

Terapi Gabapentin pada Pasien Herpes Zoster Oftalmikus Fase Akut: Neuralgia Paska Herpetika

Iffat Taqiyyah¹, Hendra Tarigan Sibero²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Herpes zoster (HZ) adalah kelainan kulit berupa ruam disertai nyeri, di sepanjang dermatom unilateral akibat reaktivasi Virus Varisela Zoster (VVZ). Salah satu komplikasi HZ adalah nyeri paska HZ yang menetap lebih dari 3 bulan setelah ruam tidak ada lagi yang disebut neuralgia paska herpetika (NPH). Komplikasi NPH dapat diprediksi dari usia lebih 50 tahun, gejala prodromal yang berat, dan nyeri akut HZ yang berat. Tatalaksana pencegahan NPH belum dapat dibuktikan sepenuhnya sampai sekarang namun mengurangi nyeri lebih awal sangat diharapkan. Hipotesa bahwa terapi NPH lebih awal hasilnya lebih baik dibandingkan terlambat masih dipertanyakan. Dilaporkan kasus Herpes Zoster Oftalmikus resiko NPH diberi Gabapentin lebih awal untuk mengurangi nyeri. Seorang wanita 73 tahun dengan keluhan lepuh bergerombol disertai nyeri di dahi dan kelopak mata kanan sejak 4 hari sebelumnya. Status dermatologis regio orbitalis dan frontalis dextra setinggi nervus trigeminalis pars oftalmika ditemukan vesikel dan bula dengan dasar eritem, batas tegas, multipel, bentuk zosteriformis. Diagnosis Herpes Zoster Oftalmikus ditegakkan berdasar anamnesis dan pemeriksaan fisik. Penatalaksanaan diberikan Asiklovir 5x800 mg 7 hari, Gabapentin 2x300 mg 7 hari, Neurotropik 3x1 tablet 7 hari, dan kompres terbuka NaCl 0,9%. Pasien membaik dan NPH tetap terjadi setelah 5 bulan ruam sembuh. Terapi Gabapentin fase akut pada pasien ini tidak dapat mencegah NPH namun dapat mengurangi rasa nyeri.

Kata kunci: Gabapentin, herpes zoster oftalmikus, neuralgia pasca herpetika

Gabapentin Therapy in Acute Phase Ophthalmic Herpes Zoster Patients: Post Herpetic Neuralgia

Abstract

Herpes zoster (HZ) is one of skin disease caused by viral infection, characterized by rash and pain, developed within unilateral dermatome consequence by Varicella Zoster Virus (VZV) reactivation in infected nerve. One of complication of HZ is pain that persists after the rash disappears called postherpetic neuralgia (PHN). Postherpetic neuralgia can be predicted by people aged more than 50 years, severe prodromal symptoms, and severe acute pain of HZ. No treatment of prevention therapy for PHN has been shown but early therapy for reducing pain is expected for better outcome. Theory of early therapy of PHN has been still questionable. A 73-years old- women presenting with multiple blisters on her right forehead and eyelid accompanied by pain since 4 days ago. Dermatological status region of orbitalis and frontalis dextra, ophthalmic division of trigeminal nerve level appears pustules with erythematous base, circumscribed, multiple, regular, lenticular, confluence, zosteriform. Diagnosis of this case is herpes zoster ophthalmicus dextra. Management of this case is Acyclovir 5x800 mg for 7 days, Gabapentin 2x300 mg for 7 days, and compress with NaCl 0,9%. Patient has better outcome and patient has PHN that persist 5 months after rash disappears. In this case, Gabapentin therapy in the acute phase can not prevent PHN but has a good outcome for reducing pain.

Keywords: Gabapentin, herpes zoster ophthalmicus, postherpetic neuralgia

Korespondensi: Iffat Taqiyyah, alamat Jln. Soekarno Hatta gg. By Pass Raya II no: 10, Rajabasa, Bandar Lampung, HP 081364109551, email iffat.taqiyyah@gmail.com

Pendahuluan

Herpes zoster (HZ) merupakan salah satu kelainan kulit akibat infeksi virus yang memiliki gejala khas berupa ruam dan nyeri, timbul pada dermatom unilateral disebabkan karena reaktivasi dari Virus Varisela Zoster (VVZ) dari jaringan saraf yang terinfeksi.¹

Sedangkan, herpes zoster oftalmika (HZO) merupakan reaktivasi VVZ dari nervus

trigeminal divisi oftalmika. HZO biasanya dimulai dengan gejala prodromal yaitu sakit kepala, malaise, dan demam. Nyeri unilateral dan hipestesia pada dahi, mata, dan bagian atas kepala juga dapat muncul berbarengan dengan gejala prodromal. VVZ merupakan salah satu bagian dari famili herpesvirus yang juga disebut *Human Herpes Virus*. Virus ini menyebabkan dua gejala klinis penyakit yaitu

varisela (*chickenpox*) dan herpes zoster (*shingles*) yang patogenesis nya dipengaruhi oleh respon imun tubuh hospes.²

Virus varisela zoster memiliki *double-stranded*, DNA linier, terdiri dari 125- pasangan *kilobase*, dibungkus dalam kapsid protein ikosahedral, memiliki 162 kapsomer. Nukleokapsid dikelilingi oleh lapisan cangkang pleomorfus, yang kaya akan fosfoprotein. Diameter bervariasi antara 150-180 nm.³

Herpes zoster dapat menyebabkan komplikasi pada kulit, organ dalam, dan jaringan saraf. Komplikasi yang paling sering terjadi adalah infeksi sekunder yang menyebabkan jaringan parut, komplikasi pada mata, herpes zoster generalisata dan neuralgia paska herpetika (NPH).⁴

Faktor resiko dari herpes zoster antara lain adalah usia lanjut, pasien imunokompromais seperti pada kondisi pasien dengan transplantasi sumsum tulang dan organ padat, keganasan hematologik dan tumor padat, penyakit imun (sistematik lupus eritematosus dan artritis reumatoid. Terdapat banyak kasus yang terjadi pada pasien dengan kelainan imun yang mendapatkan kemoterapi atau terapi dengan modulator imun atau kortikosteroid. Herpes zoster juga merupakan infeksi oportunistik pada pasien yang terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), dapat menjadi tanda awal dari defisiensi imun. Dapat dicurigai infeksi HIV jika terjadi pada pasien usia muda dengan herpes zoster.¹

Beberapa studi melaporkan bahwa insidensi HZO berkisar 8-56%. Sedangkan kasus herpes zoster lebih sering terjadi pada dermatom T3-L2. Sekitar 50-72% pasien dengan zoster periokular menyebabkan kelainan pada okular dan menyebabkan gejala penurunan penglihatan.⁵

Komplikasi dari HZ berupa NPH meningkat seiring dengan usia, terjadi pada 20% orang berumur 60-65 tahun yang mengalami HZ akut dan lebih dari 30% orang yang berusia >80 tahun. Faktor resiko lain yaitu adanya gejala prodromal (sensasi nyeri dan atau sensasi abnormal sebelum onset ruam), ruam yang parah (lebih dari 50 lesi: papul, vesikel, atau vesikel krusta), dan nyeri yang hebat saat fase akut. Menurut penelitian

terbaru, keterlibatan oftalmika juga menjadi salah satu faktor resiko.⁶

Saat fase inisial, VVZ menginfeksi jaringan limfoid nasofaringeal lewat droplet udara pada hospes. VVZ menginfeksi sel T dan menyebar ke seluruh tubuh menyebabkan viremia. VVZ menghambat pertahanan multipel hospes seperti menurunkan regulasi ekspresi *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I dan menginhibisi respon interferon. Saat ruam muncul, terdapat teori bahwa virus menginfeksi *nerve ending* pada kulit dan *retrograde* sepanjang akson sensori sehingga menyebabkan latensi pada saraf di ganglia regional. VVZ juga menginfeksi neuron sebagai konsekuensi dari viremia. Respon *VZV-specific cell-mediated immune* berkembang saat terjadinya varisela dibutuhkan untuk mengakhiri infeksi dan memainkan peran penting dalam mengontrol latensi VVZ serta mencegah potensi reaktivasi yang akan menyebabkan herpes zoster. Saat terjadinya reaktivasi, VVZ kembali replikasi, pada ganglion sensori yang terlibat akan muncul reaksi inflamasi disertai dengan nekrosis hemoragik sel neuron. Kerusakan sel neuron merupakan penyebab nyeri neuropatik pada herpes zoster.^{1,2}

Neuralgia paska herpetika terjadi pada dermatom yang sama dengan ruam HZ, dan berasal dari kerusakan neuron perifer dan sentral akibat respon imun bersamaan dengan reaktivasi dan migrasi VVZ. Kerusakan pada fiber saraf membuat ambang batas potensial aksi menurun dan menunjukkan respon yang berlebihan terhadap stimulus menyebabkan sensitisasi perifer dan nyeri tanpa stimulus yang menyakitkan.^{7,8}

Kriteria klinis pada herpes zoster yaitu sensasi abnormal pada kulit disertai dengan ruam akut makulopapulovesikular terlokalisir unilateral melibatkan minimal satu dermatom.⁹ Gejala prodromal berupa nyeri dan parestesia muncul selama 1 sampai 3 hari. Sensasi abnormal bervariasi dapat muncul seperti rasa gatal, geli, terbakar atau tertusuk. Nyeri dapat muncul secara konstan atau intermiten. Lesi pada kulit awalnya berupa ruam-ruam kemerahan yang diskret kemudian menjadi vesikel dalam 12-24 jam dan berubah menjadi pustul pada 72 jam lalu mengering dan

membentuk krusta 7-10 hari kemudian yang bertahan selama 2-3 minggu.¹

Gejala nyeri yang terjadi pada pasien NPH dapat berupa nyeri yang konstan tanpa adanya stimulus (seperti terbakar, ditusuk, dan berdenyut), nyeri intermiten tanpa adanya stimulus (seperti ditusuk, ditembak, disengat listrik), dan nyeri hebat yang muncul setelah stimulus yang tidak proporsional dengan respon (hiperalgesia), muncul dan bertahan minimal 3 bulan setelah ruam kulit akibat HZ.^{10,8}

Pasien dengan NPH seringkali mengalami penurunan kualitas hidup dan mengganggu aktivitas sehari-hari dan berdampak pada aspek fisik, psikologis, dan sosial dari pasien.⁸

Hingga saat ini, tidak terdapat tatalaksana untuk pencegahan NPH secara komplit namun beberapa terapi dapat memperpendek durasi atau mengurangi keparahan gejala.¹¹

Pencegahan NPH dapat dilakukan dengan memberikan vaksin, terapi anti virus, anestesi lokal, dan steroid. Peran vaksin primer varisela yang diberikan saat anak-anak berfungsi untuk mencegah atau menurunkan periode insidensi varisela, reaktivasi, dan NPH. Menurut Oxman *et al.* pemberian vaksin varisela menurunkan insidensi terjadinya HZ dan NPH sebanyak 51,3% dan 66,5%.¹²

Obat antiviral memiliki peran yang masih kontroversi terhadap pencegahan NPH. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa obat antiviral dapat melambatkan produksi virus dan menurunkan *viral load* pada akar ganglia dorsalis. Hal ini menurunkan durasi pelepasan virus baru, reduksi keparahan dan durasi nyeri akut, dan menurunkan resiko dari NPH.^{13,14}

Terdapat penelitian yang menggunakan injeksi anestesi lokal dan steroid secara epidural saat fase akut HZ. Pada penelitian ini, terdapat penurunan nyeri secara moderat dalam bulan pertama setelah penyuntikan, namun efek tidak berlangsung lama dan tidak berefek setelah 6 bulan keatas.¹⁵ Data tentang efikasi pencegahan NPH masih sedikit, dikarenakan injeksi steroid dan anestesi lokal secara epidural merupakan prosedur yang invasif dan tidak direkomendasikan.¹⁴

Tatalaksana pencegahan NPH belum dapat dibuktikan sepenuhnya sampai saat ini namun mengurangi keluhan nyeri lebih awal pada pasien sangat diharapkan untuk meningkatkan kualitas hidup. Pendapat tentang terapi NPH lebih awal hasilnya akan menjadi lebih baik dibandingkan terlambat masih dipertanyakan.⁶

Kasus

Pasien datang ke Poli Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek (RSUDAM) pada tanggal 12 Agustus 2019 dengan keluhan lepuh bergerombol pada dahi dan kelopak mata sebelah kanan disertai nyeri hebat sejak 4 hari sebelum masuk Rumah Sakit (SMRS). Pasien juga mengeluh kelopak mata sebelah kanan bengkak dan tidak bisa dibuka.

Berdasarkan anamnesis didapatkan bahwa sejak 1 minggu SMRS, pasien mengeluh badannya terasa lemas dan pegal. Pasien juga mengeluh pada dahinya terasa sakit seperti ditusuk-tusuk dan terbakar. Namun, pasien tidak mengeluh adanya demam. Pada 4 hari SMRS, dahi sebelah kanan muncul bercak-bercak kemerahan bergerombol yang disertai peninggian berukuran seperti biji jagung dengan jumlah yang lebih dari satu. Bercak-bercak tersebut disertai dengan rasa nyeri. Kemudian, sehari setelahnya bercak-bercak tersebut berubah menjadi lepuh-lepuh bergerombol berisi cairan bening. Ukuran lepuh-lepuh makin lama makin membesar dan bergabung. Kelopak mata pasien juga menjadi bengkak dan sulit dibuka. Lepuh bergerombol tersebut hanya menyebar di daerah dahi dan kelopak mata sebelah kanan.

Sejak 1 hari SMRS, keluhan nyeri memberat. Pasien mengatakan bahwa nyeri yang dirasakan sangat hebat dan sangat mengganggu sehingga membuatnya sulit tidur. Nyeri dirasakan terus menerus. Pasien mengatakan bahwa ia tidak merasakan gatal pada daerah dahi atau kelopak matanya. Pasien tidak merasakan adanya keluhan pada telinga. Pasien mengatakan pernah menderita sakit cacar saat kecil. Pasien menyangkal pernah terpapar cairan serangga sebelumnya. Pasien juga mengatakan tidak pernah memakai krim atau obat oles di wajahnya. Keluhan tersebut belum diobati. Pasien mengatakan

bahwa memiliki riwayat penyakit asma sejak 30 tahun lalu dan gagal jantung sejak 5 tahun lalu.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran *compos mentis*, status gizi baik. Tanda-tanda vital pasien, tekanan darah 130/70 mmHg, nadi 98x/menit, laju pernafasan 18x/menit, dan suhu 37,0°C. Status dermatologis di regio orbitalis dan frontalis dextra setinggi nervus trigeminalis divisi oftalmika ditemukan pustul dengan dasar eritem, batas tegas, multipel, reguler, lentikuler, konfluens, zosteriformis, *Hutchinson's sign* (-). Status oftalmologi ditemukan edem palpebra orbitalis dextra.

Pada kasus ini tidak dilakukan pemeriksaan penunjang berupa *Tzank test*.



Gambar 1. Pasien dengan Herpes Zoster Oftalmikus

Pada kasus ini ditegaskan diagnosis kerja yaitu herpes zoster oftalmika dekstra. Penatalaksanaan yang diberikan yaitu pengobatan sistemik dan topikal yaitu Asiklovir 5x800 mg selama 7 hari, Neurotropik 3x1 tablet selama 7 hari, dan Gabapentin 2x300 mg selama 7 hari, kompres terbuka NaCl 0,9% 2 kali sehari selama 30 menit dengan kassa steril.

Pasien dilakukan *follow up* 5 bulan kemudian. Pasien mengatakan bahwa pada kulit yang dahulu mengalami lepuh, saat ini mengeluh nyeri saat disentuh. Keluhan nyeri muncul sesaat setelah disentuh dan menghilang jika tidak terkena sentuhan. Nyeri dirasakan seperti ditusuk-tusuk yang timbul jika bagian kulit terkena sentuhan seperti saat sedang menyisir atau memakai kerudung. Pasien mengatakan bahwa keluhan nyeri yang dirasakan saat ini tidak lebih ringan

dibandingkan saat masih terdapat lepuh pada wajahnya. Pasien saat ini masih dapat beraktivitas seperti biasa, hanya sedikit terganggu jika keluhan nyeri sedang muncul.

Pembahasan

Terapi pada HZ yaitu obat antiviral, topikal, anti inflamatorik, dan analgesik.¹ Pemberian antiviral pada herpes zoster dapat berupa Asiklovir, Valasiklovir, dan Famsiklovir. Dosis yang diberikan adalah Asiklovir 5x800 mg, Valasiklovir 3x1 g, Famsiklovir 3x500 mg selama 7 hari. Pada herpes zoster oftalmikus, antiviral yang signifikan mencegah resiko komplikasi pada mata yaitu Asiklovir 5x800 mg selama 7 sampai 10 hari.¹⁶

Nutrisi mikronutrien yang kurang diduga menjadi faktor resiko dari HZ terutama pada usia tua dikarenakan sel imun bergantung dengan mikronutrien dalam mempertahankan integritas fungsional. Beberapa mikronutrien dapat melawan *immunosenescence* dengan menghambat pembentukan radikal bebas, mengatur produksi sitokin, dan memicu maturasi dan proliferasi limfosit secara berkelanjutan.¹⁷ Sehingga, suplementasi nutrisi dapat secara efektif mengurangi nyeri herpetik.¹⁸



Gambar 2. *Follow Up* pada 5 Bulan Kemudian

Penggunaan kompres terbuka NaCl 0,9% menggunakan kassa steril yang dibalutkan dan

didiamkan pada ruam selama 30 menit sebanyak 2 kali sehari membantu membersihkan kulit sehingga mikroorganisme tidak dapat tumbuh dan mulai terjadi proses epitelisasi. Pengobatan ini juga berguna untuk menghilangkan gejala, misalnya rasa gatal, rasa terbakar, dan parestesi.¹⁹

Meskipun, herpes zoster merupakan penyakit *self limiting disease* dan mengalami resolusi yang sempurna, terapi diindikasikan untuk mengurangi gejala nyeri, membatasi penyebaran virus dan durasi lesi kulit serta mencegah komplikasi.²⁰

Komplikasi yang dapat terjadi pada herpes zoster meliputi komplikasi pada kutaneus, viseral, dan neurologis. Pada jaringan kutan, komplikasi yang sering terjadi adalah jaringan parut, superinfeksi bakteri, dan gangrenosum zoster. Komplikasi viseral yang sering terjadi yaitu pneumonitis, hepatitis, dan esofagitis. Sedangkan komplikasi neurologis antara lain neuralgia paska herpetika, meningoensefalitis dan myelitis transversus.¹ Pasien dengan HZO seringkali mengalami komplikasi pada mata seperti keratitis, uveitis/iritis, konjungtivitis, dan skleritis/episkleritis.¹⁶

Terapi untuk NPH seringkali sulit namun dapat membaik secara spontan meskipun seringkali membutuhkan waktu beberapa bulan. Pemberian terapi pada NPH beragam seperti medikasi oral dan topikal, injeksi epidural anestesi lokal dan glukokortikoid, akupunktur, injeksi triamsinolon subkutan, stimulasi elektrik saraf transepidermal, dan stimulator medula spinalis. Berdasarkan penelitian obat yang dapat meredakan nyeri pada pasien NPH yaitu gabapentin, pregabalin, antidepresan trisiklik, analgesik opioid, tramadol, *patch* lidokain 5%, dan *patch* kapsain konsentrasi tinggi.¹

Gabapentin adalah obat golongan antidepresan trisiklik yang merupakan analog *Gamma-Aminobutyric-Acid* (GABA) dan bertujuan untuk mengatasi nyeri neuropatik. Mekanisme aksi dari obat ini masih belum diketahui namun terapi Gabapentin dapat menurunkan neurotransmisi dengan cara interaksi dengan subunit $\alpha 2\delta$ kanal Ca^{2+} *voltage-dependent*. Obat ini tidak terikat pada protein plasma dan diekskresi tidak diubah

melalui ginjal sehingga meminimalkan kemungkinan interaksi obat. Efek pada sistem saraf pusat ringan terjadi pada Gabapentin.^{21,22,23}

Menurut penelitian dari Lapolla dkk., partisipan mendapat terapi Gabapentin dimulai dengan dosis 300 mg/hari dan tiap minggu selama 4 minggu dinaikkan secara bertahap. Peneliti mendapatkan hasil bahwa penggunaan Gabapentin pada fase akut dapat mengurangi rasa nyeri dan mencegah neuralgia paska herpetika (NPH).²⁴ Terapi Gabapentin diduga dapat mencegah NPH disebabkan aksi antihipersensitivitas pada kolumna posterior medula spinalis dengan cara menstimulasi inhibisi dari turunan *noradrenaline-mediated*.²⁵

Terdapat beberapa penelitian yang tidak menemukan bukti bahwa Gabapentin dapat mencegah NPH.^{26,27} Menurut penelitian dari Bulilete dkk., di 17 pusat kesehatan di Spanyol memberikan Gabapentin serta plasebo pada pasien berusia lebih dari 50 tahun yang mengalami HZ fase akut serta nyeri moderat hingga parah. Terapi Gabapentin diberikan selama 5 minggu dan pasien dilakukan *follow up* akhir pada minggu ke-12. Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa Gabapentin tidak mencegah NPH.²⁸

Berdasarkan penelitian dari Berry dan Petersen, Gabapentin dapat mengurangi intensitas nyeri sekitar 66% pada saat nyeri akut. Alodinia yang terjadi menjadi lebih sempit areanya dan intensitas keparahannya mengalami penurunan.²⁹

Pada pasien ini, penatalaksanaan yang diberikan berupa pengobatan sistemik dan topikal yaitu Asiklovir 5x800 mg selama 7 hari, Neurotropik 3x1 tablet selama 7 hari, kompres terbuka NaCl 0,9% 2 kali sehari selama 30 menit dengan kassa steril, dan Gabapentin 2x300 mg selama 7 hari. Pada pasien ini, terapi antiviral yang diberikan telah tepat. Pemberian neurotropik sebanyak 3 kali sehari telah sesuai dengan indikasi.

Pada *follow up* 5 bulan kemudian, pasien mengatakan bahwa pada kulit yang dahulu mengalami lepuh, saat ini mengeluh nyeri saat disentuh. Keluhan nyeri muncul sesaat setelah disentuh dan menghilang jika tidak terkena sentuhan. Pasien masih dapat beraktivitas seperti biasa. Saat ini pasien mengalami NPH.

Keluhan yang muncul masuk dalam salah satu kategori nyeri pada NPH yaitu nyeri saat disentuh dan menghilang jika tidak dirangsang. Nyeri telah dirasakan selama 5 bulan.^{10,8}

Pasien berusia 73 tahun dan saat fase akut pasien mengalami nyeri yang hebat. Hal tersebut merupakan faktor resiko dari terjadinya NPH. Selain itu, keterlibatan oftalmika juga menjadi salah satu faktor resiko.⁶ NPH seringkali menurunkan kualitas hidup dan mengganggu aktivitas sehari-hari serta berdampak pada aspek fisik, psikologis, dan sosial dari pasien.⁸ Namun pada pasien ini masih bisa beraktivitas seperti biasa.

Terapi yang diberikan mengurangi keluhan nyeri tidak dapat mencegah NPH pada pasien. Hal ini mungkin berkaitan dengan dosis atau durasi pemberian yang kurang adekuat.

Simpulan

Pasien pada kasus ini di diagnosis dengan Herpes Zoster Oftalmikus (HZO) berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Penatalaksanaan diberikan Asiklovir 5x800 mg 7 hari, Gabapentin 2x300 mg 7 hari, Neurotropik 3x1 tablet 7 hari, dan kompres terbuka NaCl 0,9%. Hasilnya HZO membaik tetapi NPH setelah 5 bulan ruam sembuh. Terapi Gabapentin tidak dapat mencegah NPH pada pasien ini tetapi dapat mengurangi rasa nyeri.

Daftar Pustaka

1. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Morgolis DJ, McMichael AJ, et al. *Flitzpatrick dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGrawHill. 2019. hlm 3035-64
2. Puja B, Deepak B, Sheeba A. Herpes – zoster: an update. *Int J Med Res Health Sci*. 2013;2(4):960-966. DOI:10.5958/j.2319-5886.2.4.154.
3. Wittek M. Advances in the diagnostics of Varizella Zoster Virus and Importance of Vaccination. *J Lab Med*. 2008;32(4). doi 10.1515/JLM.2008.041et.
4. Kartogwino S. 2011. 10 besar kelompok penyakit kulit. Palembang: Penerbitan Universitas Sriwijaya.
5. Maiya A dan Shenoy S. A clinical study of herpes zoster ophthalmicus. *IOSR-JDMS*. 2013; 12(6):9-13.
6. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc*. 2016 Sep 21;9:447-454. doi: 10.2147/JMDH.S106340. PMID: 27703368; PMCID: PMC5036669.
7. Gharibo C, Kim C. Neuropathic pain of postherpetic neuralgia. *Pain Med News*. 2011;9:84–92.
8. Tontodonati M, Ursini T, Polilli E, Vadini F, Di Masi F, Volpone D, Parruti G. *Int J Gen Med*. 2012; 5():861-71.
9. Babamahmoodi F, Alikhani A, Ahangarkani A, Delavarian L, Barani H, Babamahmoodi A. Clinical manifestations of herpes zoster, its comorbidities, and its complications in north of Iran from 2007 to 2013. *Neurol Res Int*. 2015. doi.org/10.1155/2015/896098.
10. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc*. 2016 Sep 21;9:447-454. doi: 10.2147/JMDH.S106340. PMID: 27703368; PMCID: PMC5036669.
11. Mounsey A, Matthew L, Slawson D, *Am Fam Physician*. 2005 Sep 15;72(6):1075-1080.
12. Oxman, M.N., et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *The New England Journal of Medicine*. 2005. 352:2271-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051016>.
13. Ankit, S., Zeng, T.X., Chen, Y.X., Gupta, H.N., Shah, K. and Wang, X.W. The Current Treatment and Prevention of Post Herpetic Neuralgia. *Yangtze Medicine*, 2, 28-38. <https://doi.org/10.4236/ym.2018.21003>.
14. Baron R dan Wassner G. Prevention and treatment of postherpetic neuralgia. *Lancet*. 2006. 367(9506)186-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68010-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68010-0).
15. Van Wijck AJM, Opstelten W, Moons KGM, van Essen GA, Kalkman CJ, Verheij TJM. The PINE study: a randomised controlled trial of epidural steroids and local

- anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia. *Lancet* 2006; 367: 219–24.
16. Catron T and Hern G. Case report: herpes zoster ophthalmicus. *WestJEM*. 2008;9:174-6.
 17. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Micronutrient intake and the risk of herpes zoster: a case–control study. *Int J Epid*. 2006;35:307–314. doi:10.1093/ije/dyi270.
 18. Chen JY, Chang CY, Lin YS, Hu ML. Nutritional factors in herpes zoster, postherpetic neuralgia, and zoster vaccination. *Population Health Management*. 2012;15(6):391-7. DOI: 10.1089/pop.2012.1563.
 19. Djuanda A. 2011. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi 6. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
 20. Chandrakala C, Tharini GK. A clinical study on 100 cases of herpes zoster in a tertiary care hospital. *Int J Sci Study*. 2017;5(9):138-43.
 21. Singh S, Madhwar S, Singh JP. Comparative study of gabapentin in combination with valacyclovir and valacyclovir alone in herpes zoster. *IJSS*. 2016;3(1):37-40.
 22. Lee EG, Lee HJ, Hyun DJ, Min K, Kim DH, & Yoon MS. Efficacy of low dose gabapentin in acute herpes zoster for preventing postherpetic neuralgia: a prospective controlled study. *dermatologic therapy*. 2016. 29(3):184-90. doi:10.1111/dth.12331.
 23. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, dan Fischer BD. 1997. *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincott Raven Publisher.
 24. Lapolla W, Digiorgio C, Haitz K, et al. Incidence of postherpetic neuralgia after combination treatment with gabapentin and valacyclovir in patients with acute herpes zoster: open-label study. *Arch Dermatol*. 2011. 147:901–7.
 25. Rullán M, Bulilete O, Leiva A, et al. Efficacy of gabapentin for prevention of postherpetic neuralgia: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials* 18, 24:2017. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1729-y>.
 26. Bulilete O, Leiva A, Rullan M, Roca A, Llobera J. Efficacy of gabapentin for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster: A double blind, randomized controlled trial. *PLoS ONE* 14(6): e0217335.
 27. Eo GL, Hee JL, Dong JH, Kyunghoon M, Dong HK, Moon SY. Efficacy of low dose gabapentin in acute herpes zoster for preventing postherpetic neuralgia: a prospective controlled study. *Dermatol Ther*. 2016;29(3).184-90.
 28. Bulilete O, Leiva A, Rulla'n M, Roca A, Llobera J, on behalf of PHN Group. Efficacy of gabapentin for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster: A double blind, randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2019. 14(6): e0217335. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217335>.
 29. Berry JD dan Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurol*. 2005;65:444–7.