

HERPES ZOSTER PADA GERIATRI

Indah Purnamasari, Damayanti

*Departemen/Staf Medik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya*

ABSTRAK

Herpes zoster (HZ) merupakan penyakit infeksi virus yang sering menyerang kelompok geriatri dan menyebabkan gangguan penurunan kualitas hidup akibat neuralgia pascaherpetik (NPH). Penyakit ini disebabkan oleh reaktivasi virus varisela-zoster (VZV) di ganglia sensoris dan saraf aferen perifer. Nyeri merupakan keluhan tersering dan mengganggu pada pasien geriatri. Nyeri dirasakan saat gejala prodromal, stadium erupsi (nyeri akut), dan setelah lesi sembuh (yang dikenal sebagai NPH). Diagnosis HZ ditegakkan berdasarkan klinis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan penunjang antara lain Tzank smear, biopsi kulit, direct fluorescent assay (DFA), dan polymerase chain reaction (PCR). Pemberian antivirus (asiklovir, valasiklovir, dan famsiklovir) sedini mungkin merupakan terapi efektif untuk HZ. Obat antidepresan trisiklik, lidokain topikal, gabapentin, dan opiat efektif untuk NPH. Pemberian vaksinasi pada geriatri dapat mencegah HZ, meringankan beban penyakit, serta mengurangi terjadinya komplikasi NPH. Meskipun saat ini berbagai kemajuan telah membantu dalam penanganan HZ dan NPH, namun NPH masih merupakan keadaan yang sulit untuk dicegah dan diterapi pada kelompok geriatri. Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk memberikan informasi mengenai pengenalan gejala klinis HZ sehingga lebih mudah menegakkan diagnosis awal dan memberikan terapi efektif pada pasien geriatri.

Kata kunci: herpes zoster, geriatri, neuralgia pascaherpetik

HERPES ZOSTER IN GERIATRIC PATIENTS

ABSTRACT

Herpes zoster (HZ) is the most common viral infection in geriatric patients. Its complication, namely postherpetic neuralgia (PHN), may affect the quality of life and impair daily activities. This disease is caused by the reactivation of the varicella-zoster virus (VZV) within sensory ganglia and peripheral afferent neurons. Pain is considered as one of the most common and disturbing complaints. It may occur as a prodromal symptom, during the eruptive stage (acute pain), or continue to exist even after the lesions are completely healed. The diagnosis of HZ is based on clinical features and confirmed by following laboratory procedures: Tzank smear, skin biopsy, direct fluorescent assay (DFA), and polymerase chain reaction (PCR). Antiviral HZ therapy (acyclovir, valacyclovir, and famciclovir) are effective for HZ and should be given during the earliest stage of the disease. Various drugs, including tricyclic antidepressants, topical lidocaine, gabapentin, and opiates, can be given to treat PHN. Vaccination can prevent the occurrence of HZ, alleviate the burden of the disease, and reduce the occurrence of PHN. Although these advances have helped in managing HZ and PHN, PHN remains a difficult condition to prevent and treat. This literature review aims to provide information regarding the recognition of clinical symptoms to establish the early diagnosis and treatment of HZ in geriatric patients.

Keywords: herpes zoster, geriatric, postherpetic neuralgia

Korespondensi:

Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo
No 6-8 Surabaya 60181
Telepon: (031) 5501609,
Hp 08526358844
Email: indahandine27@gmail.com

PENDAHULUAN

Herpes zoster (HZ) merupakan penyakit infeksi virus tersering pada geriatri. Herpes zoster terjadi akibat reaktivasi virus varisela zoster (VVZ) yang menetap laten pada ganglia radiks dorsalis. Manifestasi klinis HZ berupa ruam kulit dengan distribusi dermatomal. Herpes zoster dapat menurunkan kualitas hidup seseorang karena disertai rasa nyeri yang hebat saat stadium prodromal, saat erupsi kulit (nyeri akut), dan setelah lesi sembuh, yang dikenal sebagai neuralgia pascaherpetik (NPH).^{1,3,4}

Angka kejadian HZ dan NPH meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Lebih dari dua pertiga kasus terjadi pada usia di atas 50 tahun dan kurang dari 10% di bawah 20 tahun.^{3,4} Peningkatan kejadian HZ berkorelasi dengan bertambahnya usia terkait perubahan sistem imunitas terhadap VVZ yang diperantarai sel limfosit T spesifik.^{3,5}

Herpes zoster dan NPH dapat mempengaruhi kualitas hidup orang tua, baik pada kondisi akut dan kronis.^{4,5} Penegakan diagnosis awal serta penanganan yang efektif sangat diperlukan untuk mengatasi keadaan akut, membatasi berkembangnya penyakit, membatasi lama penyakit, menurunkan risiko nyeri dan lesi di kulit, serta mencegah komplikasi HZ sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.⁵

Tinjauan pustaka ini akan membahas tentang pengenalan gejala klinis HZ pada geriatri, penegakan diagnosis, penanganan dini HZ, dan pencegahan NPH sehingga dapat memberikan informasi, pemahaman, dan tata laksana efektif pada populasi geriatri.

Etiopatogenesis

Herpes zoster merupakan reaktivasi VVZ yang didahului oleh infeksi primer berupa varisela. Virus tersebut termasuk dalam famili virus herpes, subfamili *alpha herpes viridae* yang merupakan virus berinti DNA dan berukuran 140-200 nm.⁵ Virus ini dapat menyebabkan dua jenis penyakit yaitu varisela (*chicken pox*) dan HZ.^{1,3}

Patogenesis HZ belum seluruhnya diketahui. Selama infeksi varisela, VVZ melewati kulit dan permukaan mukosa ke dalam ujung saraf sensoris yang berdekatan dan dibawa secara sentripetal menuju ganglia sensoris. Sel T yang terinfeksi membawa VVZ ke ganglia sensoris secara hematogen.^{3,6} Infeksi laten virus terjadi dalam ganglia dan berlangsung seumur hidup. Virus tidak berkembang dan tidak ada kerusakan saraf yang ditimbulkan selama periode laten, namun virus tetap mempertahankan potensinya untuk berubah menjadi infeksius apabila terjadi reaktivasi. Reaktivasi virus dapat diakibatkan oleh usia lanjut, keadaan immunosupresi, stres emosional, radiasi kolumna spinalis, keterlibatan tumor medula spinalis, tumor ganglion radiks dorsalis, trauma lokal, manipulasi bedah tulang belakang, dan sinusitis frontalis.^{1,3,6}

Kelompok usia geriatri umumnya ditandai sebagai kelompok dengan berbagai penyakit dan gangguan akibat

penurunan fungsi organ. Perubahan sistem imun adaptif pada kelompok geriatri berisiko lebih rentan terjadi infeksi virus. Stimulasi antigenik kronis *inflam-aging* meningkatkan sel T memori CD8 dan pro inflamasi *Th17* menyebabkan kemampuan melawan patogen menurun.⁷ Seiring bertambahnya usia akan terjadi kelemahan atau *frailty*, keadaan dinamis yang mempengaruhi individu dengan kehilangan satu atau lebih domain fungsi manusia (fisik, psikologis, dan sosial), yang disebabkan pengaruh berbagai sebab dan meningkatkan dampak merugikan.⁸ *Frailty* berkorelasi dengan bertambahnya usia dan, menurut penelitian terbaru, adalah sekitar 10% terjadi pada usia > 65 tahun dan 50% pada usia > 85 tahun. Keadaan *immunosenescence* disertai penurunan CMI berkorelasi dengan insidensi HZ.⁸

Imunitas yang dimediasi sel terhadap VVZ akan mengalami perubahan seumur hidup. Infeksi primer oleh VVZ mengakibatkan induksi sel-T memori. Seiring bertambahnya usia, jumlah sel-T memori spesifik VVZ menurun. Penurunan imunitas spesifik VVZ, baik karena *immunosenescence* alami penuaan atau immunosupresi sekunder untuk penyakit tertentu (keganasan, HIV / AIDS) atau terapi immunosupresan, diketahui mendukung reaktivasi VVZ.⁵

Epidemiologi

Faktor risiko untuk reaktivasi VVZ menjadi HZ salah satunya adalah usia lanjut.² Menurut *World Health Organisation (WHO)* dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kem Kes RI) tahun 2015, pasien geriatri adalah pasien usia lanjut yaitu, seseorang yang telah memasuki usia 60 tahun keatas, dengan beberapa penyakit dan atau gangguan akibat penurunan fungsi organ, psikologi, sosial, ekonomi dan lingkungan yang membutuhkan pelayanan kesehatan secara terpadu dengan pendekatan multidisiplin yang bekerja secara interdisiplin.^{9,10,11}

Studi di Eropa dan Amerika Utara menunjukkan, bahwa kejadian HZ sebesar 1,5 - 3 per 1.000 orang per tahun dan 7 - 11 per 1.000 per tahun pada orang berusia di atas 60 tahun.^{1,3} Kelompok Studi Herpes Indonesia (KSHI) tahun 2011 – 2013 menunjukkan bahwa total pasien HZ pada 13 rumah sakit pendidikan di Indonesia adalah 2232 orang, dengan puncak kasus HZ terjadi pada usia 45-64 yaitu sebanyak 851 kasus (37,95 % dari total kasus HZ) dan total kasus NPH sebanyak 593 kasus (26,5 % dari total kasus HZ) dan puncak kasus NPH pada usia 45-64 yaitu 250 kasus (42 %).⁶

Hope-Simpson melaporkan kejadian nyeri pada NPH menetap pada 3 bulan setelah munculnya lesi awal adalah 3-4 % pada kelompok usia 30-49 tahun, 21% pada kelompok usia 60-69 tahun, 29 % pada kelompok usia 70-79 tahun, dan 34 % pada kelompok usia > 80 tahun.⁵

Gejala Klinis

Manifestasi klinis HZ pada geriatri sama dengan populasi dewasa, yaitu didahului dengan gejala prodromal

dan diikuti oleh erupsi kulit pada dermatom yang terkena. Pada geriatri, ruam mungkin menunjukkan penampilan tidak khas (atipik) dan terbatas pada *patch* kecil di dalam dermatom, atau dalam bentuk makulopapular tanpa berubah menjadi vesikel.² Nyeri merupakan keluhan HZ yang paling sering terutama pada populasi geriatri. Nyeri dapat terjadi pada fase prodromal, saat stadium erupsi kulit (nyeri akut) dan setelah lesi sembuh. Nyeri akut pada geriatri lebih berat dan bertahan lebih lama dibandingkan pada dewasa atau anak-anak. Nyeri yang tersebar pada saraf sensoris akan menetap atau dapat memanjang setelah lesi kulit sembuh yang disebut sebagai NPH.⁵

Manifestasi klinis HZ menimbulkan pengaruh fisik pada pasien geriatri berupa keterbatasan gerak, sulit tidur, penurunan nafsu makan, dan berat badan. Pengaruh pada psikis berupa depresi, gelisah, tekanan emosional, dan sulit berkonsentrasi. Pengaruh tersebut akhirnya akan memengaruhi aktivitas dasar sehari-hari, perubahan peran sosial, dan penurunan aktivitas sosial.^{4,5}

Pada pasien geriatri, HZ memberikan beberapa variasi klinis khusus, antara lain *zoster sine herpete*, herpes zoster abortif, sindrom *Ramsay-Hunt*, herpes zoster oftalmikus, herpes zoster generalisata, dan herpes zoster pada pasien imunokompromais. Sindrom *Ramsay-Hunt* dan herpes zoster oftalmikus merupakan variasi klinis yang sering terjadi pada pasien geriatri. Sindrom *Ramsay-Hunt* adalah HZ di liang telinga luar atau membran timpani, menimbulkan gejala dan lesi di mulut, faring, atau laring, dapat disertai paralisis fasialis, gangguan lakrimasi, gangguan mengecap pada 2/3 bagian depan lidah, tinitus, vertigo, dan tuli. Pada keadaan ini virus menyerang nervus fasialis dan nervus auditorius. Herpes zoster oftalmikus merupakan HZ yang mengenai ganglion oftalmikus yaitu cabang pertama nervus trigeminus; bila mengenai cabang nervus nasosiliaris dapat menimbulkan kelainan pada mata yang bisa berupa konjungtivitis, keratitis, uveitis anterior, iridosiklitis, bahkan panoftalmitis.^{1,3,6} Herpes zoster generalisata atau diseminata muncul dengan lesi utama yang disertai penyebaran vesikel-vesikel soliter pada

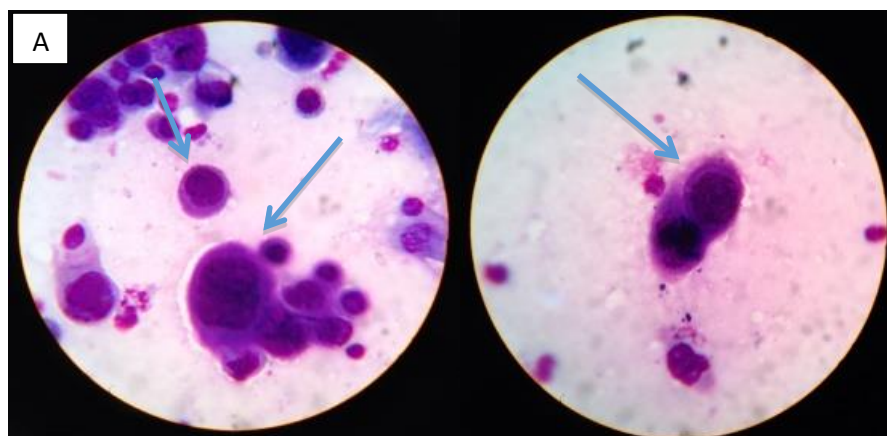
tubuh. Keadaan ini dapat dijumpai pada pasien immuno-kompromais atau geriatri.³

Diagnosis

Herpes zoster ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis berupa nyeri prodromal dan erupsi kulit dengan distribusi yang khas. Pada beberapa kasus, diagnosis HZ dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan penunjang antara lain *Tzanck smear*, biopsi kulit, *direct fluorescent assay* (DFA), dan *polymerase chain reaction* (PCR). Pemeriksaan *Tzanck smear* pada HZ memberikan sensitivitas sekitar 84%, menunjukkan *multinucleated giant cells* (sel raksasa berinti banyak). Pemeriksaan *Tzanck* tidak dapat membedakan antara VVZ dan virus herpes simpleks, tetapi dapat membedakan dengan lesi erupsi vesikuler lainnya (misalnya, yang disebabkan oleh variola dan pox virus lainnya, *coxsackieviruses* dan *echoviruses*).^{3,4}

Pemeriksaan biopsi dilakukan bila klinis meragukan. Pada hasil pemeriksaan histopatologis tampak vesikel intraepidermis dengan degenerasi sel epidermis dan akantolisis, pada dermis bagian atas dijumpai infiltrat limfosit.³ Pemeriksaan DFA memberikan hasil yang cepat untuk membantu membedakan antara infeksi virus VVZ dan virus herpes simpleks. Pemeriksaan ini kurang sensitif karena tidak dapat menemukan antigen VVZ. Pemeriksaan PCR adalah metode sangat sensitif (97-100%) dengan hasil yang cepat untuk mendeteksi DNA VVZ sehingga PCR menjadi pemeriksaan baku emas untuk diagnosis.² Pemeriksaan PCR berguna pada kasus-kasus atau spesimen yang tidak biasa (misalnya lesi hanya berupa krusta), tidak muncul ruam (kecurigaan HZ *sine herpete*) dengan spesimen diambil dari kerokan dasar vesikel atau lesi saat terbentuk krusta.^{1,3,6}

Keluhan nyeri akut segmental pada stadium prodromal HZ sulit dibedakan dengan nyeri yang timbul akibat penyakit sistemik, sedangkan stadium erupsi perlu dibedakan dengan herpes simpleks zosteriformis, dermatitis kontak, gigitan serangga, luka bakar, dan pioderma.³



Gambar 1A, B *Multinucleated giant cells* dengan karakteristik perubahan inti.

Komplikasi

Herpes zoster pada geriatri berisiko lebih besar untuk menimbulkan komplikasi dibandingkan populasi dewasa muda. Komplikasi HZ berhubungan dengan penyebaran VVZ dari tempat lesi yang memengaruhi ganglion sensoris, saraf kulit baik melalui darah (hematogen), atau perluasan saraf secara langsung. Komplikasi HZ dapat dibagi dalam 4 kelompok, yaitu komplikasi pada kulit, visera, saraf, dan mata.^{1,3} Populasi geriatri mengalami penurunan fungsi sawar kulit akibat berbagai faktor fisik dan defisiensi nutrisi; dan terjadi perubahan kulit akibat proses penuaan atau paparan sinar ultraviolet dan polutan lingkungan. Perubahan tersebut menyebabkan sering terjadi komplikasi kulit berupa infeksi sekunder bakteri pada orang tua.^{1,11} Komplikasi neurologik termasuk komplikasi yang paling serius dan sering terjadi pada geriatri, yaitu berupa NPH. Usia lanjut merupakan salah satu faktor yang memperparah NPH.^{1,3,6}

Neuralgia pascaherpetik didefinisikan beragam sebagai nyeri yang timbul setelah erupsi sembuh, atau nyeri yang menetap pada dermatom yang terkena selama 3 bulan setelah erupsi kulit HZ menghilang.⁶ Nyeri pada NPH merupakan nyeri neuropati akibat kerusakan sistem saraf. Replikasi VVZ di sel neuron ganglion posterior menimbulkan peradangan dan kerusakan sel tersebut, sehingga terjadi peningkatan sensitivitas dan respons yang berlebihan pada nosiseptor/reseptor taktil yang dikenal sebagai sensitisasi perifer. Pada proses inflamasi ini terjadi pelepasan sitokin-sitokin yang ikut memperberat kerusakan neuron dan berefek pada komponen sentral maupun perifer sistem saraf dengan mekanisme patofisiologi yang berbeda yaitu sensitisasi dan deafferensiasi. Sensitisasi perifer terjadi terutama pada serabut nosiseptor C yang bertanggung jawab terhadap rasa nyeri seperti terbakar dan hiperalgesia. Deafferensiasi berkaitan dengan hilangnya sensoris dan alodinia di daerah yang mengalami parut dan menyebabkan alodinia yang diperantarai sistem saraf pusat.^{3,13}

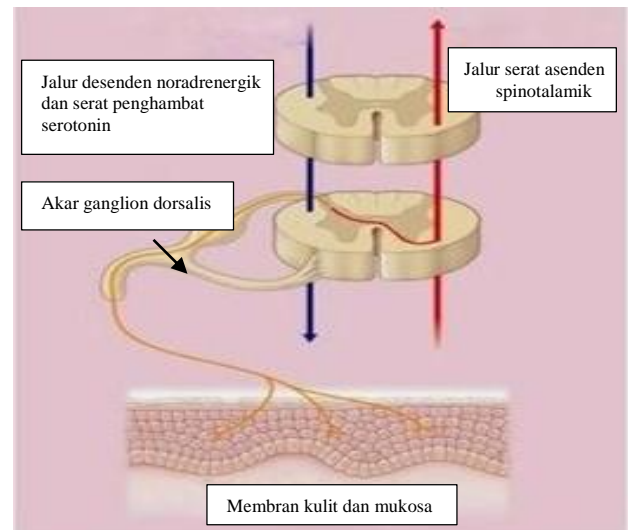
Faktor risiko kejadian NPH selain pada orang tua yaitu tingkat keparahan HZ, nyeri prodromal, nyeri berat selama fase akut HZ, vesikel dan ruam kulit, dan gangguan sensoris yang meluas di luar lesi yang sesuai dermatom.^{3,6}

Komplikasi mata adalah komplikasi umum kedua tersering pada geriatri. Lesi mata terjadi pada 20-70% kasus dengan HZ oftalmikus. Berbagai kemungkinan komplikasi yang luas antara lain ptosis paralitik, keratitis, skleritis, uveitis, korioretinitis, dan neuritis optik.^{1,5}

Pengobatan

Terapi HZ pada geriatri bertujuan untuk mempercepat proses penyembuhan lesi, mengurangi keluhan nyeri akut, serta mengurangi risiko komplikasi NPH.^{2,3} Pemberian obat atau terapi pada geriatri harus diperhatikan karena orang tua sering menderita penyakit pada banyak organ dan beberapa obat sering berinteraksi akibat pemberian *multidrug therapy*. Pemberian *nonsteroid anti-*

inflammatory drugs (NSAID) bersamaan dengan warfarin akan menimbulkan perdarahan, *international normalised ratio* (INR) meningkat, sehingga perlu menghindari penggunaan secara bersamaan, dan diganti dengan inhibitor COX-2 disertai pemantauan INR.¹⁴



Gambar 2. Jalur persepsi nyeri normal³

Pencegahan NPH merupakan hal penting yang perlu diperhatikan pada pasien geriatri,⁵ meliputi pendekatan medis dan keterlibatan pasien serta keluarga. Pendekatan medis meliputi pemberian obat antivirus sedini mungkin tanpa melihat waktu timbulnya lesi.^{1,3,6} Semua obat antivirus (asiklovir, valasiklovir, famsiklovir) merupakan obat yang dapat diterima. Faktor lain dalam pemilihan jenis obat antivirus selain efikasi adalah biaya dan jadwal pemberian dosis.⁵ Dosis pemberian antivirus antara lain famsiklovir 500 mg setiap 8 jam diminum setelah makan, atau valasiklovir 1 g setiap 8 jam atau asiklovir 800 mg diberikan 5 kali sehari yang semuanya dikonsumsi selama 7 hari.^{1,3,6}

Penanganan HZ yang adekuat dengan terapi antivirus maupun analgesik dapat memberikan keuntungan dalam mencegah NPH, sehingga pengenalan gejala HZ secara dini merupakan hal yang sangat penting. Pencegahan NPH pada pasien yang menderita herpes zoster selain pemberian obat antivirus, pengendalian nyeri secara adekuat terhadap NPH, adalah vaksinasi.^{4,5,15} Vaksin VVZ menginduksi limfosit T spesifik VVZ dan kekebalan humoral pada orang tua yang tidak dapat dicapai oleh vaksin varisela. Kekebalan seluler terhadap VVZ menurun seiring bertambahnya usia. Vaksin zoster diberikan untuk meningkatkan kekebalan pada orang tua. Kelompok studi ZOE-50/70 oleh Kovac dkk. melaporkan vaksinasi terhadap VVZ dapat menurunkan angka kejadian atau tingkat keparahan HZ dan NPH pada kelompok usia 50 tahun berturut-turut sebesar 93,7% (interval kepercayaan 95%; 59,5-99,9%) dan 91,6% (95%IK: 43,3-99,8%) pada kelompok usia 70 tahun.^{3,6,16}

Pemberian vaksin VVZ tidak digunakan sebagai terapi HZ atau NPH, namun sebagai pencegahan/mengurangi keparahan HZ, dan NPH. Kontraindikasi pemberian vaksin VVZ meliputi reaksi alergi berat pada komponen vaksin, gelatin, atau neomisin; imunosupresi atau imunodefisiensi; atau kehamilan.⁶

SIMPULAN

Herpes zoster merupakan reaktivasi VVZ dengan angka kejadian yang tinggi pada populasi geriatri. Penurunan imunitas seluler spesifik terhadap VVZ dan keadaan *immunosenescence* pada geriatri meningkatkan keluhan nyeri prodromal, keparahan lesi HZ dan peningkatan insiden NPH.

Diagnosis HZ ditegakkan berdasarkan gambaran klinis berupa erupsi kulit berbentuk vesikel berkelompok dengan distribusi sesuai dermatom dan unilateral. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk menunjang diagnosis HZ adalah *Tzank smear*, biopsi kulit, DFA dan PCR.

Pemberian terapi antivirus (asiklovir, valasiklovir, dan famsiklovir) sedini mungkin tanpa melihat waktu timbulnya lesi; *antidepressant tricyclic*, lidokain topikal, gabapentin, dan opiat merupakan strategi penanganan yang efektif untuk HZ dan NPH. Pemberian vaksinasi dapat mencegah dan meringankan penyakit HZ, menurunkan terjadinya komplikasi NPH sehingga memperbaiki kualitas hidup geriatri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sterling JC. Varicella-zoster virus infections. Dalam: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, penyunting. *Rook's textbook of dermatology*. Edisi ke- 9. London: Willey Blackwell. 2016.h.30-1.
2. John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin N Am*. 2017;31:811-26
3. Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill; 2019.h.3035-58.
4. García-González AI, Rosas-Carrasco O. Herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the elderly: Particularities in prevention, diagnosis, and treatment. *Gac Med Mex*. 2017;153:84-92.
5. Mick G, Hans G. Postherpetic neuralgia in Europe: The scale of the problem and outlook for the future. *J Clin Gerontol & Geriatr*. 2013;4:102-8.
6. Puspongoro E, Nilasari H, Lumintang H, Niode NJ, Daili SF, Djauzi S. Buku panduan herpes zoster di Indonesia. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2014.
7. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Page AL, Frost EH, Cohen AA, dkk. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes?. *Frontiers Immunol*. 2018;1:1-13.
8. Zorzoli E, Pica F, Masetti G, Franco E, Volpi A, Gabutti G. Herpes zoster in frail elderly patients: prevalence, impact, management, and preventive strategies. *Aging Clin Exp Res* 2018;30(7):693-702
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Penyelenggaraan pelayanan kesehatan lanjut usia di pusat kesehatan masyarakat. Permenkes RI. 2015; 67.
10. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi dan analisis lanjut usia. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2014.
11. World Health Organization. Ageing and health. WHO. 2015.
12. Jafferany M, Huynh TV, Silverman MA, Zaidi Z. Geriatric dermatoses: a clinical review of skin disease in an aging population. *Int J Dermatol*. 2012;5:509–22.
13. Philip A, Thakur R. Post herpetic neuralgia. *J Pall Med*. 2011;14:765-3.
14. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2016.
15. Widaty S, Soebono H, Nilasari H, Listiawan MY, Siswati AS, Triwahyudi D, dkk. Herpes zoster. *Panduan Praktik Klinis*. Perdoski. 2017: h. 61-4.
16. Kovac M, Lal H, Cunningham AL, Levin MJ, Johnson RW, Campora L, dkk. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine*. 2018; 36(12): 1537–41.