), herpes simplex virus-2 (HSV-2) dan varicella zoster (VZV, HHV-3). Virus herpes beta terdiri dari cytomegalovirus (CMV, HHV-5), human herpes virus-6 (HHV-6) dan human herpesvirus-7 (HHV-7). Virus herpes gamma terdiri dari Epstein-Barr virus (EBV, HHV-4) dan human herpes virus-8 (HHV-8).²

Human herpes virus (HHV) menginduksi berbagai penyakit mulai dari yang tidak bergejala hingga infeksi yang mengancam jiwa serta kanker. Mayoritas virus ini diperoleh selama masa kanak-kanak dan bertahan selama hidup.³ Virus ini biasanya sangat menular, dan setelah infeksi primer, biasanya menetap dalam bentuk laten. Infeksi oral primer biasanya bersifat subklinis, tetapi dapat juga memiliki gejala seperti pada kasus herpes gingivostomatitis primer.⁴ Virus Coxsackie merupakan virus golongan Entero dengan genom RNA yang menyebabkan hand, foot, and mouth disease (strain A16) dan herpangina. Virus ini dapat melewati mukosa mulut, usus halus dan kelenjar limfe regional. Virus ini masuk melalui saluran pernapasan, kemudian melekat pada faring. Dalam waktu satu hari infeksi dapat meluas ke kelenjar limfe regional.⁵

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat seroprevalensi HSV-1 pada anak-anak di bawah umur 4 tahun meningkat dari 20% menjadi 40% dan menjadi 80% pada individu berusia lebih dari 60 tahun. Seroprevalensi HSV-2 meningkat 30% selama 13 tahun terakhir hingga tahun 200 menjadi 20,8% atau satu per lima individu.⁶ Sebuah *early study* di Singapura mengamati 60 keluarga dengan kasus *hand foot and mouth disease* sekunder dan menemukan tingkat serangan sekunder di antara anak-anak di bawah 12 tahun adalah 77%.⁷

Pada infeksi varicella zoster virus, di daerah beriklim sedang, anak-anak biasanya terinfeksi varisela selama 5 sampai 10 tahun pertama kehidupan. Karena hampir semua anak terinfeksi, kejadian tahunan varisela setara dengan angka kelahiran; sekitar 3,5 juta kasus terjadi di Amerika

Serikat setiap tahunnya.⁸ Insiden tahunan zoster adalah sekitar 5 hingga 6,5 per 1.000 orang pada usia 60 tahun, meningkat menjadi 8 hingga 11 per 1.000 orang pada usia 70 tahun.⁹

Cytomegalovirus (CMV) adalah herpesvirus yang menginfeksi antara 30 dan 90% orang dalam populasi di seluruh dunia.^{10,11} Virus ini penyebab utama infeksi kongenital di Amerika Serikat, mempengaruhi antara 0,2-2,2% dari semua bayi baru lahir. Setiap tahun di Amerika Serikat, ~35.000 bayi dilahirkan terinfeksi CMV, dengan ~8.000 dari bayi ini mengalami gejala lain termasuk kehilangan penglihatan, gangguan pendengaran, keterbelakangan mental, kelainan neurologis lainnya, dan kematian.¹²

Penyakit akibat virus pada mukosa mulut dan daerah perioral sering dijumpai dalam praktik dokter gigi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui prevalensi dan pola penyakit infeksi virus rongga mulut di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung periode 2013-2017.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan dengan metode deskriptif dengan mengumpulkan data dari rekam medis pasien di Poli Gigi dan Mulut RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang terdiagnosa infeksi virus rongga mulut. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling*. Adapun kriteria sampelnya adalah pasien dengan diagnosis infeksi virus rongga mulut di Poli Gigi dan Mulut RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung selama tahun 2013 hingga 2017. Penelitian ini dilaksanakan mulai dari Oktober 2018 hingga Januari 2019. Data yang telah dikumpulkan, diolah menggunakan program Microsoft excel. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dengan nomor 1246/UN6.KEP/EC/2018.

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan terdapat 740 pasien di instalasi rawat inap dan 351 pasien instalasi rawat jalan. Dari total 740 pasien rawat inap tersebut didapatkan bahwa sebanyak 2,83% merupakan pasien dengan infeksi virus pada rongga mulut. Dari total 351 pasien yang ada di instalasi rawat jalan didapatkan bahwa sebanyak 10,92% merupakan pasien dengan infeksi virus pada rongga mulut.

Tabel 1. Karakteristik pasien dengan infeksi virus rongga mulut di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2013-2017 pada rawat inap

| No | Komponen | Jumlah | Persentase |
|----------------|----------------------|------------------|---------------|
| 1 | Jenis Kelamin | | |
| | Laki-laki | 7 | 33,33% |
| | Perempuan | 14 | 66,67% |
| 2 | Usia | | |
| | <1 tahun | 0 | 0,00% |
| | 1-4 tahun | 1 | 4,76% |
| | 5-14 tahun | 4 | 19,05% |
| | 15-24 tahun | 2 | 9,52% |
| | 25-34 tahun | 5 | 23,81% |
| | 35-44 tahun | 3 | 14,29% |
| | 45-54 tahun | 2 | 9,52% |
| | 55-64 tahun | 2 | 9,52% |
| 65-74 tahun | 1 | 4,76% | |
| > 75 tahun | 1 | 4,76% | |
| 3 | Pendidikan | | |
| | SD | 7 | 33,33% |
| | SMP | 3 | 14,29% |
| | SLTA/SMA | 5 | 23,81% |
| | Akademi | 0 | 0,00% |
| | Universitas | 0 | 0,00% |
| | Tidak Ada Data | 6 | 28,57% |
| | 4 | Pekerjaan | |
| Pensiun | | 1 | 4,76% |
| Pegawai Swasta | | 1 | 4,76% |
| Pedagang | | 0 | 0,00% |
| IRT | | 4 | 19,05% |
| PNS | | 0 | 0,00% |
| Wiraswasta | | 0 | 0,00% |
| Karyawan BUMN | | 0 | 0,00% |
| BHL | | 0 | 0,00% |
| Guru | | 0 | 0,00% |
| Pelajar | | 6 | 28,57% |
| MRT | | 2 | 9,52% |
| TNI | | 0 | 0,00% |
| Tidak Ada Data | | 7 | 33,33% |

Tabel 1, pada pengumpulan data di instalasi rawat inap menunjukkan bahwa infeksi virus rongga mulut lebih banyak ditemukan pada perempuan yaitu sebesar 66,67% dibandingkan dengan pada laki-laki sebesar 33,33%. Kelompok usia dengan jumlah pasien infeksi virus rongga mulut terbanyak yaitu usia 25-34 tahun sebesar 23,81% dan yang paling sedikit yaitu pada usia 1-4 tahun dan 65 sampai diatas 75 tahun masing-masing sebesar 4,76% (usia <1

tahun tidak ada). Berdasarkan pendidikan terakhir pasien, yang paling banyak adalah lulusan SD sebesar 33,33% dan yang paling sedikit adalah lulusan SMP sebesar 14,29% (lulusan akademi/universitas tidak ditemukan). Berdasarkan pekerjaan pasien, yang paling banyak adalah sebagai pelajar sebesar 28,57% dan yang paling sedikit adalah pensiun dan pegawai swasta, masing-masing sebesar 4,76%.

Tabel 2. Karakteristik pasien dengan infeksi virus rongga mulut di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2013-2017 pada Rawat Jalan

| No | Komponen | Jumlah | Persentase |
|-------------|----------------------|-----------|---------------|
| 1 | Jenis Kelamin | | |
| | Laki-laki | 26 | 44,83% |
| | Perempuan | 32 | 55,17% |
| 2 | Usia | | |
| | <1 tahun | 0 | 0,00% |
| | 1-4 tahun | 1 | 1,72% |
| | 5-14 tahun | 4 | 6,90% |
| | 15-24 tahun | 5 | 8,62% |
| | 25-34 tahun | 13 | 22,41% |
| | 35-44 tahun | 17 | 29,31% |
| | 45-54 tahun | 8 | 13,79% |
| 55-64 tahun | 5 | 8,62% | |
| 65-74 tahun | 3 | 5,17% | |
| > 75 tahun | 2 | 3,45% | |
| 3 | Pendidikan | | |
| | SD | 9 | 15,52% |
| | SMP | 5 | 8,62% |
| | SLTA/SMA | 31 | 53,45% |
| | Akademi | 2 | 3,45% |
| | Universitas | 2 | 3,45% |
| | Tidak Ada Data | 7 | 12,07% |
| 4 | Pekerjaan | | |
| | Pensiun | 1 | 1,72% |
| | Pegawai Swasta | 8 | 13,79% |
| | Pedagang | 2 | 3,45% |
| | IRT | 10 | 17,24% |
| | PNS | 5 | 8,62% |
| | Wiraswasta | 3 | 5,17% |
| | Karyawan BUMN | 1 | 1,72% |
| | BHL | 2 | 3,45% |
| | Guru | 2 | 3,45% |
| | Pelajar | 6 | 10,34% |
| MRT | 5 | 8,62% | |
| TNI | 1 | 1,72% | |

Keterangan: SD = Sekolah Dasar; SMP= Sekolah Menengah Pertama; SLTA/SMA= Sekolah Lulusan Tingkat Atas/ Sekolah Menengah Atas; IRT= Ibu Rumah Tangga; PNS= Pegawai Negeri Sipil; BUMN= Badan Usaha Milik Negara; BHL= Buruh Harian Lepas; MRT= Mengurus Rumah Tangga; TNI= Tentara Nasional Indonesia.

Tabel 2, hasil pengumpulan data pada instalasi rawat jalan menunjukkan bahwa infeksi virus di rongga mulut lebih banyak ditemukan pada perempuan yaitu sebesar 55,17% dibandingkan dengan pada laki-laki sebesar 44,83%. Kelompok usia dengan jumlah pasien infeksi virus rongga mulut terbanyak yaitu pada usia 35-44 tahun sebesar 29,31%. Kelompok usia dengan infeksi virus rongga mulut paling sedikit yaitu pada usia 1-4 tahun sebesar 1,72% (pasien dengan usia <1 tahun tidak ditemukan).

Apabila dilihat dari pendidikan terakhir pasien, yang paling banyak adalah lulusan SLTA/SMA sebesar 53,45% dan yang paling sedikit adalah lulusan akademi dan universitas, masing-masing sebesar 3,45%. Berdasarkan pekerjaan pasien, yang paling banyak adalah sebagai IRT sebesar 17,24% dan yang paling sedikit adalah pensiunan, TNI dan karyawan BUMN dimana masing-masing sebesar 1,72%.

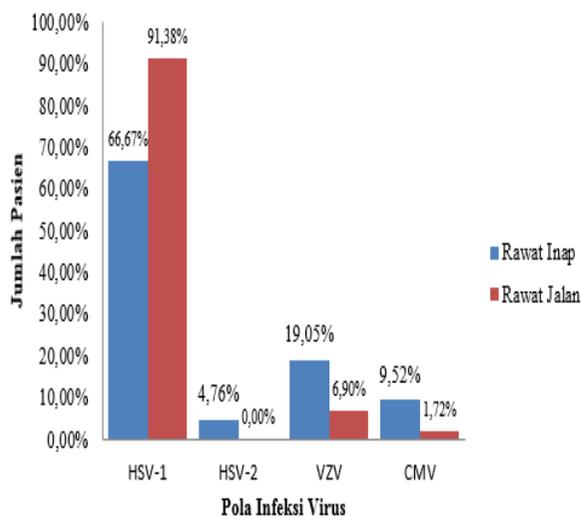


Diagram 1. Distribusi pasien dengan infeksi virus rongga mulut berdasarkan pola penyakit.

Diagram 1 menunjukkan pada instalasi rawat inap, dari sejumlah pasien dengan infeksi virus Rongga mulut yang telah ditemukan paling banyak adalah infeksi HSV-1 sebesar 66,67%, dilanjutkan dengan infeksi VZV sebesar 19,05%, infeksi CMV sebesar 9,52% dan yang paling sedikit adalah HSV-2 sebesar 4,76%. Pada instalasi rawat jalan, infeksi virus rongga mulut dari yang paling banyak ditemukan adalah infeksi HSV-1 sebesar 91,38%, dilanjutkan dengan infeksi VZV sebesar 6,90%, dan yang paling sedikit adalah CMV sebesar 1,72%.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan di instalasi rawat inap didapatkan bahwa sebanyak 2,83% di instalasi rawat jalan didapatkan bahwa sebanyak 10,92% merupakan pasien dengan infeksi virus pada rongga mulut. Berdasarkan Tabel 1 dan 2, didapatkan bahwa infeksi virus di rongga mulut lebih banyak ditemukan pada perempuan yaitu dibandingkan dengan pada laki-laki. Studi yang dilakukan oleh Doi dkk¹⁴ di Jepang didapatkan seroprevalensi HSV-1 dan HSV-2 lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki. Tren yang sama telah diobservasi sebelumnya.¹³ Selain itu 2 studi lainnya pada HSV-1 di Jerman¹⁵ HSV-2 Lebih mungkin penyebab lesi genital. Herpes genital adalah salah satu penyakit menular seksual yang paling penting; selanjutnya, ada penyakit parah yang terkait dengan HSV. (e.g., encephalitis dan Amerika Serikat¹⁶ memiliki tren yang sama.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Jatmiko, dkk¹⁷ di divisi IMS RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2005-2007 jumlah penderita herpes genitalis (HSV-2) pada wanita lebih banyak daripada laki-laki dengan rasio 1,96:1. Umur terbanyak adalah 25-34 tahun.¹⁸ Telah dipostulatkan bahwa peningkatan seroprevalensi HSV-2 pada perempuan adalah hasil dari penularan virus yang lebih efisien dari laki-laki ke perempuan, perbedaan anatomi dalam kerentanan terhadap infeksi, dan / atau kecenderungan wanita untuk memilih pasangan seksual yang lebih tua dari diri mereka sendiri.¹³ Begitu pula pada infeksi virus lain yang memiliki cara penularan yang sama.

Kelompok usia dengan jumlah pasien infeksi virus rongga mulut terbanyak yaitu usia 25-44 tahun. Apabila dilihat dari pendidikan terakhir pasien, yang paling banyak adalah lulusan SD dan lulusan SLTA/SMA Berdasarkan pekerjaan pasien, yang paling banyak adalah sebagai Pelajar dan IRT. Hal ini disebabkan karena infeksi virus pada anak-anak (primary infection) secara umum bersifat asimtomatik sehingga tidak menunjukkan gejala. Selain itu studi telah menunjukkan bahwa terdapat faktor risiko terkait perilaku seksual dimana transmisi paling banyak terjadi secara seksual, sehingga pasien lebih banyak ditemukan pada usia yang telah aktif secara seksual. Meskipun kekambuhan secara spontan mungkin saja terjadi, berbagai faktor pemicu baik internal maupun eksternal dapat menyebabkan transformasi virus herpes dari keadaan dorman

menjadi keadaan proliferasi.¹⁸ Pelajar maupun ibu rumah tangga menerima beban stress yang cukup tinggi. Pada studi *psychoneuroimmunological*, stress psikososial sering menjadi faktor yang signifikan pada lesi rekuren.¹⁹⁻²¹

Studi prospektif telah menunjukkan hubungan antara perubahan stress, keadaan *mood*, imunitas dan neuroendokrin dengan kekambuhan herpes oral, dimana menunjukkan bahwa stress yang menyebabkan perubahan fungsi imunitas sebagai hal yang mendasari mekanisme reaktivasi virus.^{19,22,23}

Tingkat pendidikan dapat mempengaruhi status kesehatan seseorang. Status kesehatan yang buruk lebih beresiko terjadi pada golongan penduduk dengan tingkat pendidikan yang rendah. Hal ini dikarenakan kurangnya pengetahuan dan akses informasi menyebabkan seseorang memiliki keterbatasan pengetahuan tentang bahaya perilaku tidak sehat, sehingga kurang motivasi untuk mengadopsi perilaku sehat. Perubahan status kesehatan dapat ditentukan oleh tingkat pendidikan, pengetahuan tentang kesehatan lingkungan, dan perilaku hidup sehat.²⁴ Tingkat pendidikan yang rendah berhubungan dengan tingkat sosioekonomi yang rendah pula. Dalam populasi dengan sosioekonomi rendah di Amerika Serikat, HSV-1 mempengaruhi hampir 33% anak-anak pada usia 5 tahun dan 70% hingga 80% pada akhir masa pubertas. Sebaliknya, anak-anak Amerika Serikat yang hidup dalam kondisi sosioekonomi yang lebih baik memperoleh infeksi HSV di kemudian hari dengan seroprevalensi hanya sekitar 20% sebelum usia 5 tahun dan 40% hingga 60% pada awal masa dewasa.^{13,18}

Berdasarkan Diagram 1, hasil pengumpulan data pada instalasi rawat inap, dari sejumlah pasien dengan infeksi virus rongga mulut yang telah ditemukan paling banyak adalah infeksi HSV-1, dilanjutkan dengan infeksi VZV, infeksi CMV dan yang paling sedikit adalah HSV-2. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa infeksi virus rongga mulut yang paling sering ditemukan disebabkan oleh infeksi HSV-1. HSV-1 menyumbangkan sebagian besar infeksi non-genital yang diinduksi herpes simpleks virus pada manusia dengan jumlah 45% dari 98% populasi di dunia, dan 40% sampai dengan 63% penduduk di Amerika Serikat diketahui seropositif HSV-1.¹⁸ Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Olsson²⁵ pada populasi orang dewasa (35-95 tahun) di Swedia

mendapatkan prevalensi HSV-1 79,4%, HSV-2 12,9%, CMV 83,2%, VZV 97,9%, dan HHV-6 97,5%. Data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* Amerika Serikat pada tahun 2015-2016 prevalensi HSV-1 adalah 47,8% dan HSV-2 11,9%.^{26,27} Selain infeksi HSV, yang prevalensinya cukup tinggi adalah infeksi VZV. Penelitian oleh Al-Turab, dkk.²⁸, yang mengamati infeksi VZV di Timur Tengah menunjukkan bahwa di Arab Saudi seroprevalensi infeksi VZV secara keseluruhan adalah 68%, di *United Arab Emirates* 81,3%, dan Iraq dengan 53,3%.

Pada prevalensi HSV-2 terdapat variasi yang beragam tercatat di wilayah geografis yang berbeda. Prevalensi HSV-2 adalah yang tertinggi berada di wilayah Afrika dan sebagian Amerika. Di Eropa barat dan selatan, prevalensi HSV-2 biasanya lebih rendah daripada di Eropa Utara dan Amerika Utara. Di Asia, prevalensi HSV-2 lebih rendah daripada di wilayah geografis lainnya.¹³ Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini. Perbandingan prevalensi HSV-2 antara populasi yang sama di wilayah yang berbeda dengan data lebih lanjut yang diperoleh dengan menggunakan metode serologis yang sama akan berguna.¹³

SIMPULAN

Prevalensi infeksi virus rongga mulut sebanyak 2,83% pada rawat inap dan sebanyak 10,92% pada rawat jalan, dengan jumlah tertinggi yaitu infeksi HSV-1. Data penelitian ini mungkin belum menunjukkan jumlah infeksi virus rongga mulut yang sebenarnya karena masih diperlukan penelitian lebih lanjut. Penting bagi dokter gigi untuk lebih aware terhadap infeksi virus rongga mulut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nair RG, Salajegheh A, Itthagarun A, Pakneshan S, Brennan MT, Samaranayake LP. *Orofacial viral infections - An update for clinicians*. Dent Update. 2014;41(6):518-24.
2. Rao KB. *Herpes Viruses-An Overview*. J Pharm 2014;4(10):39-41. Tersedia pada: <http://www.iosrphr.org/papers/v4i10/G041039041.pdf>.
3. Scully C, Epstein J, Porter S, Cox M. *Viruses and chronic disorders involving the human oral mucosa*. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1991;72:537-544.
4. Ballyram R, Wood N, Lemmer J, Feller L. Oral

- diseases associated with human herpes viruses: aetiology, clinical features, diagnosis and management. South African Dental Journal 2016;71(6):253-9.
5. Berhman R., Vaughan V. *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1983.
 6. Jenkins FJ, Hoffman LJ. *Overview of Herpesviruses*. Infectious Causes of Cancer 2000;(7):33-49.
 7. Koh WM, Bogich T, Siegel K, Jin J, Chong EY, Tan CY, et al. *The epidemiology of hand, foot and mouth disease in Asia: A systematic review and analysis*. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(10):e285-300.
 8. Arvin ANNM. *Varicella-Zoster Virus*. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(3):361-81.
 9. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. *Varicella Zoster Virus Infection: Clinical Features, Molecular Pathogenesis of Disease, and Latency*. *Neurol Clin* 2008;26:675-97. DOI: [10.1016/j.ncl.2008.03.011](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.011).
 10. Boven M Van, Kassteele J Van De, Korndewal MJ, Van CH, Kretzschmar M, Klis F Van Der, et al. *Infectious reactivation of cytomegalovirus explaining age and sex-specific patterns of seroprevalence*. *PLOS Computational Biology* S 2017;(26):1-18. DOI:[10.1371/journal.pcbi.1005719](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005719).
 11. Crough T, Khanna R, Crough T, Khanna R. *Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside*. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(1):76-98.
 12. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. *Seroprevalence of Cytomegalovirus Infection in the United States, 1988-1994*. *Clin Infect Dis* 2006;43(9):1143-51. DOI:[10.1086/508173](https://doi.org/10.1086/508173).
 13. Smith JS, Robinson NJ, Thomas CA, Elisa T, Elisa T. *Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: A global review*. *J Infect Dis* 2002;Oct 15;186 Suppl 1:S3-28.
 14. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Tanizaki Y, Arima H, et al. *Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan*. *J Epidemiol* 2009;19(2):56-62. DOI: [10.2188/jea.JE20080061](https://doi.org/10.2188/jea.JE20080061).
 15. Buxbaum S, Geers M, Gross G, Schöfer H, Rabenau HF, Doerr HW. *Epidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Germany: What has changed?* *Med Microbiol Immunol*. 2003;192(3):177-81.
 16. Schillinger JA, Xu F, Sternberg MR, Armstrong GL, Lee FK, Nahmias AJ, et al. *National seroprevalence and trends in herpes simplex virus type 1 in the United States, 1976-1994*. *Sex Transm Dis*. 2004;31(12):753-60.
 17. Jatmiko AC, Nurharini F, Dewi DK, Murtiastutik D. *Penderita Herpes Genitalis di Divisi Infeksi Menular Seksual Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr . Soetomo Surabaya Periode 2005 - 2007 (Genital Herpes in Division of Sexually Transmitted Infection-Outpatient Clinic Dr . Soetomo*. 2007;(318):2005-10.
 18. Fatahzadeh M, Schwartz RA. *Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management*. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(5):737-63.
 19. Mendoza JH De, Marin- B, Stock C, Guille F, Aguinaga-ontoso I, Kra A. *Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations*. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(9):885-90.
 20. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. *Chronic stress modulates the virus-specific immune response to latent herpes simplex virus type 1*. *Ann Behav Med*. 1997;19(2):78-82.
 21. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Speicher CE, Holliday JE. *Stress, loneliness, and changes in herpesvirus latency*. *J Behav Med* 1985;8(3):249-60.
 22. Dalkvist J, Wahlin TBR, Bartsch E, Forsbeck M. *Herpes simplex and mood: A prospective study*. *Psychosom Med* 1995;57(2):127-37.
 23. Logan HL, Lutgendorf S, Hartwig A, Lilly J. Editors: Jed Jacobson and Margot Van Dis *Immune, stress , and mood markers related to recurrent oral herpes outbreaks*. *Pathology*. 1998;86(1):48-54..
 24. Hapsari D. *Pengaruh lingkungan sehat, dan perilaku hidup sehat terhadap status kesehatan*. *Bul Penelit Kesehat* 2009;40-49.
 25. Olsson J, Kok E, Adolfsson R, Lövheim H, Elgh F. *Herpes virus seroepidemiology in the adult Swedish population*. *Immun Ageing* 2017;May 10:4-9. DOI: [10.1186/s12979-017-0093-4](https://doi.org/10.1186/s12979-017-0093-4).
 26. Mcquillan G, Ph D, Kruszon-moran D, Flagg EW, Ph D, Paulose-ram R, et al. *Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14-49: United State, 2015-2016*. *NCHS Data Brief* 2018;(304):1-8.
 27. Stowe RP, Peek MK, Perez NA, Yetman DL, Cutchin MP, Goodwin JS. *Herpesvirus reactivation*

and socioeconomic position: a community-based study. Epidemiol Community Health. 2010;Aug;64(8):666-71. DOI: [10.1136/jech.2008.078808](https://doi.org/10.1136/jech.2008.078808).

28. Al-Turab M, Chehadeh W. *Varicella infection in the Middle East: Prevalence, complications, and vaccination.* J Res Med Sci 2018 Apr 26;23:19. DOI: [10.4103/jrms.JRMS_979_17](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_979_17).