

Herpes Simplex Virus Tipe 1: Prevalensi, Infeksi dan Penemuan Obat Baru

Marina Ika Irianti^{1*}, Wahyu Fitriana¹, Ayun Erwina Arifianti¹, Ratika Rahmasari^{1*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Kampus Depok, Jawa Barat 16424

* penulis berkontribusi sama

Korespondensi: Ratika rahmasari (ratika.rahmasari@farmasi.ui.ac.id)

ABSTRAK

Herpes Simplex Virus Tipe 1 (HSV-1) merupakan salah satu virus herpes yang dapat menyebabkan infeksi seumur hidup pada manusia. Struktur dan kandungan protein pada herpes simplex virus, serta penggunaan berulang obat anti-HSV merupakan faktor yang terlibat dalam kemunculan resistensi. Produk bahan alam yang bervariasi dapat menjadi sumber potensial dalam penemuan obat baru. Pencarian obat baru sebagai alternatif dari obat anti-herpes yang sudah ada, terutama dari produk bahan alam, merupakan hal penting yang harus dilakukan.

Kata kunci: HSV-1, prevalensi, infeksi, penemuan obat

Herpes Simplex Virus Type 1: Prevalence, Infection and Discovery of New Drugs

ABSTRACT

Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) is one of the herpes virus family which cause lifelong disease in human. Herpes simplex virus structure, complex replication and prolong use of anti-herpes simplex virus resulted in the emergence of herpes simplex virus type 1 resistance. The natural product provides variety and an abundant amount of bioactive compounds, which can potentially work as new antiviral lead compounds. The emergence of drug resistance pressure for new drug discovery from which the natural product can be used as the sources.

Keywords: HSV-1, prevalence, infection, drug discovery

PENDAHULUAN

Virus Herpes merupakan kelompok DNA virus yang menyebabkan infeksi dan penyakit seumur hidup pada hewan maupun manusia (Salameh *et al.*, 2012). Nama herpes berasal dari bahasa Yunani, *herpein*, yang berarti lesi kulit. Nama ini merefleksikan karakteristik dari gejala penyakit yang disebabkan. Saat ini, terdapat lebih dari 70 tipe herpes virus yang sudah ditemukan, dimana 30 diantaranya susunan DNA nya sudah diketahui sekuennya (McGeoch *et al.*, 2006; Salameh *et al.*, 2012). Berdasarkan tempat terjadinya infeksi laten, herpes virus dikelompokkan menjadi 3 subfamili, seperti yang tercantum pada Tabel 1. Dari semua herpes virus yang sudah diidentifikasi, 8 tipe diantaranya merupakan virus yang bersifat patogen terhadap manusia, yaitu herpes simplex virus tipe 1 (HSV-1), herpes simplex virus tipe 2 (HSV-2), varicella-zoster virus (VZV), Epstein barr virus (EBV), Human cytomegalovirus (HCMV), Human herpes virus 6 (HHV-6), Human herpes virus 7 (HHV-7), Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (KSHV).

Virus Herpes penyebab penyakit pada manusia, yang paling sering dipelajari adalah Herpes simplex virus (HSV). Herpes simplex virus ini termasuk ke dalam subfamili Alpha

Herpesvirinae, yang kemudian terbagi lagi menjadi dua kelompok besar yaitu HSV-1 dan HSV-2. Pembagian kedua kelompok ini salah satunya adalah karena adanya perbedaan area infeksi. HSV-1 lebih umum menginfeksi *oral-facial*, sedangkan HSV-2 biasanya menginfeksi area genital. Meskipun terdapat 2 tipe, penelitian menunjukkan bahwa mayoritas orang yang terinfeksi HSV adalah lebih banyak terinfeksi oleh HSV-1 (Bernstein *et al.*, 2012). Oleh karena itu, pada review ini akan dibahas mengenai HSV-1.

Tabel 1. Pengelompokan Herpes virus yang didasarkan pada masa *latency*

Subfamily	Herpes virus	Target	Lokasi laten	Transmisi
<i>Alpha herpesvirinae</i>	Herpes simplex-1 (HSV-1)	Mucosa pharyngeal	Neuron	kontak langsung
	Herpes simplex-2 (HSV-2)	Mucosa pharyngeal	Neuron	kontak langsung, hubungan seksual

	Varicella zoster virus (VZV)	Mucosa epithelia	Neuron	Kontak langsung, rute pernapasan
<i>Beta herpesvirinae</i>	Human cytomegalovirus (HCMV)	Epithelia, monocytes, lymphocytes	Monocytes, lymphocytes	kontak langsung, darah, persalinan
	Human herpes virus-7 (HHV-7)	T lymphocytes and others	T lymphocytes and others	Tidak diketahui
<i>Gamma herpesvirinae</i>	Epstein-Barr virus (EBV)	B lymphocytes epithelia	B lymphocytes	Saliva
	Kaposi's sarcoma associated (KSHV)	Endothelial cells	tidak diketahui	Pertukaran cairan tubuh

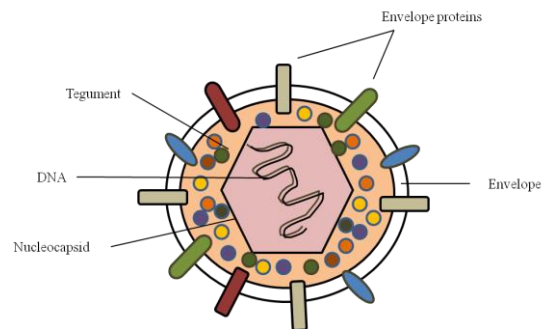
1. Epidemiologi dan gejala infeksi HSV tipe 1

Transmisi HSV-1 terjadi lebih mudah dibandingkan HSV-2. Hal ini dikarenakan HSV-1 dapat ditularkan melalui lesi kulit yang umum terlihat, dibandingkan dengan HSV-2 yang biasanya ditularkan melalui kontak genital (Bernstein et al., 2012; Salameh et al., 2012). Penelitian menunjukkan bahwa infeksi HSV-1 dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu, status sosial-ekonomi, area geografi, dan usia. Pada daerah dengan kondisi sosial-ekonomi yang rendah, ditemukan bahwa infeksi terjadi sejak usia balita, dimana sekitar satu per lima anak sudah terdeteksi memiliki antibodi terhadap HSV-1 (Bernstein et al., 2012). Infeksi HSV-1 pada usia remaja meningkat menjadi 70-80%. Pada negara berkembang, frekuensi infeksi HSV-1, diperoleh lebih banyak pada usia dewasa (Sukik et al., 2019). Berdasarkan penelitian oleh US National Health dan Nutrition, diketahui bahwa hanya 18% anak balita di US yang terinfeksi oleh HSV-1, sedangkan di Afrika balita yang terinfeksi sebesar 35%. Prevalensi infeksi HSV-1 juga dipengaruhi oleh jenis kelamin, dimana infeksi lebih banyak terjadi pada perempuan (Whitley et al., 1998; Durukan et al., 2019).

Infeksi HSV-1 menyebabkan gejala yang khas, yaitu munculnya lesi pada area yang terinfeksi. Biasanya lesi ini muncul pada area mulut atau tenggorokan dan menyebabkan faringitis, tonsillitis dan gingivostomatitis. Infeksi juga dapat terjadi pada area mata yang dapat menyebabkan *stromal keratitis*, *blepharitis* dan *retinitis*. Pada pasien dengan kondisi *immunocompromised* seperti pasien kanker, HIV, penerima transplantasi organ, infeksi oleh HSV-1 dapat berakibat fatal, yaitu dapat menyebabkan kanker, encephalitis, hepatitis, kerusakan pada lobus temporal, dan esophagitis. Keberhasilan dari infeksi HSV-1 adalah kemampuannya untuk menjadi laten setelah infeksi pertama. Dimana DNA HSV-1 akan dorman di area trigeminal. DNA yang dorman ini akan dapat direaktivasi kembali dan menyebabkan infeksi berulang (Lehman et al., 1999). Kemampuan ini menyebabkan infeksi seumur hidup oleh

HSV-1 dan dapat menyebabkan masalah sosial. Sebagai informasi, sampai saat ini belum ditemukan vaksin untuk mencegah penularan HSV.

2. Struktur HSV-1



Gambar 1. Struktur HSV-1. Gen HSV terletak di inti kapsid yang dikelilingi oleh tegumen dan dilindungi oleh selubung (*envelope*).

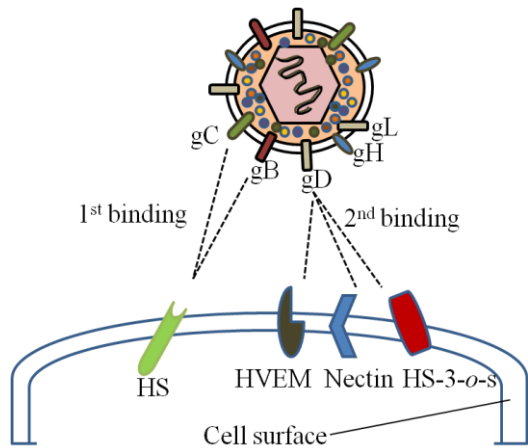
Pada kondisi infeksius, struktur HSV-1 tersusun dari 4 komponen penting yaitu, inti, kapsid, tegumen dan *envelope* (Gambar 1). Pada inti terdapat *single molekul linear double stranded* (ds) DNA. Inti ini dikelilingi oleh *nucleocapsid* yang tersusun atas 162 kapsomer dan berdiameter 100 nm. Antara *nucleocapsid* dan *envelope* terdapat area yang amorf, asimetris yang dikenal dengan nama tegumen. Area ini mengandung enzim penting yang berfungsi dalam proses replikasi dan mengambil alih komponen sel inang (Singh et al., 2005).

Genom HSV-1 memiliki susunan yang kompleks, dimana gennya secara umum tersusun atas 153 kb pasang linear duplek dengan 75 *open reading frame* (ORF). Area ORF ini memiliki dua area khas yaitu; 1. *Unique long* (UL) yang mengode enzim replikasi DNA (β protein) dan kapsid (γ protein). Area ini tersusun dari 82% total gen; 2. *Unique short* (US) yang mengode 12 ORFs, yaitu glikoprotein penting untuk mendeteksi inang dan merespon sistem imun inang. Area ini tersusun dari 18% total gen dan dipisahkan oleh area berulang *a*, *b*, dan *c* (Lehman & Boehmer, 1999; Singh et al., 2005).

3. Replikasi dan Infeksi HSV-1

Diketahui bahwa HSV dapat menginisiasi infeksi secara litik dan laten. Infeksi litik menyebabkan kematian sel karena pelepasan virus yang menyebabkan lesi atau lubang. Dalam kultur sel, infeksi HSV-1 ditandai dengan adanya plak yang disebabkan kematian sel (Singh et al., 2012). Infeksi laten adalah kemampuan dari HSV-1 untuk menetap di sistem saraf dan bertahan dari sistem imun dengan cara membuat genom sirkular yang dapat diaktifkan kembali sehingga menyebabkan episode berulang dari pelepasan virus pada kulit. Rekuren infeksi HSV-1 ditunjang juga oleh kemampuan untuk menghindari sistem kekebalan tubuh, yaitu dengan adanya ekspresi *host shutoff protein* (*vhs*), penghambatan presentasi antigen pada sel yang terinfeksi, pengikatan dengan kaskade komplemen C3b untuk menghambat pembentukan *membrane attack complex*. Dalam infeksi HSV-1, metode masuknya HSV-1 ke dalam sel dan penyebaran sel ke sel, merupakan salah satu

faktor selain penghindaran sistem imun, dalam menentukan keberhasilan infeksi. Faktor penentu utama dalam proses masuknya HSV-1 digambarkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Proses masuknya sel herpes simplex virus secara fusi. Glikoprotein virus akan berikatan dengan reseptor di permukaan sel (HS) dan memicu ikatan gD dengan reseptor (HVEM, Nectin, HS-3-o-S). Ikatan ini akan menginduksi fusi *envelope-membrane* dengan melibatkan aksi gD dan gH-gL heterodimer.

HSV-1 tidak hanya dapat bersifat laten, namun juga mampu menyebabkan infeksi litik yang menyebabkan kematian sel dan lesi pada area yang terinfeksi. Infeksi litik ini berfungsi untuk replikasi virus. Pada kultur sel, infeksi ini ditandai oleh adanya plaque akibat kematian sel (Singh et al., 2005).

Kemampuan HSV-1 untuk menjadi laten pada sistem saraf dan terhindar dari sistem imun adalah karena evolusi virus tersebut yaitu kemampuannya untuk membentuk DNA sirkular. Selain itu kemampuannya untuk menetralkan virus *host protein*, menghambat *virus antigen presentation*, berikatan dengan faktor C3b komplemen sehingga menghambat reaksi penghancuran membran sel yang terinfeksi, dan kemampuannya untuk menginfeksi langsung dari sel ke sel. (Tal-Singer et al., 1991; Dingwell et al., 1994; Taylor et al., 2002; Ibanez et al., 2018).

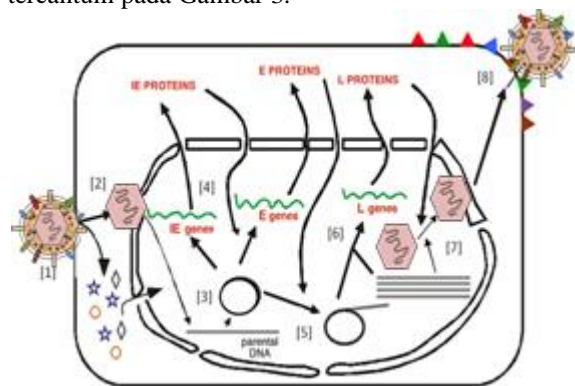
Infeksi awal dari HSV-1 diawali dengan pengikatan HSV glikoprotein gB dan gC dengan reseptor permukaan sel, Heparan sulfat (HS), salah satu rantai glikosaminoglikan (GAG). Pengikatan gB dan gC memicu masuknya sel melalui fusi dengan bantuan glikoprotein virus lain, gD, untuk terlibat dengan reseptor di permukaan sel. Terdapat tiga kelas reseptor yang berperan dalam masuknya virus ke dalam sel, yaitu *Herpes Virus Entry Mediator* (HVEM) yang merupakan anggota keluarga reseptor TNF, nectin-1 dan nectin-2 yang merupakan anggota famili immunoglobulin dan situs spesifik di HS yang dihasilkan oleh 3-O tertentu -sulfotransferases (HS 3-OS). Afinitas dari glikoprotein virus terhadap nectin-2 berbeda pada kedua jenis HSV, dimana HSV-1 terlihat tidak aktif pada reseptor nectin-2. Setelah gD berikatan dengan reseptor di permukaan sel, fusi *envelope-membrane* terjadi oleh aksi gB dan heterodimer gH-gL (Spear, 2004; Salameh et al., 2012; Agelidis & Shukla 2015). Jalur lain masuknya HSV ke dalam sel adalah melalui endositosis. Informasi terkait peranan reseptor dalam jalur ini masih sangat terbatas, tetapi dimungkinkan bahwa proses

masuknya HSV ke dalam sel mirip dengan fagositosis (Spear, 2004).

Pada saat fusi HSV dengan membran sel, selubung (*envelope*) HSV dan tegumen HSV dikeluarkan dari kapsid. Hanya sedikit tegumen yang masih berikatan dengan kapsid termasuk protein VP1/2 dan UL 37. Protein VP1/2 kemudian berikatan dengan beberapa filamen di sisi luar nukleus, yang disebut Nup 358, menyebabkan kapsid HSV terjerembab dalam Kompleks Pori Nuklir (NPC). Kemudian adanya protease akan memecah ikatan ini, serta menginduksi perubahan dan pelepasan genom DNA HSV ke dalam nukleus (Clement et al., 2006).

Sesaat setelah genom masuk ke dalam nukleus sekitar 30 menit setelah infeksi, tegumen virus dan DNA oktamer seluler mengikat protein yang disebut Oct-1. Ikatan ini menginduksi sintesis *immediate early genes* atau gen α , set pertama gen HSV-1 yang diekspresikan. Produk gen α terdiri dari lima protein: ICP0, ICP4, ICP22, ICP27, dan ICP47, yang berfungsi sebagai transaktivator dari *early genes* atau gen β dan dapat dideteksi pada awal 2 jam setelah infeksi (h.p.i).

Produk gen β yang dapat dideteksi pada 3 hingga 15 jam setelah infeksi, penting dalam replikasi genom virus termasuk: DNA polimerase, *Single-Strand DNA-binding Protein* (SSB) atau *Infected Cell Polypeptide 8* (ICP8), DNA *helicase-primase*, *origin-binding protein* (VL9 protein), dan enzim yang terlibat dalam metabolisme nukleotida. Tepat setelah kemunculan produk gen β , sintesis DNA virus dimulai. Replikasi genom HSV diawali dengan mekanisme theta dan beralih ke mode lingkaran bergulir untuk menghasilkan concatemer *head to tail* yang panjang dan diselesaikan menjadi *unit-length* genom, kemudian dikemas ke dalam kapsid yang telah dirakit sebelumnya. Ekspresi dari gen α dan β berakhir dengan munculnya γ atau protein akhir yang merupakan protein struktural dari HSV dan akan mengemas genom HSV ke dalam kapsid yang telah dirakit sebelumnya (Link & Schaffer, 2007; Copeland et al., 2008; Ibanez et al., 2018). Secara singkat, proses replikasi HSV-1 tercantum pada Gambar 3.

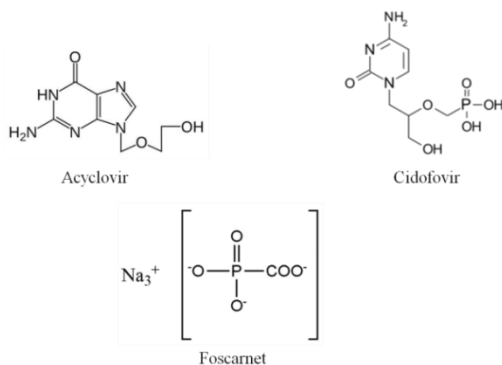


Gambar 3. Siklus replikasi HSV-1 pada sel. Glikoprotein HSV-1 berikatan dengan reseptor seluler diikuti dengan fusi [1]. Protein tegumen dilepaskan [2]. Genom memasuki nukleus sekitar 0,5 jam setelah infeksi [3]. Ekspresi protein dapat dideteksi mulai dari 2 jam hingga 15 jam sesudah infeksi. Gen *intermediate early* (IE) diekspresikan dan menginisiasi ekspresi dari *g early genes* (E) [4]. Sesaat setelah sintesis DNA dimulai [5]. Translasi dan transkripsi dari *late genes* [6] akan menginduksi pengemasan dan enkapsidasi dari DNA virus [7]. Progeni dari virion keluar dari nukleus dan

terbentuk *envelope* pada tahapan *budding* [8]. Dimodifikasi dari Zhao et al., 2008.

4. Terapi Herpes dan kebutuhan untuk penemuan obat baru

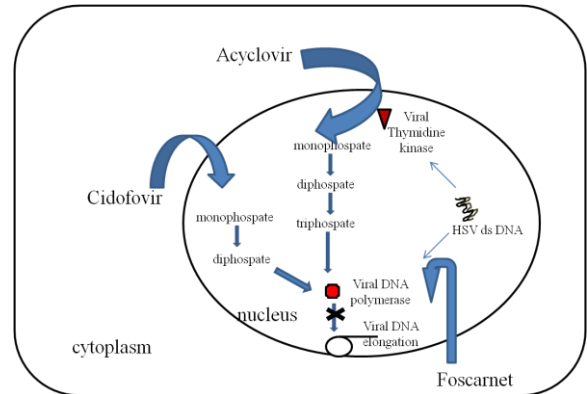
Sebagai informasi, meskipun dilakukan penelitian untuk membuat vaksin HSV, namun sampai saat ini belum terdapat vaksin untuk mencegah infeksi HSV. Hal ini dikarenakan kompleksnya siklus hidup HSV diantaranya adalah kemampuan untuk berada pada kondisi dorman (Tiffany et al., 2014; Cohen, 2017). Sebagai terapi, terdapat obat yang dapat menekan replikasi HSV yaitu Acyclovir (ACV). ACV merupakan terapi utama untuk penanganan herpes disamping *prodrug* lainnya (famciclovir, penciclovir, and valacyclovir) (Ellion, 1993; Bustos & Gomez, 1999; Cheng et al., 2009). ACV merupakan nukleosida analogue guanosine yang bekerja sebagai penghambat selektif *DNA polymerase* virus dan memutuskan pemanjangan rantai DNA. ACV merupakan *prodrug* yang harus difosforilasi sebanyak tiga kali. Fosforilasi pertama kali terjadi oleh enzim *thymidine kinase* virus, fosforilasi kedua dan ketiga dilanjutkan oleh *thymidine kinase* dalam sel. Karena pada proses fosforilasi pertama memerlukan enzim *thymidine kinase* dari virus, maka ACV selektif terhadap sel yang terinfeksi (Ellion, 1993). Struktur ACV dan turunannya ditampilkan pada Gambar 4.



Gambar 4. Struktur kimia dari obat HSV tipe 1.

Telah dilaporkan bahwa terapi berulang dengan obat-obatan anti HSV menyebabkan munculnya efek samping dan juga HSV yang resisten terhadap obat anti-HSV (Bacon et al., 2003; Morfin & Thouvenot, 2003; Sangdara & Bhattachakosol, 2008). Resistensi pada ACV dan nukleosida analog lainnya dapat terjadi dikarenakan mutasi pada *viral thymidine kinase* maupun *DNA polymerase*. Saat ini, kemunculan resistensi ini masih diatasi dengan pemberian foscarnet atau cidofovir, namun obat ini tidak se selektif seperti ACV. Mekanisme kerja acyclovir, foscarnet dan sidofovir digambarkan pada Gambar 5.

Cara lain untuk mencegah penggunaan berulang obat-obatan adalah dengan meningkatkan imunitas pasien, yang jika dimungkinkan menurunkan penggunaan obat-obatan immunosupresif (Collins & Oliver, 1986; Sangdara & Bhattachakosol, 2008). Namun bagaimanapun, kondisi ini memicu kebutuhan akan adanya alternatif obat dengan mekanisme yang berbeda dengan yang telah tersedia dan efektif terhadap virus yang resisten (Zhong et al., 2013; Li et al., 2019).



Gambar 5. Mekanisme kerja dari obat-obatan HSV.

5. Potensi bahan alam dalam penemuan obat baru anti HSV-1

Bahan alam adalah produk kimia atau senyawa yang dihasilkan oleh organisme hidup termasuk tanaman, hewan dan mikroorganisme yang biasanya memiliki efek farmakologi ataupun aktivitas biologi. Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa banyak molekul kecil seperti fenol, polifenol, terpen, flavonoid dan gula yang terkandung pada bahan alam menunjukkan aktivitas antivirus (Cheng et al., 2009; Bouhlal et al., 2011; Liu et al., 2011; Zhong et al., 2013; Li et al., 2019). Beberapa aktivitas dari bahan alam terhadap HSV-1 tercantum dalam Tabel 2.

Tabel 2. Contoh Bahan Alam yang Memiliki Aktivitas Anti-HSV

Bahan alam	Senyawa	Target
<i>Myrothamnus flabellifolia</i>	Polyphenol fraction	Glycoprotein gD
<i>Rumex acetosa</i>	Polyphenol and flavone fraction	Glycoprotein gD
<i>Nelumbo nucifera</i>	Ethanollic extract	ICP0 and ICP4 mRNA
<i>Curcuma longa</i>	Curcumin (polyphenol)	P300/CBP histone acetyltransferase
<i>Tethya crypta</i>	(nucleoside)	Viral DNA polymerase
<i>Psychotria serpens</i>	Ethanollic extract	TK and ICP27 mRNAs

Keragaman dan kebaharuan membuat bahan alam sebagai sumber yang kaya untuk penemuan senyawa antiviral. Hal ini membuat sumber daya alam berperan penting dalam proses penemuan obat, terutama dalam penemuan obat anti-herpes.

KESIMPULAN

Tingginya prevalensi infeksi HSV-1, kompleksitas replikasi dan siklus hidup HSV-1, serta penggunaan obat anti HSV-1 merupakan faktor munculnya HSV yang resisten terhadap obat anti-HSV. Kekayaan senyawa yang berasal dari bahan alam merupakan sumber penting untuk penemuan anti-herpes, sehingga penelitian aktivitas anti SV-1 dari bahan alam harus dilanjutkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Agelidis, A.M. & Shukla, D. (2015). Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future virology*, 10(10), 1145-1154.
- Bacon, T.H., Levin, M.J., Leary, J.J., Sarisky, R.T., & Sutton, D. (2003). Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Micro Reviews*, 16, 114-128.
- Bernstein, D.I., Bellamy, A.R., Hook, E.W., Levin, M.J., Wald, A., Ewell, M.G., Wolff, P.A., Deal, C.D., Heineman, T.C., Dubin G., Belshe, R.B. (2012). Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Of Inf Diseases Adv*, 56(3), 344-351.
- Bouhlal, R., Haslin, C., Chermann, J.C., Collic-Jouault, S., Sinquin, C., Simon, G., Cerantola, S., Riadi, H., & Bourgougnon, N. (2011). Antiviral activities of sulfated polysaccharides isolated from *Sphaerococcus coronopifolius* (Rhodophyta, Gigartinales) and *Boergesenella thuyoides* (Rhodophyta, Ceramiales). *Marine Drugs*, 9, 1187-1209.
- Bustos, J. & Gomez, B. (1999). Characteristics of a macrophage culture persistently infected with herpes simplex virus. *Arch Of Med Research*, 30, 255-262.
- Cheng, H.Y., Yang, C.M., Lin, T.C., Lin, L.T., Chiang, L.C., & Lin, C.C. (2009). Excoecarianin, Isolated from *Phyllanthus urinaria* Linnaea, inhibits herpes simplex virus type 2 infection through inactivation of viral particles. *Evidence-Based Comp. and Alternat. Med*, 2011, 59-69.
- Clement, C., Tiwari V., Scanlan, P.M., Valyi-Nagy, T., Yue, B.Y., & Shukla, D. (2006). A novel role for phagocytosis-like uptake in herpes simplex virus entry. *J Cell Bio*, 174, 1009-1021.
- Cohen, J. I. (2017). Vaccination to Reduce Reactivation of Herpes Simplex Virus Type 2. *The Journal of infectious diseases*, 215(6), 844-846.
- Copeland, A. M., Newcomb, W. W., & Brown, J. C. (2008). Herpes simplex virus replication: Roles of viral proteins and nucleoporins in capsid-nucleus attachment. *J of Virol*, 83(4), 1660-1668.
- Collins P. & Oliver N.M. (1986). Sensitivity monitoring of herpes simplex virus isolates from patients receiving acyclovir. *J Antimicrob Chem*, 18, 103-112.
- Dingwell, K. S., Brunetti, C. R., Hendricks, R. L., Tang, Q., Tang, M., Rainbow, A. J., & Johnson, D. C. (1994). Herpes simplex virus glycoproteins E and I facilitate cell-to-cell spread in vivo and across junctions of cultured cells. *Journal of virology*, 68(2), 834-845.
- Durukan, D., Fairley, C.K., Bradshaw, C.S., Read, T.R.H., Druce, J., Catton, M., Caly, L., & Chow, E.P.F. (2019). Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 among women and men diagnosed with first-episode anogenital herpes: a retrospective observational study over 14 years in Melbourne, Australia. *Sexually Transmitted Infections*, 95, 307-313.
- Ellion, G.B. (1993). Acyclovir: discovery, mechanism of action and selectivity. *J Med of Virol*, 1, 2-6.
- Ibáñez, F.J., Fariás, M.A., Gonzalez-Troncoso, M.P., Nicolás, C., Duarte, L.F., Angello, R-D., González, P.A. (2018). Experimental dissection of the lytic replication cycles of Herpes Simplex Viruses in vitro. *Front in Microbiol.*, 9, 2406-2406.
- Lehman, I.R. & Boehmer, P.E. (1999). Replication of Herpes simplex virus DNA. *The J of Bio Chem*, 274(40), 28059-28062.
- Li, F., Song, X., Su, G., Wang, Y., Wang, Z., Jia, J., Qing, S., et al. (2019). Amentoflavone Inhibits HSV-1 and ACV-Resistant Strain Infection by Suppressing Viral Early Infection. *Viruses*, 11(5), 466-482.
- Link, M.A. & Schaffer, P.A. (2007). Herpes simplex virus type 1 C-terminal variants of the origin binding protein (OBP), OBPC-1 and OBPC-2 affects mortality in mice. *J of Virol*, 81(19), 10699-10711.
- Liu, G., Xiong, S., Xiang, Y.F., Guo, C.W., Ge, F., Yang, C.R., Zhang, Y.J., Wang, Y.F., & Kitazato, K. (2011). Anti viral activity and possible mechanism of action of pentagalloylglucose (PGG) against influenza A virus. *Arch virol*, 156, 1359-1369.
- McGeoch, D.J., Rixon, F.J., & Davidson, A.J. (2006). Topics in herpes virus genomics and evolution. *Virus Research*, 111(1), 90-104.
- Morfin, F. & Thouvenot, D. (2003). Herpes simplex virus resistance to antiviral drug. *J of Clin Virol*, 26, 29-37.
- Singh, A., preiksaitis, J., Ferenczy, A., & Romanowski, B. (2005). The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. *Canadian J of Infect Diseases and Med Microbiol*, 16(2), 92-98.
- Salameh, S., Sheth, U., & Shukla, D. (2012). Early events in herpes simplex virus life cycle with implications for an infection of lifetime. *The Open Virol J*, 6, 1-6.
- Sangdara, A. & Bhattarakosol, P. (2008). Acyclovir susceptibility of herpes simplex virus isolates at king chulalongkorn memorial hospital, Bangkok. *J Med Assoc Thai*, 91(6), 908-912.
- Spear, P.G. (2004) Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry. *Cellular Microbiol*, 6, 401-410.
- Sukik, L., Alyafei, M., Harfouche, M., & Abu-Raddad, L., J. (2019). Herpes simplex virus type 1 epidemiology in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analytcs. *PLoSOne*, 1-20.
- Tal-Singer, R., Seidel-Dugan, C., Fries, L., Huemer, H.P., Eisenberg, R.J., Cohen, G.H. & Friedman, H.M. (1991). Herpes simplex virus glycoprotein C is a receptor for complement component iC3b. *J Infect Diseases*, 164, 750-753.
- Taylor, T.J., Brockman, M.A., McNamee, E.E., & Knipe, D.M. (2002). Herpes simplex virus. *Front In Biosci*, 7, 752-764.
- Tiffany, K., Christine, W., Badakhshan, T., Sravya, H., & Mohamed, L.B. (2014). The Challenges and Opportunities for Development of a T-Cell Epitope-Based Herpes Simplex Vaccine. *Vaccine*, 32(50), 6733-6745.
- Whitley, R.J., Kimberlin, D.W., & Roizman, B. (1998). State of the art clinical article : Herpes simplex viruses. *Clinic Infect Diseases*, 26, 541-553.

- Zhao, L., Zhu, W., Ding, Q., Peng, G.Q., & Zheng, C. (2008). The Herpes simplex virus type 1 multiple function protein ICP27. *Virology*, 23, 399-405.
- Zhong, M.G, Xiang, Y.F., Qiu, X.X., Liu, Z., Kitazato, K., & Wang, Y.F. (2013). Natural products as a source of anti-herpes simplex virus agents. *RSC Adv.*, 3, 313-328.