

STUDI KASUS

Infeksi virus herpes simplex tipe 1 yang tereaktivasi oleh paparan sinar matahari

Nuri Fitriyani*✉, Riani Setiadi**

*Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

**Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*JI Sekeloa Selatan No 1, Bandung, Jawa Barat, Indonesia; ✉ koresponden: nuri.fitriyani@gmail.com

ABSTRAK

Virus herpes simplex tipe 1 termasuk ke dalam famili Herpesviridae dan subfamili Alphaherpesvirus dengan manusia sebagai reservoir alami virus herpes. Virus herpes simplex tipe 1 bermanifestasi pada oral dan perioral. Setelah terjadi infeksi primer, subkeluarga alphaherpesvirinae akan laten pada saraf ganglia dan dapat reaktivasi. Terjadinya reaktivasi alpha herpesvirinae salah satunya dikarenakan paparan sinar matahari. Laporan kasus ini memaparkan tentang infeksi virus herpes simplex tipe 1 yang tereaktivasi oleh paparan sinar matahari. Pasien laki-laki berusia 37 tahun berobat ke Poliklinik Ilmu Penyakit Mulut RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung didiagnosa intraoral herpes rekuren dan kandidiasis pseudomembran akut. Pasien mengeluhkan sudah 1 bulan ini terdapat banyak sariawan pada lidah, gusi dan tenggorokan terasa nyeri sehingga sulit untuk makan dan minum dan lama kelamaan timbul warna putih pada lidah. Ada riwayat demam pada awal terjadi sariawan, riwayat alergi disangkal, pernah sariawan sebelumnya tetapi tidak separah seperti saat ini serta bekerja di kebun dalam satu bulan terakhir. Sudah berobat ke beberapa dokter gigi tetapi tidak ada perbaikan. Penanganan yang dilakukan meliputi, anamnesis, pemeriksaan ekstra oral dan intral oral, pemeriksaan laboratorium imunoserologi dan mikrobiologi, tatalaksana farmakologi dan non farmakologi. Pasien menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam pengobatan 3 minggu. Artikel ini memaparkan paparan sinar matahari dapat menyebabkan reaktivasi infeksi virus herpes simplex tipe 1.

Kata kunci: intraoral herpes rekuren; paparan sinar matahari; VHS tipe 1

ABSTRACT: *Herpes simplex virus types 1 infection activated by sun exposure. Herpes simplex virus type 1 is a part of the Herpesviridae family and Alphaherpesvirus sub-family, with humans as the natural reservoir for the herpes virus. Herpes simplex virus type 1 manifests in oral and perioral. After primary infection, the Alphaherpesvirinae sub-family will be latent in ganglion nerves and may reactivate. Sun exposure could reactivate Alphaherpesvirinae. This case report described the reactivation of herpes simplex virus type 1 by sun exposure. A 37-years-old male patient visited RSUP Dr. Hasan Sadikin Oral Medicine Polyclinic, diagnosed with recurrent intraoral herpes and acute pseudomembranous candidiasis. He complained of sore mouth on the tongue and gums and had throat pain during the past month, causing difficulties in eating and drinking, and then white areas on the tongue occurred. There was a history of fever at the onset of sore mouth, allergies were denied, had sore mouth before but not as severe as this time, he was gardening in the last month. He had visited several dentists for treatments but no improvement. After anamnesis, extra oral, intraoral, immunoserology, and microbiology laboratory examinations are followed by pharmacology and non-pharmacology treatment. The patient showed improvement after being treated for three weeks. This article described sun exposure could cause reactivation of herpes simplex virus type 1 infection.*

Keywords: recurrent intraoral herpes; sun exposure; HSV type 1

PENDAHULUAN

Virus Herpes-Simplex (VHS) adalah anggota famili Herpesviridae dan subfamili Alphaherpesvirus yang secara luas menyebar di alam yang dapat menginfeksi manusia. Struktur VHS yang terdiri dari 4 elemen yaitu inti dengan DNA rantai ganda (*double stranded*), kapsid bentuk Icosahedral yang mengelilingi inti, tegumen yaitu bagian yang

mengelilingi kapsid dengan struktur *amorphous*, dan bagian terluar HSV terdiri dari lapisan lipid *bilayer* serta terdapat spike (tonjolan) glikoprotein sepanjang 8 nm.¹⁻⁴

VHS tipe 1 adalah satu dari dua tipe VHS yang dapat ditularkan melalui kontak langsung atau sekret dari pasien yang terinfeksi VHS. Virus masuk ke dalam sel epidermis dan dermis

inang kemudian berinisiasi serta bereplikasi.⁵⁻⁸ Infeksi primer adalah pertama kalinya seseorang terinfeksi VHS-1 dan biasanya gejala muncul 2 hingga 20 hari setelah berkontak dengan orang yang terinfeksi.⁹

Infeksi VHS tipe 1 primer seringkali subklinis, terjadi pada masa kanak-kanak atau bermanifestasi klinis pada gingiva yang dikenal sebagai gingivostomatitis herpes primer.^{3,5-7,9} VHS tipe 1 menyerang sel epitel inang dan bereplikasi intraseluler dilokasi paparan infeksi awal kemudian bermigrasi ke ganglion saraf trigeminal dan bersifat dorman atau laten tanpa batas waktu tetapi dapat reaktivasi kembali baik spontan maupun dipicu oleh faktor eksternal dan internal.^{5,6,8,10,11}

Reaktivasi VHS tipe 1 dapat berulang satu sampai enam kali per tahun dan menyebabkan lesi pada bibir yang sering disebut herpes labialis (HL) serta pada mukosa rongga mulut terutama pada mukosa berkeratin yang disebut rekuren herpes intraoral (RIH).^{6,8-10,12} Beberapa faktor yang dapat memicu VHS diantaranya paparan sinar matahari khususnya komponen radiasi ultraviolet (UV) yang merupakan salah satu penyebab utama reaktivasi Alphaherpesvirus (α HV).^{6,8,13} Laporan kasus ini akan memaparkan tentang infeksi virus herpes simplex tipe 1 yang tereaktivasi oleh paparan sinar matahari. Pasien telah menyetujui kasus perawatan rongga mulutnya untuk dipublikasikan.

METODE

Seorang pasien laki-laki berusia 37 tahun datang berobat ke Poliklinik Ilmu Penyakit Mulut RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, dengan keluhan utama sudah 1 bulan ini terdapat banyak sariawan pada lidah, gusi dan tenggorokan terasa sakit sehingga sulit untuk makan dan minum dan lama kelamaan timbul warna putih pada lidah. Terdapat riwayat demam pada awal terjadi sariawan, riwayat sariawan sebelumnya pernah tetapi tidak separah saat ini, riwayat alergi disangkal, setelah di PHK dalam 1 bulan ini bekerja di kebun. Sudah berobat ke beberapa dokter gigi diberikan obat kumur,

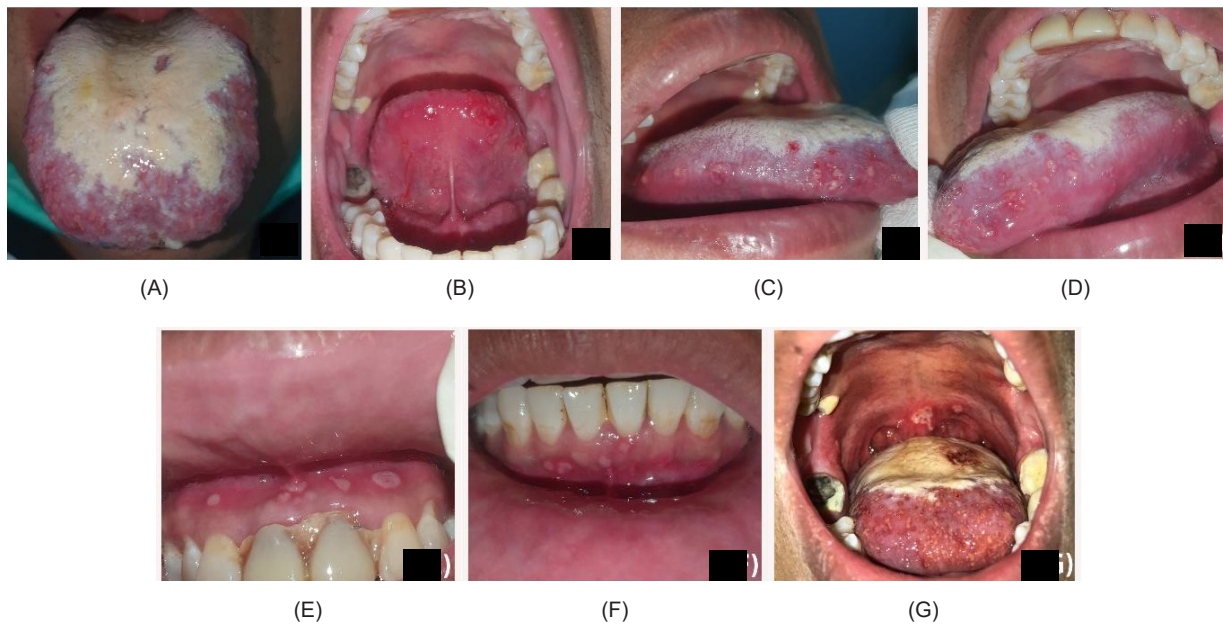
antibiotik (clindamisin, eritromisin), dan vitamin tetapi tidak ada perbaikan.

Tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan ekstra oral. Pemeriksaan intra oral menunjukkan adanya ulser ditutupi pseudomembran putih, multipel, batas jelas, irreguler dikelilingi daerah eritema, ukuran bervariasi 0,2-0,5 cm, sakit di regio dorsum meluas ke lateral lidah kiri kanan, ventral lidah, palatum mole, uvula, dan gingiva di regio anterior rahang atas dan bawah. Disertai plak putih kekuningan dapat diskrap dan meninggalkan daerah eritema (Gambar 1).

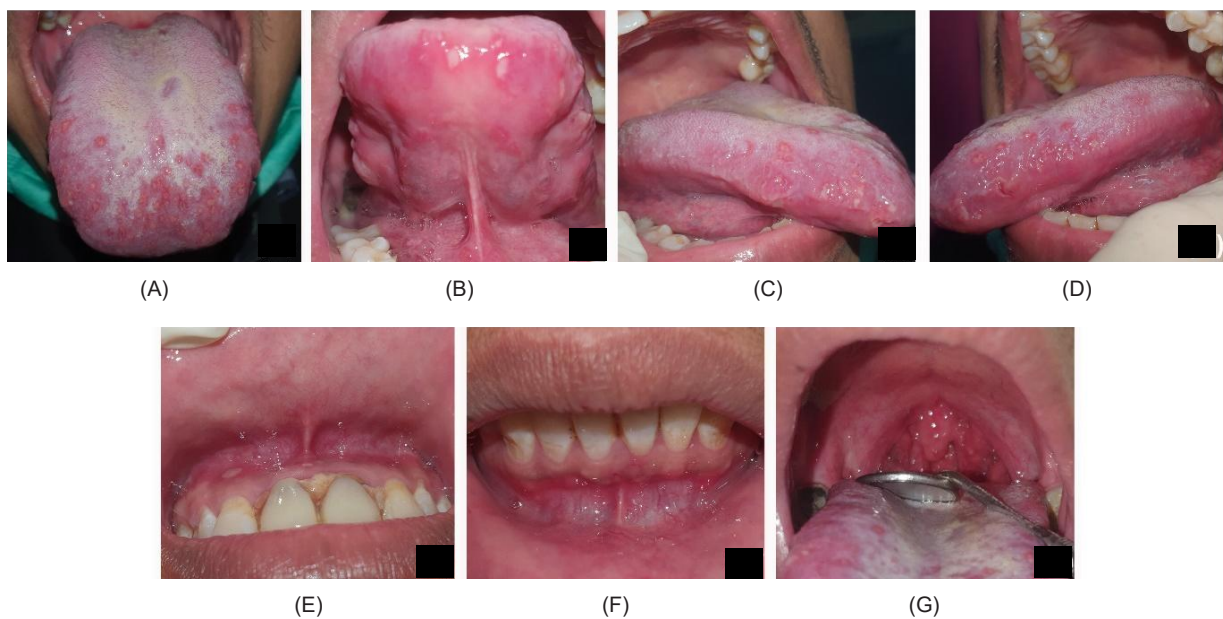
Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan ekstra oral dan intra oral maka diagnosis ditegakkan sebagai rekuren herpes intraoral (RIH) dan kandidiasis pseudomembran akut. Tatalaksana yang diberikan berupa terapi farmakologi obat antivirus, antijamur, obat kumur klorheksidin diglukonat 0,12% dan vitamin.

Tatalaksana non-farmakologi berupa instruksi kesehatan rongga mulut, antara lain membersihkan seluruh permukaan gigi dengan sikat gigi berbulu halus, membersihkan lidah dengan kasa steril yang dibasahi klorheksidin diglukonat 0,12% dengan cara mengusap permukaan lidah dari posterior ke anterior satu arah dan sedikit tekanan secara perlahan dan dilakukan minimal 2 kali sehari yaitu pada pagi hari setelah sarapan dan malam hari sebelum tidur, konsumsi makanan dalam bentuk cair (blender) tinggi protein. Diberikan komunikasi, informasi dan edukasi (KIE) dengan menyampaikan penjelasan kepada pasien bahwa penyakit ini dapat dipicu oleh sinar matahari sehingga disarankan untuk menghindari paparan sinar matahari. Serta disarankan untuk pemeriksaan penunjang yaitu pemeriksaan imunoserologi IgG anti-VHS dan pemeriksaan mikrobiologi jamur apusan dorsal lidah dengan pewarnaan kalium hidroksida (KOH) dan kontrol 1 minggu kedepan.

Kontrol pertama yaitu seminggu kemudian, keluhan sakit pada rongga mulut pasien sudah berkurang dan pada tenggorokan sudah tidak sakit, sudah bisa mengunyah makanan lunak dan



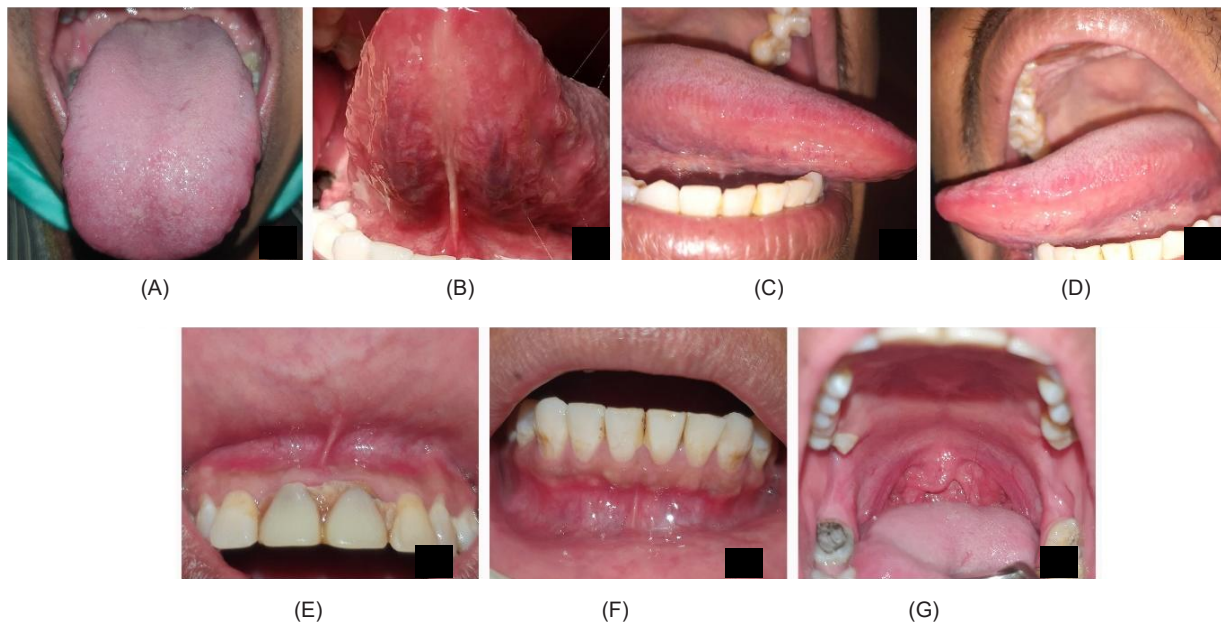
Gambar 1. (A) Dorsum lidah, (B) Ventral lidah, (C) Lateral lidah kanan, (D) Lateral lidah kiri, (E) Gingiva anterior rahang atas, (F) Gingiva anterior rahang bawah, (G) Palatum mole dan uvula terdapat ulser ditutupi pseudomembran putih, multipel, batas jelas, ireguler dikelilingi daerah eritema, ukuran bervariasi 0,2-0,5 cm. (A) Dorsum lidah terdapat plak putih kekuningan dapat diskrap dan meninggalkan daerah eritema



Gambar 2. (A) Dorsum lidah, (B) Ventral lidah, (C) Lateral lidah kanan, (D) Lateral lidah kiri, (E) Gingiva anterior rahang atas, (F) Gingiva anterior rahang bawah, terdapat ulser berkurang jumlah dan ukurannya, multipel, batas jelas, ireguler dikelilingi daerah eritema, ukuran bervariasi 0,2-0,5 cm, ditutupi pseudomembran putih, (G), Ulser pada palatum mole dan uvula sudah hilang. (A) Dorsum lidah terdapat pengurangan ketebalan plak putih kekuningan dapat diskrap dan meninggalkan daerah eritema dibandingkan kunjungan ke-1.

menelan tidak sakit. Obat rutin digunakan dan sudah tidak beraktivitas ke kebun. Intra oral terlihat adanya perbaikan pada ulser multipel, batas jelas,

ireguler dikelilingi daerah eritema di regio dorsum meluas ke lateral lidah kiri kanan, ventral lidah, gingiva. Pada palatum mole dan uvula sudah



Gambar 3. (A) Dorsum lidah, (B) Ventral lidah, (C) Lateral lidah kanan, (D) Lateral lidah kiri, (E) Gingiva anterior rahang atas, (F) Gingiva anterior rahang bawah, (G) Palatum mole dan uvula, ulser sudah sembuh. (A) Dorsum lidah plak putih kekuningan dapat diskrap dan meninggalkan daerah eritema sudah sembuh.

tidak ada ulser. Rasa sakit sudah berkurang, plak putih kekuningan dapat diskrap dan meninggalkan daerah eritema sudah berkurang (Gambar 2). Pemeriksaan laboratorium yaitu imunoserologi (Anti IgG VHS 1) reaktif, dan pemeriksaan mikrobiologi yaitu pewarnaan kalium hidroksida (KOH) dengan hasil hypha positif.

Tatalaksana yang diberikan adalah farmakologi sama seperti kunjungan pertama yaitu obat antivirus, antijamur, obat kumur klorheksidin diglukonat 0,12% dan vitamin. Tatalaksana non-farmakologi sama seperti kunjungan pertama yaitu instruksi kesehatan rongga mulut dan lebih menekankan KIE yaitu penjelasan untuk menghindari paparan sinar matahari.

Kontrol kedua yaitu dua minggu kemudian, keluhan rasa sakit pada rongga mulut sudah tidak ada, sudah bisa mengunyah makanan seperti biasa sehingga berat badan naik. Pemeriksaan intra oral di regio dorsum dan lateral lidah kanan kiri, ventral lidah, gingiva anterior rahang atas dan bawah, palatum mole dan uvula sudah tidak terdapat ulser. Plak putih kekuningan dapat diskrap dan meninggalkan daerah eritema sudah hilang (Gambar 3). Pasien menunjukkan

perbaikan yang signifikan dalam pengobatan selama 3 minggu.

PEMBAHASAN

Virus Herpes (VH) terbagi menjadi 3 subfamili berdasarkan pada sifat biologi yaitu Alphaherpesvirus yang termasuk jenis virus sitolitik yang pertumbuhannya cepat dan cenderung menimbulkan infeksi laten pada neuron diantaranya adalah Virus Herpes-Simplex (VHS) terdiri dari tipe 1 (lesi oral dan perioral) dan tipe 2 (lesi genital) serta Virus Varicella-Zoster (VVZ). Betaherpesvirus yang pertumbuhannya lambat dan dapat menimbulkan sitomegali (pembesaran masif dari sel terinfeksi) dan menjadi infeksi laten dalam kelenjar sekretori dan ginjal diantaranya Cytomegalovirus (CMV) serta HHV-6 dan HHV-7. Gammaherpesvirus menginfeksi dan menjadi infeksi laten dalam sel limfoid diantaranya Epstein-Barr Virus (EBV) dan HHV.^{6,14}

Pemeriksaan serologi adanya antibodi dikonfirmasi oleh kenaikan nilai titer IgG anti-VHS sebanyak empat kali lipat pada tiga minggu kemudian. Pemeriksaan ini berguna untuk

pasien dengan infeksi rekuren dan menunjukkan peningkatan titer yang signifikan. Serologi tidak boleh dianggap sebagai pemeriksaan laboratorium utama dalam mendiagnosis infeksi HSV, hanya sebagai pemeriksaan laboratorium lini pertama saat pemeriksaan PCR tidak tersedia.³ Pada laporan kasus ini hasil pemeriksaan serologi menunjukkan nilai reaktif 47,90 yaitu empat kali lipat dari nilai normal reaktif (> 11).

Infeksi VHS tipe 1 yang bermanifestasi pada oral dan perioral merupakan salah satu infeksi pada mukosa rongga mulut yang paling umum terjadi.^{7,10} Diperkirakan sekitar 90% individu di seluruh dunia terinfeksi VHS tipe 1.^{3,15} Setelah terjadi infeksi primer VHS tipe 1 akan memasuki fase laten di ganglion trigeminal dan dapat reaktivasi kembali menimbulkan manifestasi klinis.^{6,7} Diawali gejala prodromal, seperti kesemutan atau sensasi terbakar, rasa sakit diikuti dengan pembentukan vesikel yang kemudian pecah dan menjadi ulser dikelilingi daerah eritema. Dibandingkan dengan infeksi primer, fase reaktivasi durasinya lebih pendek dengan tingkat keparahan berkurang serta ada penurunan keterlibatan sistemik termasuk demam dan limfadenopati. Namun, tetap disertai rasa sakit terutama rasa terbakar dan masih beresiko untuk menularkan.⁷⁻⁹

Sejumlah faktor pemicu terjadinya reaktivasi infeksi VH pada manusia diantaranya pada Alphaherpesvirus yaitu VHS tipe 1 adalah stres, demam dan koinfeksi mikroba, paparan sinar matahari yaitu radiasi UV dan ketidakseimbangan hormon.^{6,8,10,13,16} Pemicu reaktivasi Betaherpesvirus misalnya CMV adalah immunosupresi, sedangkan reaktivasi gammaherpesvirus misalnya EBV dapat dipicu oleh stres dan kemoterapi.¹³

Patogenesis paparan sinar matahari dapat menyebabkan reaktivasi VHS melalui 3 jalur. Jalur pertama, paparan sinar matahari menyebabkan ketidakseimbangan dan penekanan sistem imun. Pada dasarnya virus cenderung terus bermigrasi dari ganglion ke mukosa atau mukokutan dan respon imun normal melalui mekanisme sel limfosit dan makrofag serta melalui pelepasan sitokin, sehingga sebagian besar migrasi virus dari ganglion dapat ditekan.^{6,15} Jalur

kedua yaitu paparan sinar matahari secara langsung menyebabkan ketidakseimbangan atau kerusakan pada sel epidermis dan dermis. Akibat kerusakan sel epidermis dan dermis tersebut mengaktifkan faktor transkripsi untuk perbaikan sel yaitu melalui faktor transkripsi c-Jun dan c-Fos tetapi juga mengaktifkan promotor transkripsi VHS serta menghambat apoptosis yang dapat menyebabkan reaktivasi VHS. Jalur ketiga adalah paparan sinar matahari pada permukaan tubuh menyebabkan efek pada saraf yang multipel atau perubahan hormonal yaitu hilangnya sel penghasil neurotrophin dan perubahan tingkat pengaturan neuropeptida, neurotrophin, neurotransmitter yang berhubungan dengan reaktivasi VHS.^{6,15}

Tatalaksana pada VHS tipe 1 adalah suportif dan simptomatik.⁷ Namun, penggunaan obat antivirus baik topikal maupun sistemik dapat mempercepat waktu penyembuhan lesi VHS tipe 1 yaitu dengan cara menghambat replikasi DNA VHS pada saat gejala prodromal dimulai atau satu hari setelah vesikel erupsi, serta dengan meningkatkan asupan nutrisi melalui rongga mulut.^{7,8,11} Antivirus topikal direkomendasikan untuk tatalaksana HL yaitu acyclovir krim 5% sedangkan acyclovir oral sistemik 200 mg sehari 5 kali digunakan untuk kasus infeksi VHS tipe 1 yang parah seperti RIH.^{7,10}

Tatalaksana suportif yaitu nutrisi yang cukup dan kebersihan rongga mulut yang baik.^{7,8,11} Seperti halnya pada laporan kasus ini diberikan vitamin C. Pemberian vitamin C pada infeksi virus didasarkan pada dua konsep, yaitu pasien dengan penyakit infeksi akut memiliki kadar sirkulasi vitamin C yang rendah dan vitamin C memiliki sifat immunomodulasi yang bermanfaat pada pasien dengan infeksi virus.¹⁷

Tatalaksana nonfarmakologi yaitu diperlukan strategi manajemen diantaranya memberikan komunikasi, informasi dan edukasi (KIE) untuk menghindari paparan sinar matahari langsung sebagai faktor pemicu sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan dan mengurangi terjadinya resiko rekurensi serta KIE untuk pencegahan penularan.^{3,6}

Diagnosa pasien ini ditegakkan berdasarkan pemeriksaan ekstra oral dan intra oral yang mengarah kepada RIH sehingga perlu diperhatikan faktor pemicu dan riwayat penyakit sistemik pada pasien. Tahap anamnesa perlu diperdalam untuk mengetahui hal-hal yang memungkinkan menjadi faktor pemicu. Berdasarkan anamesa pada laporan kasus ini pasien memiliki aktivitas berkebun dalam 1 bulan terakhir sehingga besar kemungkinan faktor pemicu reaktivasi infeksi VHS tipe 1 adalah paparan sinar matahari. Memiliki riwayat adanya gejala prodormal seperti demam, rasa terbakar dan rasa sakit namun jika dilihat fase reaktivasi pada laporan kasus ini memiliki durasi yang lama sudah hampir 1 bulan tidak terdapat perbaikan dengan tingkat keparahan yang luas yaitu lesi hampir meliputi seluruh mukosa berkeratin rongga mulut sehingga pasien kesulitan dan sakit saat mengunyah dan menelan makanan serta minum. Pasien sudah berobat ke beberapa dokter gigi namun tidak ada perbaikan, hal ini dikarenakan faktor pemicu yang diduga sebagai penyebab reaktivasi tidak dihilangkan.

Gejala RIH pada pasien ini menyebabkan rasa sakit dan ketidaknyamanan yang cukup besar serta lebih berisiko terjadinya superinfeksi dengan bakteri dan jamur.³ Peningkatan insiden infeksi jamur dikaitkan dengan beberapa faktor predisposisi sistemik diantaranya gangguan hormonal, gangguan imun, gangguan endokrin, gangguan psikis, xerostomia, penggunaan obat-obatan, dan alkohol. Faktor predisposisi lokal yaitu kebersihan rongga mulut yang buruk, merokok, penggunaan gigi tiruan yang longgar.¹⁸

Diagnosa yang ditegakkan untuk pasien ini adalah RIH dan kandidiasis pseudomembran akut karena ia kesulitan dalam membersihkan rongga mulut, sehingga diberikan obat antijamur oral suspensi 100.000 UI/ml.^{18,19} serta obat kumur klorheksidin diglukonat 0,12%. Pemberian obat kumur klorheksidin diglukonat 0,12% adalah sebagai antimikroba yang efektif menghambat berbagai macam mikroorganisme dan jamur. Terdapat beberapa penelitian in-vitro dan in-vivo dimana klorheksidin memiliki aktivitas antivirus

VHS tipe 1.⁸ Pasien menunjukkan perbaikan yang signifikan dalam pengobatan selama 3 minggu.

KESIMPULAN

Paparan sinar matahari dapat menyebabkan reaktivasi infeksi virus herpes simplex tipe 1 dengan demikian penting untuk melakukan anamesa yang mendalam dan lengkap untuk menggali kemungkinan adanya faktor-faktor pemicu dan memberikan KIE agar menghindari paparan sinar matahari langsung sehingga akan mempercepat proses penyembuhan dan mengurangi resiko rekurensi infeksi VHS tipe 1.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rao KB. Herpes Viruses – An Overview. *IOSR J Pharm.* 2014; 4(10): 39–41.
2. Roizman B, Knipe D, Whitley Richard. Herpes Simplex Virus. In: *Fields Virology.* 6th ed. Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 1823–18 72.
3. Westley S, Seymour RA, Staines K. Recurrent intra-oral herpes simplex 1 infection. *Dent Update.* 2011; 38(6): 368–370. doi: 10.12968/denu.2011.38.6.368
4. Zmasek CM, Knipe DM, Pellett PE, Scheuermann RH. Classification of human Herpesviridae proteins using Domain-architecture Aware Inference of Orthologs (DAIO). *Virology.* 2019; 529: 29–42. doi: 10.1016/j.virol.2019.01.005
5. Mustafa M, Illzam EM, Muniandy RK, Sharifah AM, Nang MK, Ramesh B. Herpes simplex virus infections, Pathophysiology and Management. *IOSR JDMS.* 2016; 15(7): 85–91.
6. Mazzarello V, Ferrari M, Decandia S, Sotgiu MA. Sunlight and Herpes Virus. *Intech Open.* 2018; 1–20.
7. Stoopler ET, Balasubramaniam R. Topical and systemic therapies for oral and perioral herpes simplex virus infections. *J Calif Dent Assoc.* 2013; 41(4): 259–262.
8. Zakaria M, Mostafa B. Comparing pomegranate extract and chlorhexidine mouthwashes in treatment of recurrent

- intraoral herpes. *J Arab Soc Med Res.* 2018; 13(1): 53–59. doi: 10.4103/jasmr.jasmr_5_18
9. Usatine RP, Tinitigan R. Nongenital herpes simplex virus. *Am Fam Physician.* 2010; 82(9): 1075–1082.
 10. Stoopler ET, Alfaris S, Alomar D, Sollecito TP. Recurrent intraoral herpes. *J Emerg Med.* 2016; 51(3): 324-325. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.05.001
 11. Bhateja S, Arora G, Mastud SK. Recurrent Intraoral Herpes (RIH) Infection – A Case Report. *J Biomed.* 2017; 1(3): 549–551. doi: 10.26717/BJSTR.2017.01.000241
 12. Forbes H, Warne B, Doelken L, Brenner N, Waterboer T, Luben R, Wareham NJ, Warren-Gash C, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for herpes simplex virus type-1 infection and reactivation: Cross-sectional studies among EPIC-Norfolk participants. *PLoS One.* 2019; 14(5): e0215553. doi: 10.1371/journal.pone.0215553
 13. Stoeger T, Adler H. “Novel” triggers of herpesvirus reactivation and their potential health relevance. *Front Microbiol.* 2018; 9: 3207. doi: 10.3389/fmicb.2018.03207
 14. Jawetz, Melnick, Adelberg's. *Medical microbiology.* 26 Edition. 2013; 317.
 15. Suzich JB, Cliffe AR. Strength in diversity : understanding the pathways of herpes simplex virus reactivation. *J Virol.* 2018; 522: 81–91. doi: 10.1016/j.virol.2018.07.011
 16. Bello-morales R, Andreu S, Antonio L. The Role of herpes simplex virus type 1 infection in demyelination of the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(14): 1–19. doi: 10.3390/ijms21145026
 17. Biancatelli RMLC, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18(2): 99-101. doi: 10.1080/14787210.2020.1706483
 18. Garcia-cuesta C, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis : A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014; 6(5): 576–582. doi: 10.4317/jced.51798
 19. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical practice guideline for the management of candidiasis : 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(4): 1–50. doi: 10.1093/cid/civ933