

✓ PROPORSI SEROPREVALENSI IMUNOGLOBULIN G VIRUS HERPES SIMPLEKS TIPE 1 DAN 2 PADA LAKI-LAKI YANG BERHUBUNGAN SEKSUAL DENGAN LAKI-LAKI (LSL) YANG TERINFEKSI HIV DAN TIDAK TERINFEKSI HIV

Karunia Burhanudin Lubis, Tjut Nurul Alam Jacoeb, dan Sondang Panjaitan Sirait

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

ABSTRAK

Laki-laki yang berhubungan seksual dengan laki-laki (LSL) adalah bentuk orientasi seksual (homoseksual) yang lebih ditekankan kepada perilaku seksual berupa hubungan seksual terhadap sesama jenis. Perilaku seksual pada LSL ini cenderung bebas, berganti-ganti pasangan, dan tidak menggunakan kondom sehingga meningkatkan risiko kesehatan tertentu, terutama infeksi menular seksual (IMS). Infeksi human immunodeficiency virus (HIV) dan virus herpes simpleks (VHS) termasuk IMS dan dapat berinteraksi secara sinergistik. Pada individu dengan HIV dan koinfeksi VHS dapat terjadi peningkatan risiko transmisi HIV serta mempercepat perburukan ke arah AIDS. Di Indonesia, belum pernah dilaporkan proporsi VHS pada populasi LSL baik yang terinfeksi HIV maupun yang tidak terinfeksi HIV.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi seroprevalensi VHS-1 dan VHS-2 pada LSL dengan dan tanpa HIV.

Penelitian ini berdesain potong lintang pada 76 LSL dengan atau tanpa HIV yang diperiksa serologi protein yang spesifik terhadap immunoglobulin G VHS-1 dan VHS-2 di klinik Perkumpulan Keluarga Berencana Indonesia (PKBI) Jatinegara Jakarta Timur.

Dari 76 subyek penelitian, 34 SP terinfeksi HIV dan 42 SP tidak terinfeksi HIV. Proporsi seroprevalensi VHS-1 dan VHS-2 berturut-turut sebesar 69,7% dan 23,7%. Proporsi VHS-1 dan VHS-2 pada seluruh SP tanpa HIV masing-masing sebesar 71,4% dan 14,3%, sedangkan proporsi VHS-1 dan VHS-2 pada SP dengan HIV masing-masing sebesar 67,6% dan 35,3%.

Proporsi LSL dengan VHS-1 lebih tinggi dibandingkan dengan VHS-2, baik pada kelompok tanpa dan dengan HIV. Proporsi LSL dengan VHS-2 pada kelompok HIV dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan tanpa HIV. (MDVI 2013; 40/3:108-112)

Kata kunci: LSL, VHS-1, VHS-2, kondom, HIV, immunoglobulin G

ABSTRACT

Men who have sex with men (MSM) is homosexual orientation that emphasizes on sexual behavior to the same sex. The sexual behaviors among MSM tend to have free sex, multiple sexual partners, and perform unsafe sex, thus it may increase risk of infection to sexually transmitted diseases (STD). Human immunodeficiency virus (HIV) and herpes simplex virus (HSV) infection are examples of STD that are able to interact synergistically one to another. Individual with HIV and co-infected with HSV may increase risk of transmission HIV and progressively worsening to AIDS. In Indonesia, proportion VHS infection in those who either with and without HIV in MSM population, is never been reported.

The study objective is to compare proportion HSV-1 and HSV-2 seroprevalence in MSM with and without HIV infection.

It is a cross sectional study to 76 MSM, either with or without HIV, in which serological test to protein specific Immunoglobulin G HSV-1 and HSV-2 is undergone among them in PKBI outpatients clinic.

Out of 76 MSM, 34 MSM are infected with HIV and 42 MSM those who are not. Total proportion HSV-1 and HSV-2 seroprevalence respectively are 69,7% and 23,7%. Proportion HSV-1 and HSV-2 to those who are not infected to HIV respectively is 71,4% and 14,3%. Proportion HSV-1 and HSV-2 to those who are infected to HIV respectively is 67,6% and 35,3%.

Proportion MSM who are infected to HSV-1 is higher compared to HSV-2 in both groups (with and without HIV). Proportion MSM who are infected to HSV-2 in HIV group is twice higher compared to group those who are not. (MDVI 2013; 40/3:108-112)

Key words: MSM, HSV-1, HSV-2, condom, HIV, immunoglobulin G

Korespondensi:
Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat
Telp. 021-319335383
Email: haiinibl@gmail.com

PENDAHULUAN

Laki-laki yang berhubungan seksual dengan laki-laki (LSL) adalah bentuk orientasi seksual (homoseksual) yang lebih ditekankan kepada perilaku seksual berupa hubungan seksual dengan sesama jenis. Orientasi seksual terdiri atas 3 komponen, yaitu *desire*, *behavior*, dan *identity*. Dengan demikian definisi LSL ditinjau dari komponen *behavior*. Pada satu individu, ketiga komponen tersebut dapat berbeda antara satu komponen dengan komponen lainnya (tidak *congruent*). Pada *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM-IV), homoseksualitas bukan merupakan penyakit kejiwaan maupun penyakit medis, melainkan berhubungan dengan peningkatan risiko kesehatan tertentu misalnya IMS.^{1,2}

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dan virus herpes simpleks (VHS) merupakan salah satu infeksi menular seksual dan sering dihubungkan dengan populasi LSL.³⁻⁶ Hal ini dihubungkan dengan perilaku seksual LSL yang cenderung bebas, berganti-ganti pasangan, dan tidak menggunakan kondom.^{3,7,8} Sampai sekarang masih belum ada obat yang dapat mematikan kedua jenis virus tersebut sehingga masih sulit untuk dieradikasi dan keduanya dapat berinteraksi secara sinergistik.⁹

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan sinergistik antara infeksi VHS dan HIV, yaitu infeksi VHS meningkatkan risiko terinfeksi HIV, sedangkan pada individu dengan HIV dan koinfeksi VHS dapat terjadi peningkatan risiko transmisi HIV serta mempercepat perburukan ke arah *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS).^{9,10} Terlebih lagi, keadaan immunosupresi akibat HIV/AIDS menyebabkan *viral shedding* VHS terjadi lebih sering dan sehingga gejala klinis infeksi VHS menjadi lebih parah.¹⁰

Proporsi infeksi VHS pada LSL dengan atau tanpa HIV pernah dilaporkan di berbagai negara.^{5,6,11,12} Dengan mengetahui proporsi infeksi VHS pada LSL dengan atau tanpa HIV diharapkan dapat disusun satu landasan strategi penatalaksanaan pencegahan penularan infeksi VHS yang efektif. Pencegahan tersebut, secara tidak langsung berpengaruh terhadap penurunan risiko penularan HIV/AIDS di kalangan LSL.^{13,14} Di Indonesia, belum pernah dilaporkan proporsi VHS pada populasi LSL baik yang terinfeksi HIV maupun yang tidak terinfeksi HIV.

METODE

Subyek penelitian

Subyek penelitian terdiri atas laki-laki berusia di atas 18 tahun, datang ke Poliklinik PKBI di Jakarta Timur dan dipilih berdasarkan kriteria penerimaan dan penolakan secara *consecutive*. Kriteria penerimaan adalah sebagai berikut: 1) berdasarkan anamnesis pernah melakukan hubungan seksual dengan laki-laki; 2) Terdapat riwayat melakukan hubungan seksual secara anogenital dan

orogenital dalam 3 bulan terakhir. 3) Bersedia mengikuti penelitian dan menanda tangani formulir persetujuan setelah diberi penjelasan (*informed consent*). Laki-laki yang berdasarkan anamnesis dan catatan medis sedang mengalami: penyakit keganasan; dalam terapi immunosupresif; menjalani transplantasi organ; serta hasil pemeriksaan HIV menunjukkan hasil *indeterminate*, tidak disertakan dalam penelitian ini.

LSL didefinisikan sebagai seseorang yang berfisik dan berjenis kelamin laki-laki, sehari-hari mengekspresikan diri sebagai laki-laki, baik dalam berbicara, dan berpakaian, namun pernah melakukan hubungan seksual dengan laki-laki, serta bukan sebagai penjaja seks laki-laki.

Desain dan prosedur penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian potong lintang. Terhadap seluruh subyek penelitian dilakukan wawancara yang meliputi nama, umur, pekerjaan dan tingkat pendidikan; pemeriksaan fisis daerah genital untuk mencari lesi herpes genitalis; pengambilan darah vena untuk dilakukan pemeriksaan serologi HIV dan imunoglobulin G (IgG) VHS-1 dan VHS-2. Pemeriksaan serologis VHS dengan metode ELISA menggunakan Herpelisa™ 1 dan 2 (IgG). Pemeriksaan serologis HIV juga dilakukan dengan metode ELISA menggunakan Kit 1: HIV Murex™, Kit 2: Combi™, Kit 3: Vironostika™. Proses wawancara dan pemeriksaan fisis dilakukan di poliklinik PKBI, sedangkan pemeriksaan serologis IgG VHS-1, VHS-2, dan HIV dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta.

Hasil serologi VHS-1 dan VHS-2 dinyatakan positif bila nilai uji serologis di atas nilai *cut-off* >11 IU. Jika hasil uji serologis di antara dua nilai *cut-off* (9-11 IU), maka uji serologis akan diulang. Hasil penelitian ini mengikuti alur pemeriksaan HIV strategi III WHO. Hasil dikatakan reaktif bila nilai pemeriksaan serologis HIV di atas nilai *cut-off* dengan ketiga reagen yang berbeda (ELISA 1 = Murex™, ELISA 2 = Combi™, ELISA 3 = Vironostika™); sedangkan hasil non reaktif, bila nilai pemeriksaan serologis HIV di bawah nilai *cut-off* dengan 1 reagen; hasil *indeterminate* bila serum reaktif pada pemeriksaan pertama (ELISA 1) dan kedua (ELISA 2) namun nonreaktif pada pemeriksaan ketiga (ELISA 3). Sensitivitas dan spesifisitas kit Murex™, Combi™, dan Vironostika™ masing-masing secara berturut-turut sebesar 100% dan 99,5% (Murex™); 100% dan 99,63% (Combi™); 100% dan 99,5% (Vironostika™).^{15,16,17} Spesifisitas dan sensitivitas Herpelisa™ untuk pemeriksaan IgG VHS-1 dan VHS-2 secara berturut-turut sebesar 100% dan 98,8%.¹⁸

Statistik deskriptif digunakan untuk karakteristik sosiodemografik. Data diolah menggunakan STATA versi 11.0. Uji chi-square digunakan untuk menilai perbedaan proporsi terinfeksi VHS-1 atau VHS-2 berdasarkan status HIV. Batas kemaknaan 5% dipergunakan pada penelitian ini.

HASIL

Berdasarkan kriteria penerimaan dan kriteria penolakan dapat dikumpulkan sebanyak 76 SP yang terdiri atas 34 SP terinfeksi HIV dan 42 SP tidak terinfeksi HIV. Pada SP tanpa HIV, proporsi terbanyak dijumpai pada kelompok umur kurang dari 25 tahun sebesar 33,3%, sedangkan pada SP dengan HIV, proporsi terbanyak pada kelompok umur 25-29 tahun sebanyak 32,3%. Sebagian besar SP tanpa maupun dengan HIV berpendidikan tinggi (lebih dari SMA), berturut-turut sebesar 85,7% dan 85,29%.

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografik berdasarkan status HIV di klinik PKBI pada tahun 2012 (N=76)

Karakteristik Sosiodemografik	HIV negatif		HIV positif	
	n	%	n	%
Umur				
< 25 tahun	14	33,3	7	20,6
25-29 tahun	9	21,4	11	32,3
30-35 tahun	11	26,2	9	26,5
> 35 tahun	8	19,1	7	20,6
Tingkat Pendidikan				
Pendidikan < SMA	6	14,3	5	14,7
Pendidikan ≥ SMA	36	85,7	29	85,3
Pekerjaan				
Tidak bekerja	8	19,1	8	23,5
Bekerja	34	80,9	26	76,5

N: Jumlah total SP; n: jumlah SP berdasarkan status HIV

Total proporsi kepositifan VHS (tipe 1, tipe 2, dan kombinasi) pada populasi LSL di penelitian ini sebesar 84,2% dengan proporsi VHS-1 dan VHS-2 masing-masing sebesar 69,7% dan 23,7%.

Pada tabel 2 tampak bahwa SP tanpa HIV lebih banyak yang tidak terinfeksi VHS dibandingkan dengan yang telah terinfeksi HIV (19,1% VS 11,8%). Infeksi VHS-1 lebih banyak dijumpai pada SP tanpa HIV (71,4% VS 67,6%), sedangkan infeksi VHS-2 lebih banyak pada SP dengan HIV (35,3% VS 3%) $p = 0,031$

Pada penelitian ini didapatkan total proporsi yang terinfeksi VHS-1 dan VHS-2 sekaligus sebanyak 7 SP (9,21%). Dari 7 SP dengan VHS kombinasi, terdapat 2 SP tanpa HIV dan 5 SP dengan HIV.

Tabel 2. Proporsi LSL terinfeksi VHS-1 atau VHS-2 berdasarkan atas status HIV di klinik PKBI pada tahun 2012 (N = 76)

VHS	HIV negatif n (%)	HIV positif n (%)	Total n (%)	p
Tidak ada infeksi VHS	8 (19,1)	4 (11,8)	12 (15,8)	Tdd†
Status VHS-1*				
Negatif	12 (28,6)	11 (32,4)	23 (30,3)	0,185
Positif	30 (71,4)	23 (67,6)	53 (69,7)	
Status VHS-2*				
Negatif	36 (85,7)	22 (64,7)	58 (76,3)	0,032
Positif	6 (14,3)	12 (35,3)	18 (23,7)	

*Tanpa memperhatikan VHS kombinasi; † Tdd = Tidak dapat dihitung; N: Jumlah total SP; n: SP berdasarkan status HIV

DISKUSI

Sepengetahuan peneliti, ini merupakan penelitian pertama yang menilik seroprevalensi infeksi VHS-1 dan VHS-2 pada populasi LSL tanpa dan dengan HIV. Total masing-masing proporsi VHS-1 dan VHS-2 pada populasi LSL di penelitian ini berbeda dari penelitian sebelumnya oleh Hill dkk. di Inggris (VHS-1: 72% dan VHS-2: 23%) dan Russell dkk. di Australia (VHS-1: 66,6% dan VHS-2: 43%). Hasil yang bervariasi tersebut mungkin disebabkan oleh karakteristik SP yang berbeda. Russell dkk. melakukan pengambilan sampel dari layanan kesehatan primer sedangkan Hill dkk. melakukan pengambilan sampel dari klinik kesehatan seksual.^{5,19}

Proporsi masing-masing VHS-1 dan VHS-2 pada LSI tanpa HIV sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Russe dkk. (VHS-1: 73,5% dan VHS-2: 27,8%) dan Hill dk (VHS-1: 69% dan VHS-2: 17%). Tingginya propo terinfeksi VHS-1 dibandingkan dengan VHS-2 pada kelompok tanpa HIV mungkin disebabkan tingginya infeksi VHS-1 pada populasi umum akibat terinfeksi pada masa 1 secara orofaringeal. Pola tersebut tercermin pula populasi LSL.²⁰

Proporsi masing-masing VHS-1 dan VHS-2 pada dengan HIV dilaporkan lebih tinggi oleh Hill dk Russell dkk.^{5,19} Hill dkk. melaporkan proporsi terinfeksi VHS-1 dan VHS-2 pada LSL dengan HIV adalah 88% dan 55%.⁵ Sedangkan Russell dkk. melaporkan proporsi VHS-1 dan VHS-2 pada LSL dengan HIV sebesar 73,2% dan 60,9%.¹⁹

Pada penelitian ini, proporsi terinfeksi VHS-1 lebih tinggi dibandingkan dengan VHS-2 pada LSL dengan HIV. Prevalensi umumnya VHS-1 pada populasi lebih tinggi, ternyata demikian pula yang terjadi pada populasi LSL.²⁰ Kemungkinan lain adalah terjadi kenaikan prevalensi VHS pada populasi LSL itu sendiri seperti yang dilaporkan oleh Smit dkk. di Belanda pada tahun 1984-2003.⁶ Ryder dkk. juga melaporkan kenaikan proporsi terinfeksi VHS-1 pada LSL dengan kelompok umur < 28 tahun sebesar 17% pada tahun 1992-1994 menjadi 76% di tahun 2004-2006.²¹ Selain itu hubungan seksual secara orogenital pada LSL lebih sering dilakukan dibandingkan heteroseksual (75% versus 53%) sehingga prevalensi VHS-1 meningkat pada populasi LSL.²²

Infeksi VHS-2 lebih tinggi dua kali lipat pada LSL dengan HIV dibandingkan tanpa HIV sama seperti laporan oleh Hill dkk. dan Russell dkk.^{5, 19} Hill dkk. melaporkan proporsi VHS-2 pada LSL dengan dibandingkan tanpa HIV adalah 55% dan 17%.⁵ Demikian pula yang dilaporkan oleh Russell dkk. proporsi VHS-2 lebih tinggi pada LSL dengan HIV dibandingkan tanpa HIV (60,9% versus 27,8%, $p < 0,0001$).¹⁹

Berbagai temuan tersebut tidak mengherankan mengingat bahwa LSL dengan HIV akan lebih mudah mendapatkan berbagai macam infeksi termasuk infeksi VHS-2.¹⁹ Hal ini didukung oleh Wald dkk. yang menyatakan bahwa LSL dengan HIV berisiko 4,7 kali lebih tinggi terinfeksi VHS-2 (95% IK: 3,3-6,7) dibandingkan tanpa HIV.²³ Infeksi VHS-2 dianggap ditularkan melalui hubungan seksual sehingga tingginya infeksi tersebut dalam suatu populasi mencerminkan perilaku seksual berisiko tinggi.²⁴ Individu berisiko tinggi cenderung tertular IMS, dalam hal ini HIV dan seseorang dengan riwayat IMS, cenderung mendapatkan IMS lainnya, misalnya infeksi VHS.¹¹

Total proporsi kepositivan terinfeksi VHS (tipe 1, tipe 2, dan kombinasi) pada populasi LSL di penelitian ini tinggi, yaitu sebesar 84,2%. Individu yang terinfeksi VHS masih dapat melepaskan virus (*viral shedding*) dari permukaan kulit walaupun tanpa lesi kulit (asimtomatik). Hal ini akan meningkatkan risiko penularan ke individu lain.⁹ Data ini menunjukkan pentingnya melakukan skrining serologi VHS pada populasi LSL. Dengan diketahuinya status VHS seseorang, dapat dilakukan edukasi mengenai tanda dan gejala herpes genitalis, serta cara pencegahannya agar tidak menulari orang lain dengan abstinensia ketika tanda dan gejala muncul dan segera berobat.

Penelitian ini masih menunjukkan keterbatasan karena tidak dapat menentukan apakah infeksi VHS terjadi sebelum, setelah atau bersamaan dengan terinfeksi HIV; faktor perancu lain tidak dinilai, misalnya riwayat IMS lain, jumlah pasangan seksual, dan penggunaan obat-obat terlarang; penelitian ini tidak memeriksa IgM VHS-1 maupun VHS-2 karena IgM terdeteksi 9-10 hari setelah pajanan dan hanya bertahan selama 7-14 hari. Oleh

karena SP yang diperiksa serologis VHS tidak bergejala, maka sebaiknya diperiksa IgG yang dapat bertahan seumur hidup.

Kekuatan penelitian ini adalah diperolehnya data pada 2 kelompok dengan dan tanpa HIV sehingga dapat dibandingkan prevalensi infeksi VHS-1 dan atau VHS-2. Meskipun desain potong lintang ini dapat mengarah kepada kemungkinan faktor yang berhubungan dengan satu penyakit, (bila hubungan tersebut ditemukan dalam penelitian), namun tetap memiliki keterbatasan dalam menentukan hubungan temporal antara pajanan dan efek.

KESIMPULAN

Proporsi LSL dengan VHS-1 lebih tinggi dibandingkan dengan VHS-2, baik pada kelompok tanpa dan dengan HIV. Proporsi LSL dengan VHS-2 pada kelompok dengan HIV dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa HIV.

DAFTAR PUSTAKA

- Stein TS. Homosexuality and homosexual behavior. Dalam: Sadock BJ, Sadock VA, penyunting. Comprehensive textbook of psychiatry. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. h. 1608-31.
- Bazemore PH, Wilson WH, Bigelow DA. Homosexuality [cited 2012 21 Januari]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/293530-overview>.
- Wong WC, Zhang J, Wu SC, Kong TS, Ling DC. The HIV related risks among men having sex with men in rural Yunnan, China: a qualitative study. *Sex Transm Infect.* 2006; 82: 127-30
- Wade AS, Kane CT, Diallo PA, Diop AK, Gueye K, Mboup S, dkk. HIV infection and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Senegal. *AIDS.* 2005; 19: 2133-40
- Hill C, McKinney E, Lowndes CM, Munro H, Murphy G, Parry JV, dkk. Epidemiology of herpes simplex virus types 2 and 1 amongst men who have sex with men attending sexual health clinics in England and Wales: implications for HIV prevention and management. *Euro Surveill.* 2009; 14:1-6
- Smit C, Pfrommer C, Mindel A, Taylor J, Spaargaren J, Berkhout B, dkk. Rise in seroprevalence of herpes simplex virus type 1 among highly sexual active homosexual men and an increasing association between herpes simplex virus type 2 and HIV over time (1984-2003). *Eur J Epidemiol.* 2007;22:937-44
- Dritz SK. Preventive medicine and public health-epitomes of progress: medical problems in homosexual men. *West J Med.* 1982;136:54-5
- Wold C, Seage GR, 3rd, Lenderking WR, Mayer KH, Cai B, Heeren T, dkk. Unsafe sex in men who have sex with both men and women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;17:361-7
- Celum C, Levine R, Weaver M, Wald A. Genital herpes and human immunodeficiency virus: double trouble. *Bull World Health Organ.* 2004; 82: 447-53

10. Sevenson JL, Tyring SK. Relation between herpes simplex viruses and human immunodeficiency virus infections. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 1393-7
11. Jin F, Prestage GP, Mao L, Kippax SC, Pell CM, Donovan B, dkk. Transmission of herpes simplex virus type 1 and 2 in a prospective cohort of HIV-negative gay men: The health in men study. *J Infect Dis.* 2006; 194: 561-70
12. Brown EL, Wald A, Hughes JP, Morrow RA, Krantz E, Mayer K, dkk. High risk of human immunodeficiency virus in men who have sex with men with herpes simplex virus type 2 in the EXPLORE study. *Am J Epidemiol.* 2006; 164: 733-41
13. Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ.* 2008; 86: 805-12
14. Rodrigues J, Grinsztejn B, Bastos FI, Velasque L, Luz PM, de Souza CT, dkk. Seroprevalence and factors associated with herpes simplex virus type 2 among HIV-negative high-risk men who have sex with men from Rio de Janeiro, Brazil: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2009;9:39
15. Buku petunjuk Vironostika™ HIV Ag/Ab.
16. Buku petunjuk HIV Combi™.
17. Buku petunjuk Murex™.
18. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet.* 2007;370:2127-37
19. Russell DB, Tabrizi SN, Russell JM, Garland SM. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and 2 in HIV-infected and uninfected homosexual men in a primary care setting. *J Clin Virol.* 2001; 22: 305-13
20. Cunningham AL, Taylor R, Taylor J, Marks C, Shaw J, Mindel A. Prevalence of infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in Australia: a nationwide population based survey. *Sex Transm Infect.* 2006; 82: 164-8
21. Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect.* 2009; 85: 416-9
22. Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: Impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis.* 2000; 181: 1454-7
23. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis.* 2002; 185: 45-52
24. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in population. *BMJ.* 1994; 309: 1325-9