

Manajemen perawatan pasien dengan manifestasi oral pasca difteri

Eliza Kristina Marsintauli Munthe¹, Tenny Setiani Dewi^{1*}

¹Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran, Indonesia

*Korespondensi: tenny.setiani@fkg.unpad.ac.id

Submisi: 25 Juli 2018; Penerimaan: 7 Agustus 2019; Publikasi online: 31 Agustus 2019

DOI: [10.24198/jkg.v31i2.17969](https://doi.org/10.24198/jkg.v31i2.17969)

ABSTRAK

Pendahuluan: Difteri kembali mewabah di Indonesia. Kementerian Kesehatan menetapkan status kejadian luar biasa dengan jumlah 907 kasus dari 29 provinsi hingga 25 Desember 2017. Jawa Barat merupakan provinsi dengan kasus difteri kedua terbanyak dengan jumlah 123 kasus dan jumlah kematian 13 kasus. Difteri merupakan penyakit infeksi akut disebabkan *Corynebacterium diphtheriae* menghasilkan eksotoksin penyebab kerusakan jaringan, pembentukan pseudomembran dan edema jalan nafas dapat berakhir pada kematian. Penurunan kondisi umum ini dapat menjadi faktor predisposisi mengubah *Candida albicans* komensal di rongga mulut menjadi patogen oportunistik sehingga mampu menyebabkan infeksi yang memperberat kondisi pasien. Tujuan laporan kasus ini untuk membahas manajemen perawatan multidisiplin ilmu pada pasien dengan manifestasi oral pasca difteri. **Laporan kasus:** Pasien laki-laki berusia 57 tahun dirujuk dari Departemen Ilmu Penyakit Dalam dengan diagnosis tonsilitis difteri disertai kandidiasis orofaringeal. Terdapat keluhan nyeri menelan, disertai timbulnya multipel ulser dan bercak putih pada mukosa oral, serta plak tebal putih kekuningan di posterior rongga mulut. Diagnosis ditegakkan sebagai lesi oral terkait difteri disertai kandidiasis orofaringeal. Sakit menelan menyebabkan pasien kekurangan asupan nutrisi. Medikasi yang diberikan meliputi nistatin oral suspensi, multivitamin, antiseptik klorheksidin glukonat 0,2%, serta diet cair tinggi kalori. Ulser mengalami penyembuhan, bercak putih menipis dan hilang dalam waktu 6 hari pemberian terapi. Manajemen perawatan lesi oral yang adekuat melalui terapi farmakologis, terapi penunjang dan edukasi yang komprehensif memiliki efikasi bagi pasien. **Simpulan:** Manajemen perawatan dengan manifestasi oral difteri berhasil dilakukan dengan melalui terapi farmakologis, terapi penunjang dan edukasi yang komprehensif. penekanan kebersihan mulut pasien, karena kebersihan gigi dan mulut dapat mencegah timbulnya infeksi oportunistik yang dapat memperparah keadaan rongga mulut.

Kata kunci: *Candida albicans*, difteri, kandidiasis, lesi rongga mulut.

Medical management of patient with post diphtheria oral manifestations

ABSTRACT

Introduction: Diphtheria once again is endemic in Indonesia. The Ministry of Health determines the status of extraordinary events with a total of 907 cases from 29 provinces until December 25, 2017. West Java is the province with the second most diphtheria cases with a total of 123 cases and a total of 13 cases of death. Diphtheria is an acute infectious disease caused by *Corynebacterium diphtheriae* producing exotoxins that cause tissue damage, pseudomembranous formation and airway oedema can end in death. A decrease in this general condition can be a predisposing factor to change commensal *Candida albicans* in the oral cavity into opportunistic pathogens so that they can cause infections that aggravate the patient's condition. The purpose of this case report is to discuss the management of multidisciplinary science care in patients with post diphtheria oral manifestations. **Case report:** A 57-year-old male patient was referred from the Internal Medicine department with a diagnosis of diphtheria tonsillitis accompanied by oropharyngeal candidiasis. There are complaints of painful swallowing, accompanied by multiple ulcers and white patches on the oral mucosa, as well as a thick yellowish-white plaque in the posterior oral cavity. The diagnosis is made as an oral diphtheria-associated oral lesion accompanied by oropharyngeal candidiasis. Swallowing pain causes the patient to lack nutritional intake. Medications include oral suspension nystatin, multivitamins, antiseptic chlorhexidine gluconate 0.2%, and a high-calorie liquid diet. The ulcer healed thin white spots and disappeared within 6 days of therapy. Management of adequate oral lesion care through pharmacological therapy, supporting therapy and comprehensive education has efficacy for patients. **Conclusion:** Treatment management with oral manifestations of diphtheria has been successfully carried out through pharmacological therapy, supporting therapy and comprehensive education. Emphasis on oral hygiene of patients, because dental and oral hygiene can prevent opportunistic infections that can worsen the state of the oral cavity.

Keywords: *Candida albicans*, diphtheria, candidiasis, oral lesions.

PENDAHULUAN

Difteri merupakan penyakit infeksi disebabkan oleh bakteri *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*), *C. ulcerans* atau *C. pseudotuberculosis*. *C. diphtheriae* merupakan bakteri gram positif, tidak berspora, tidak berkapsul, nonmotil, pleomorfik, dapat menyebabkan faringitis serta manifestasi pada kulit, infeksi ini dapat dicegah dengan vaksinasi.¹⁻³ Tampilan mikroskopik, terlihat butiran metakromatik dengan karakteristik morfologi bakteri seperti palisade “karakter Cina” yang khas. Bakteri ini menghasilkan eksotoksin penyebab nekrosis jaringan dalam hal ini pada tenggorokan, dapat menimbulkan penyempitan saluran pernapasan sehingga seseorang mengalami kesulitan bernapas dan bahkan kematian.

Perubahan *host* karena infeksi difteri dapat mengubah *Candida albicans* komensal tidak berbahaya secara normal menjadi agen penyebab infeksi akut atau kronis. Keadaan fisiologi *host* merupakan faktor utama etiologi kandidiasis yang disebabkan oleh jamur *C. albicans*. *Candida* ditemukan di rongga mulut sebanyak 53% dari populasi umum sebagai organisme komensal. Perubahan dari komensal tidak berbahaya menjadi patogen merupakan salah satu faktor virulensi yang dipengaruhi faktor predisposisi.⁴⁻⁶ Kandidiasis oral merupakan infeksi jamur yang ditandai oleh pertumbuhan *Candida* pada epitel superfisial mukosa mulut.⁷ Infeksi *C. albicans* pada umumnya merupakan infeksi oportunistik, yang tergantung pada dua faktor penting, yaitu adanya paparan agen penyebab dan kesempatan terjadinya infeksi.⁵

Toksin juga dapat menimbulkan miokarditis yang menyebabkan gagal jantung. Tingkat mortalitas difteri sebesar 50% dan mengalami penurunan menjadi 15% setelah penggunaan antitoksin. Vaksin diperkenalkan di Inggris dan di seluruh dunia pada dekade tahun 1940-50an, secara umum difteri merupakan penyakit yang jarang terjadi. Difteri umumnya terjadi pada individu rentan dan biasanya mencerminkan cakupan vaksinasi tidak memadai. Penyakit ini menular secara “air-borne” yaitu dapat melalui batuk atau bersin dari orang yang terinfeksi.^{1,3,8,9}

Saat ini ada kekhawatiran global bahwa difteri muncul kembali, sejumlah wabah difteri telah dilaporkan di Eropa Timur, Asia Tenggara,

Amerika Selatan, Afrika Utara dan benua India. Individu terutama anak-anak yang tidak divaksinasi atau vaksinasi tidak lengkap paling berisiko terkena difteri.¹ Kejadian luar biasa (KLB) telah terjadi di Indonesia, India, Thailand, dan Laos sejak 2011.² Sampai dengan 25 Desember 2017 Kementerian Kesehatan Indonesia mengumpulkan data epidemiologis KLB Difteri, telah terdeteksi sebanyak 907 kasus di 164 Kabupaten/kota dari 29 provinsi (kumulatif selama tahun 2017) dengan kejadian 44 meninggal dunia.¹⁰

Jawa Barat merupakan provinsi dengan kasus difteri kedua terbanyak dengan jumlah 123 kasus dan jumlah kematian 13 kasus yang tersebar di 18 kabupaten/kota. Kasus terbanyak ada di Purwakarta dengan 27 kasus disusul Karawang dengan 14 kasus.¹¹ KLB Difteri pada saat ini memiliki gambaran berbeda daripada KLB sebelumnya yang umumnya menyerang anak balita. KLB kali ini ditemukan pada kelompok umur 1-40 tahun dengan prosentase 47% menyerang anak usia sekolah (5-14 tahun) dan 34% menyerang umur di atas 14 tahun. Data tersebut menunjukkan proporsi usia sekolah dan dewasa yang rentan terhadap Difteri cukup tinggi.¹⁰

Rasio kematian dalam keadaan akut terjadi lebih dari 20% jika tidak ada prosedur diagnostik dan terapi yang memadai, namun rasionya dapat turun hingga 3% jika terdapat antitoksin. Bakteri ini menyebar melalui percikan pernapasan atau kontak langsung dengan lesi kulit yang terinfeksi atau sekret pernapasan. Setelah kolonisasi di faring, *C. diphtheriae* tetap berada di lapisan superfisial dari mukosa pernafasan atau lesi kulit. Masa inkubasi untuk difteri pernapasan umumnya terjadi dalam 2-5 hari, tetapi dapat berkisar dari 1-10 hari.^{1,2} Toksin difteri menyebabkan nekrosis jaringan lokal yang menimbulkan inflamasi, ulserasi dan edema jaringan, dan membentuk pseudomembran khas. Selain itu, toksin difteri dapat diabsorpsi ke dalam aliran darah, menyebabkan berbagai efek sistemik termasuk miokarditis dan demielinisasi neuritis perifer.¹ Pada fase akut, terapi suportif untuk mempertahankan jalan nafas sangat penting, antitoksin diberikan untuk menetralkan toksin dan pemberian antibiotik memiliki sedikit efek terhadap toksin yang telah menyebar, tetapi dapat menghilangkan bakteri toksigenik.³

Patogenesis kandidiasis terdiri dari tiga faktor yaitu *host*, jamur sebagai agen dan faktor

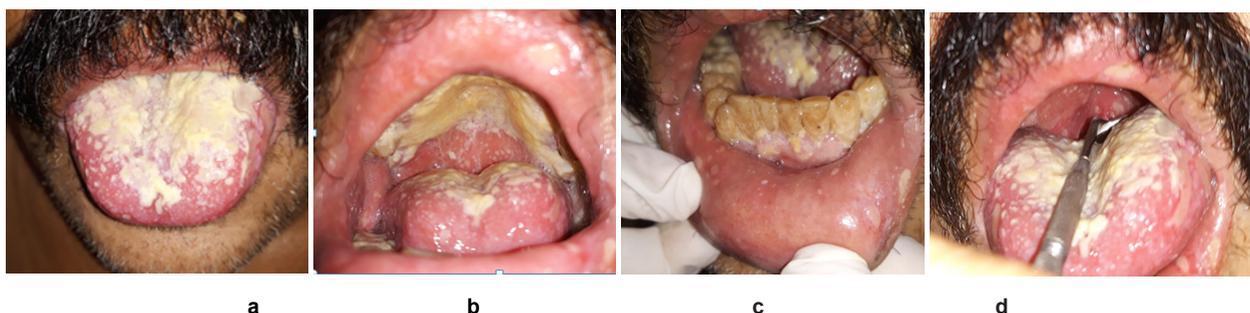
lingkungan rongga mulut.⁶ Faktor risiko pada *host* meliputi faktor lokal dan sistemik dapat menjadi predisposisi timbulnya kandidiasis oral. Faktor lokal meliputi faktor lingkungan rongga mulut yang memodifikasi terjadinya kandidiasis, terdiri dari perubahan epitel, *oral hygiene* buruk, hilangnya dimensi vertikal, gigi tiruan buruk, penggunaan antiseptik dalam jangka waktu lama, merokok dan alkohol. Faktor sistemik meliputi gangguan fungsi kelenjar ludah, gangguan hormonal, gangguan fisiologis, gangguan endokrin, gangguan imunologis, kekurangan nutrisi (malnutrisi), serostomia, terapi obat-obatan (pemberian antibiotik spektrum luas jangka panjang, kortikosteroid, antidepresan, antineoplastik, dan immunosupresan), usia (umum pada neonatus dan orang tua), faktor makanan (diet tinggi karbohidrat dan anemia defisiensi besi), kanker, dan infeksi HIV. Faktor patogenik jamur meliputi pembentukan tabung germinal dan glikoprotein seperti manosa dan glukosa pada dinding jamur yang memfasilitasi pelekatan (adhesi) terhadap membran sel dan reseptor sel inang, *phenotypic switching*, morfologi dimorfisme, serta sekresi enzim hidrolitik. Eliminasi faktor predisposisi adalah strategi penting dalam mengobati kandidiasis oral. Eliminasi faktor predisposisi adalah strategi penting dalam mengobati kandidiasis oral.^{4-7,12} Tujuan laporan kasus ini untuk membahas manajemen perawatan multidisiplin ilmu pada pasien dengan manifestasi oral pasca difteri.

LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 57 tahun dirujuk ke Departemen Ilmu Penyakit Mulut (IPM) dari Departemen Ilmu Penyakit Dalam (IPD)

Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) Bandung pada tanggal 3 Januari 2018 dengan keluhan nyeri menelan disertai timbulnya bercak putih, sariawan pada bibir, pipi, lidah, langit-langit dan faring, disertai plak tebal berwarna putih kekuningan pada lidah dan langit-langit. Sakit dan kesulitan menelan dialami sejak 20 hari sebelum masuk rumah sakit, sempat dirawat di salah satu rumah sakit lain, setelah pulang keluhan dirasakan semakin memberat, sulit untuk makan dan minum, lidah dan langit-langit terasa nyeri. Adanya riwayat perubahan suara menjadi serak, sedangkan gejala sesak, batuk dan demam disangkal, diketahui memiliki riwayat dada berdebar dan hipertensi sejak 3 tahun lalu. Tidak ada riwayat kencing manis dan tidak ada riwayat kolesterol tinggi. Diagnosis pasien yaitu tonsilitis difteri disertai kandidiasis oral dan beberapa kondisi sistemik antara lain, *acute kidney injury* (AKI), *coronary artery disease old myocard infark anteroseptal* (CAD OMI), *ventrikel ekstra sistol* (VES), *premature atrial contraction* (PAC) dan ketidakseimbangan elektrolit.

Hasil pemeriksaan ekstraoral menunjukkan multipel ulser pada bibir, dengan bentuk ireguler berukuran 1-2mm, ditutupi pseudomembran putih kekuningan, dan terasa sakit. Kelenjar getah bening submandibula teraba sakit. Hasil pemeriksaan intraoral, pada mukosa labial atas dan bawah, bukal kanan dan kiri, lateral lidah, palatum mole dan orofaring menunjukkan multipel ulser dibatasi daerah eritema difus, bentuk ireguler, warna putih kekuningan, ukuran 1-3mm, dan terasa sakit. Dorsal lidah terdapat plak putih kekuningan dan pada palatum durum terdapat plak kuning keputihan yang dapat dikerok, meninggalkan dasar eritem, disertai multipel ulser warna putih kekuningan, batas ireguler, ukuran 1-3mm, terasa sakit. (Gambar 1).



Gambar 1. (a) Plak putih kekuningan dan multipel ulser pada dorsal lidah, (b) Plak kuning keputihan pada palatum durum. (c) Multipel ulser pada bibir atas dan bawah, (d) Multipel ulser pada daerah orofaring warna putih kekuningan. (Sumber:

Dokumentasi pribadi)

Pemeriksaan hematologi menunjukkan penurunan hemoglobin, hematokrit, eritrosit, basofil, limfosit, netrofil batang sedangkan terjadi peningkatan pada nilai leukosit, netrofil segmen, ureum, kreatinin, dan natrium. Pemeriksaan imunoserologi anti HIV didapatkan hasil non reaktif, Pemeriksaan anti Herpes Simpleks Virus (HSV) 1 imunoglobulin G (IgG) menunjukkan hasil 32,9, sedangkan hasil anti HSV 1 imunoglobulin M (IgM) 3,5. Pemeriksaan mikroskopis jamur dilakukan dengan mengerok permukaan dorsum lidah kemudian diperiksa dengan larutan KOH 10%, hasilnya tidak teridentifikasi adanya jamur. Dilakukan pemeriksaan ulang dari palatum dan ditemukan adanya pseudohifa serta blastospora. Hasil pemeriksaan penunjang laboratorium selama

pasien yang dirawat di RSHS Bandung dapat dilihat pada tabel 1.

Anamnesis dan pemeriksaan klinis serta pemeriksaan penunjang ditegakkan diagnosis dari IPM yaitu lesi oral terkait pasca difteri, kandidiasis orofaringeal serta suspek stomatitis herpetika. Tatalaksana yang diberikan pada kunjungan pertama adalah pemberian tindakan *Oral Hygiene* untuk menjaga kebersihan mulut yang dilakukan dengan membersihkan lidah, palatum, mukosa bukal, labial dan cara membersihkan gigi minimal 2 kali sehari, pemberian larutan klorheksidin glukonat 0,2% tiga kali sehari dengan cara dikumurkan oleh pasien dan pemberian multivitamin. Komunikasi, informasi dan edukasi (KIE) mengenai penyakit yang diderita serta proses pengobatan dan cara

Tabel 1. Pemeriksaan penunjang laboratorium

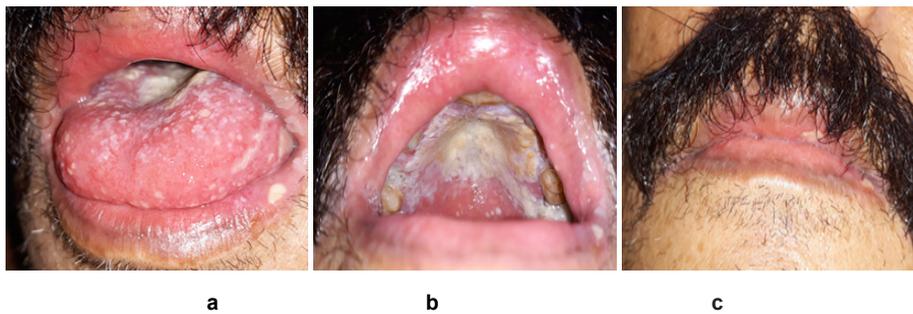
Jenis pemeriksaan	25 Des 2017	30 Des 2017	2 Jan 2018	4 Jan 2018	6 Jan 2018	Nilai normal
Hematologi	• Hemoglobin	14,3	10,9 (L)	10,5 (L)	10,5 (L)	14-17,4lg/d
	• Hematokrit	41,4	32,3 (L)	31,1 (L)	30,5 (L)	41,4-50,4%
	• Eritrosit		3,49 (L)	3,36 (L)	3,33 (L)	4,4-6,0 juta/uL
	• Leukosit	24,9 (H)	20,2 (H)	23,17 (H)	16,6 (H)	4,50-11,0 10 ³ /uL
	• Trombosit	252	334	356	464 (H)	150-450 ribu/uL
	• MCV	90,2	92,6	92,6	91,6	80-96 fL
	• MCH	31,2	31,2	31,3	31,5	27,5-33,2 pg
	• MCHC	34,5	33,7	33,8	34,4	33,4-35,5%
	• Basofil		0 (L)	0 (L)	0 (L)	0,2-1,2%
	• Eosinofil		0	0	1	0,0-4,4%
	• Neutrofil batang		0 (L)	0 (L)	0 (L)	3,0-5,0%
	• Neutrofil segmen		78 (H)	84 (H)	78 (H)	45,5-73,1%
	• Limfosit		15 (L)	9 (L)	12 (L)	18,3-44,2%
	• Monosit		7	7	9 (H)	2,6-8,5%
	Kimia	• Ureum		98 (H)	45 (H)	39
• Kreatinin			1,4 (H)	1,08	1,02	0,80-1,30mg/dl
• Kalium		5,6 (H)	3,6		3,7	3,5-5,1mEq/L
• Kalsium		4,73	4,97	4,41 (L)	4,77	4,5-5,6mg/dl
• Natrium		133	146 (H)	136	139	135-145mEq/L
• Magnesium		2,3	2,6 (H)	2,2		1,8-2,4mg/dL
• CK-MB						7-25U/L
Jantung	• Troponin		0,03 (H)			0,02ng/mL
Imunoserologi	Imunoserologi					
	• Anti HIV				Non reaktif	Non reaktif
	• Anti HSV 1 IgM				3,5	Reaktif>11
	• Anti HSV 1 IgG				32,9	Reaktif>11
Apus tenggorokan	• Corynebacterium	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
	• Kultur jamur	Negatif		Positif		Positif
Mikrobiologi	• Kultur jamur	Negatif		Positif	Positif	Negatif

Keterangan: H = High (Tinggi); L = Low (Rendah)

penggunaan obat yang diberikan. Pasien tidak diberikan terapi antijamur, karena telah diberikan flukonazol dari bagian IPD dengan dosis awal 200 mg dilanjutkan 1 kali sehari 150mg per oral.

Dua hari setelah kunjungan pertama, nyeri pada tenggorokan dan pada sudut bibir kanan dan kiri semakin bertambah, pasien kesulitan untuk membuka mulut sehingga pemeriksaan intraoral sulit untuk dilakukan. Pemeriksaan ekstraoral kelenjar getah bening teraba sakit serta masih terdapat multipel ulser pada bibir, sedangkan pemeriksaan intraoral masih terdapat multipel ulser seperti pada kunjungan pertama. Ventral lidah,

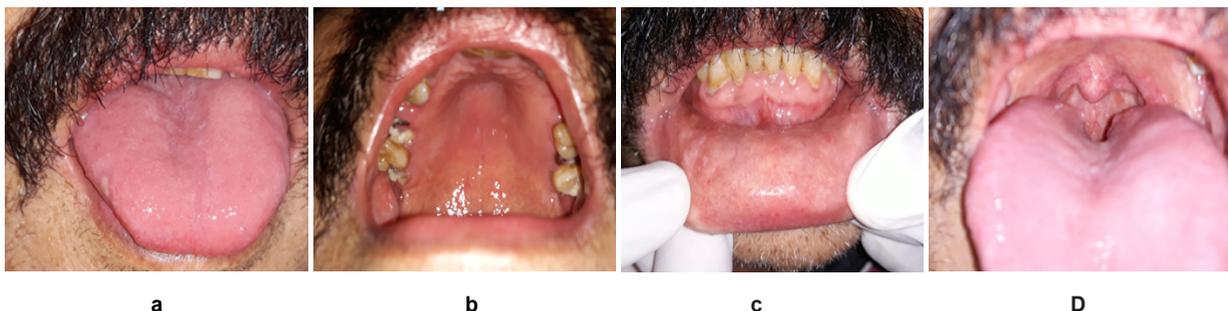
dasar mulut, orofaring tidak dapat dinilai karena pasien kesakitan saat akan dilakukan pemeriksaan (Gambar 2). Terapi klorheksidin glukonat 0,2% dan pemberian multivitamin tetap dilanjutkan, diet cair tinggi kalori 3 kali sehari diberikan karena pasien mengalami kesulitan makan, serta diberikan nistatin oral suspensi. Penyampaian *Oral Hygiene instruction* (OHI) dan KIE diberikan kepada pasien dan keluarga mengenai tata cara pemberian nistatin oral suspensi dengan dosis 4 kali 2ml sehari, dikulum 1-2 menit kemudian ditelan, disertai instruksi pengompresan dengan kassa steril yang dibasahi nistatin oral suspensi pada bagian lidah dan palatum.



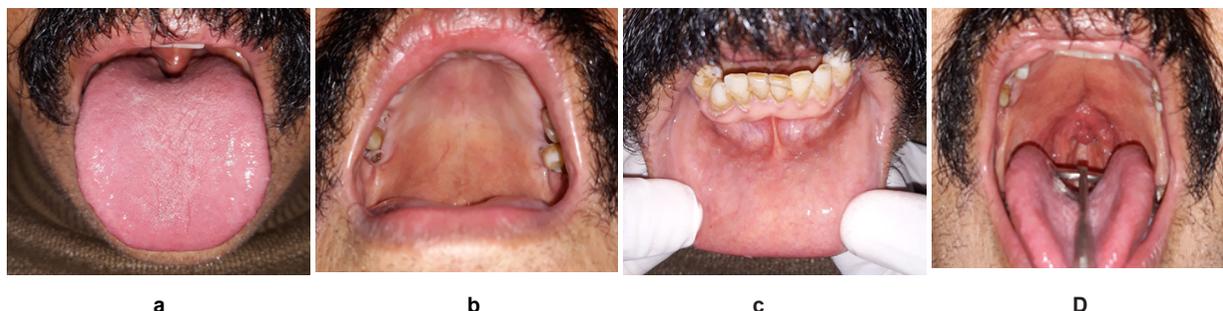
Gambar 2. (a) Plak putih kekuningan dan multipel ulser pada dorsal lidah. (b) Plak kuning keputihan pada palatum durum. (c) Multipel ulser pada bibir atas dan bawah. (Sumber: Dokumentasi pribadi)

Kunjungan berikutnya, nyeri pada tenggorokan sudah tidak ada, sariawan mulai berkurang, dan pasien sudah dapat membuka mulut secara maksimal dibandingkan sebelumnya. Pemeriksaan kelenjar getah bening submandibula tidak terasa sakit, dan multipel ulser pada bibir sudah hilang. Pemeriksaan intraoral multipel ulser pada mukosa labial atas dan bawah sudah berkurang, mukosa bukal kanan dan kiri, lateral lidah, dorsal lidah, ventral lidah masih terdapat multipel ulser namun rasa sakit sudah tidak dirasakan dan secara

klinis menunjukkan perbaikan positif (Gambar 3), terapi diteruskan sedangkan diet cair dan nistatin oral suspensi dihentikan. Pasien diperbolehkan pulang dari bagian IPD, dan diminta kontrol kembali ke bagian IPM satu minggu kemudian. OHI dan KIE tetap ditekankan kepada pasien dan keluarga agar perawatan rongga mulut pasien tetap terjaga dengan baik meskipun pasien sudah boleh pulang ke rumah. Kepatuhan pasien dan keluarga dalam melaksanakan OHI dan KIE pada kasus ini menjadi kunci keberhasilan dalam perawatan.



Gambar 3. (a) Multipel ulser mulai menghilang dari dorsal lidah. (b). Plak putih menghilang dari palatum. (c) Multipel ulser pada bibir atas dan bawah mulai mengalami penyembuhan. (d) Multipel ulser pada orofaring mulai mengalami penyembuhan. (Sumber: Dokumentasi pribadi)



Gambar 4. (a) Multipel ulser hilang dari dorsal lidah. (b). Plak putih hilang dari palatum. (c) Multipel ulser pada bibir atas dan bawah sudah mengalami penyembuhan. (d) Multipel ulser pada orofaring sudah mengalami penyembuhan. (Sumber: Dokumentasi pribadi)

Kunjungan berikutnya, nyeri pada tenggorokan sudah tidak ada, sariawan serta plak putih tebal sudah hilang dari rongga mulut. Pemeriksaan ekstraoral kelenjar getah bening tidak teraba, dan ulser pada bibir sudah tidak ada. Pemeriksaan intraoral mukosa labial, mukosa bukal dan lidah terbebas dari lesi ulser (Gambar 4).

PEMBAHASAN

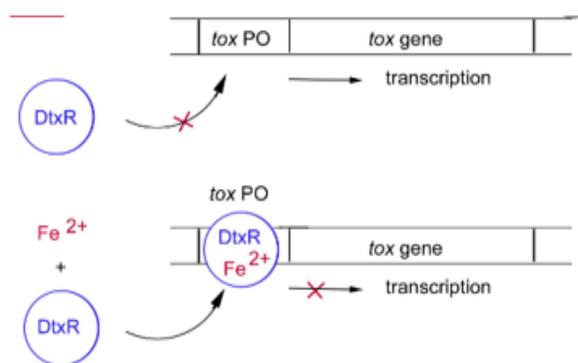
Pasien adalah seorang pria berusia 57 tahun, diperkirakan pada tahun kelahirannya penyelenggaraan program nasional imunisasi difteri di Indonesia baru dimulai sejak tahun 1976, yang artinya pasien tidak mendapat imunisasi difteri, atau bila pasien telah terinfeksi sebelumnya, maka kekebalan yang terbentuk tidak memadai untuk melindungi pasien dari serangan infeksi berikutnya.^{13,14} Pasien dirujuk ke IPM dengan kondisi perbaikan pasca difteri yang baru saja terjadi pada saat KLB, sehingga pada pemeriksaan apus sudah tidak ditemukan lagi *C. diphtheriae*, tetapi secara klinis didapatkan pseudomembran pada lidah dan palatum disebabkan karena buruknya kebersihan dan kesehatan rongga mulut, sehingga menyebabkan keluhan gangguan penelanan.

Laporan kasus lain menyebutkan pasien dengan diagnosis suspek difteri berdasarkan tanda dan gejala klinis yang diperoleh dari anamnesis seperti suhu tubuh yang tinggi, menggigil diikuti oleh sakit tenggorokan, sulit menelan makanan, mual, muntah, tubuh lemah, leher bengkak, dan rongga mulut kotor. Pemeriksaan fisik menunjukkan suhu lebih dari 38°C, peradangan pada kedua amandel. Uvula, palatum keras, dan lidah tampak kotor dan “bullneck”.¹⁵

Manajemen perawatan kasus pasien ini secara umum meliputi peningkatan kebersihan mulut (*oral hygiene*), pemberian obat antijamur, eliminasi faktor predisposisi kandidiasis, rehidrasi cairan serta gizi yang baik. Lesi oral pada pasien memiliki prognosis yang baik bila dilakukan pengobatan yang efektif dan tepat. Kasus pasien seperti ini sangat diperlukan komunikasi yang baik untuk dapat menyerap informasi yang diberikan dan edukasi yang dapat diterapkan sehingga dapat dicapai kesehatan yang optimal.

Toksin yang dihasilkan oleh *C. diphtheriae* berperan dalam patogenesis dan manifestasi klinis difteri, gen yang mengkode toksin (*tox+*) dibawa oleh *lysogenic bacteriophage*. Kehadiran gen *tox+* *phage* dalam strain *C. diphtheriae* tidak berarti bahwa gen tersebut selalu diekspresikan. Produksi toksin diregulasi oleh *corynebacterial iron-binding repressor* atau *diphtheria toxin repressor protein* (*dtxR*) yang juga terdapat pada isolat non-toksigenik. Oleh karena itu non-toksigenik isolat berfungsi sebagai reservoir potensial untuk munculnya isolat toksigenik jika memiliki gen *dtxR* fungsional dan menjadi terinfeksi dengan *phage* yang membawa gen *tox+*.

Setelah menginfeksi, DNA *bacteriophage* terintegrasi ke dalam materi genetik bakteri kemudian bakteri dapat memproduksi toksin. Dalam lingkungan kaya zat besi, kompleks *dtxR* zat besi melekat pada gen *tox+* dan menghambat transkripsi sehingga dapat memproduksi toksin. Dalam lingkungan sedikit zat besi, molekul *DtxR* dilepaskan dan gen *tox+* ditranskripsi. Sel yang lisis kemudian akan melepaskan toksin dan *bacteriophage* baru. Toksin merupakan polipeptida dengan berat 62.000-dalton, memiliki



Gambar 5. Gen *tox*⁺ diregulasi oleh DtxR. Pengikatan zat besi pada molekul DtxR membentuk kompleks yang mengikat gen *tox*⁺ dan menghambat transkripsi. Menipisnya zat besi memungkinkan produksi toksin.¹⁵

subunit B yang berperan dalam penempelan dan memfasilitasi masuknya ke dalam sel, dan subunit A yang menghambat sintesis protein berbagai jaringan termasuk jantung yang menyebabkan miokarditis serta saraf yang menyebabkan nefritis, *polyneuropathy* dan kelumpuhan.^{1,2,4,15}

Manifestasi klasik difteri meliputi faringitis pseudomembran, pembengkakan tonsil, uvula, kelenjar getah bening servikal, submandibular, dan anterior leher (*bull neck*). Setelah periode inkubasi, onset penyakit umumnya terjadi bertahap dengan gejala awal demam ringan, *malaise*, limfadenopati servikal dan sakit tenggorokan. Infeksi faring dimulai dengan eritema, timbulnya eksudat abu-abu keputihan dan akhirnya eksudat bersatu menjadi pseudomembran yang umumnya ditemukan pada tonsil, kemudian dapat meluas pada pilar tonsillar, uvula, palatum lunak, orofaring, nasofaring hingga mukosa *tracheobronchial*. Pada tahap awal membran berwarna putih mengkilap, kemudian menjadi putih keabuan, bercak nekrotik hijau atau hitam pada membran juga dapat terlihat. Membran terdiri dari fibrin yang melekat kuat dan menyebabkan perdarahan ketika dilepaskan, banyaknya pseudomembran berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit.¹

Diagnosis difteri didasarkan pada tanda dan gejala klinis berupa adanya pseudomembran yang didukung oleh tes laboratorium. Pemeriksaan mikrobiologi dari membran atau jaringan tempat infeksi tidak selalu memberikan gambaran sel-sel bakteri. Efek difteri sebagian besar disebabkan oleh toksin difteri dan bukan sel-sel bakteri secara langsung.⁴ Catatan perawatan pasien yang dilakukan Ilmu Penyakit Saraf, ditemukan

pseudomembran disertai gambaran hiperemis pada tonsil kanan dan kiri. Hasil pemeriksaan mikroskopik dengan pewarnaan Albert tidak ditemukan adanya bakteri batang berhalter. Hasil negatif ini dapat disebabkan karena pasien telah mendapatkan antibiotik dari RS lain beberapa waktu lalu sebelum datang ke RSHS. Pengobatan dengan antibiotik yang tepat menyebabkan 84%-96% pasien menunjukkan hasil negatif terhadap pemeriksaan apus tenggorokan berikutnya, jika hasil laboratorium pasien yang diduga difteri hasilnya negatif, isolasi bakteri dari jaringan terdalem penting dilakukan untuk mendukung diagnosis.¹⁵

Manajemen perawatan pasien dari bagian Ilmu Penyakit Saraf adalah eritromisin per oral dan anti difteri serum (ADS) intravena. Aspek terpenting dari perawatan difteri adalah pemberian antitoksin imunoglobulin akan berefek terhadap toksin untuk menetralkan toksin difteri sebelum berikatan dengan sel, bila toksin berikatan dengan sel maka toksin akan masuk melalui proses endositosis dan membunuh sel. Serum antitoksin harus dimulai sesegera mungkin jika terdapat dugaan difteri. Pengobatan dilengkapi dengan pemberian antibiotik yang digunakan untuk menghambat pertumbuhan *C. diphtheriae*, sehingga produksi toksin akan berhenti. Antibiotik yang direkomendasikan seperti eritromisin, azitromisin, klaritromisin atau golongan benzilpenisilin.^{1,3,8}

Pemeriksaan laboratorium lain yang biasanya dilakukan untuk difteri adalah pemeriksaan darah lengkap dan urinalisis. Hasil pemeriksaan sering menunjukkan peningkatan leukosit dan mungkin juga ditemukan proteinuria ringan.¹⁵

Pemeriksaan darah lengkap sering menunjukkan leukositosis disertai adanya ketidakseimbangan elektrolit (peningkatan kalium, natrium, magnesium dan penurunan kalsium). Terganggunya homeostasis cairan dan elektrolit bisa diakibatkan dari adanya perubahan pada fungsi ginjal, karena ginjal merupakan organ pengendali utama homeostasis cairan, elektrolit dan asam basa dalam tubuh. Kinerja ion dan kation tersebut dapat mempengaruhi transmisi neurokimia dan neuromuskular yang akan mempengaruhi fungsi otot, irama dan kontraktilitas jantung, perasaan (*mood*) dan perilaku.¹⁶

Manajemen perawatan pasien dari bagian IPD untuk memperbaiki ketidakseimbangan

elektrolit, diberikan terapi kalium klorida (KCL) 25 mg dalam 500 cc ringer laktat (RL), kalsium glukonat, serta rehidrasi 2500 cc RL. Pemeriksaan ulang kadar kalium, magnesium, natrium dan kalsium dilakukan setelah pemberian KCL, kalsium glukonat dan rehidrasi RL. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa pengendalian elektrolit ginjal perlu dilakukan untuk membantu memantau pengobatan dan perjalanan penyakit serta membuat prognosis suatu penyakit.¹⁶ Toksin difteri bersifat kardiotoxik dan menyebabkan fragmentasi DNA dan sitolisis yang menghambat sintesis protein sehingga menyebabkan kerusakan jaringan.^{15,17}

Pada pasien ini diduga mengalami komplikasi miokarditis, sehingga dilakukan pemeriksaan *Creatinin Kinase Myocardial Band* (CK-MB), troponin, serta dilakukan elektrokardiografi (EKG) per 24 jam. Peradangan miokarditis menyebabkan pelepasan CK-MB dan troponin. Troponin merupakan penanda spesifik dari miokarditis, troponin lebih spesifik dibandingkan CK-MB dan terbukti sebagai penanda miokarditis yang sensitif dan spesifik, kadar serum troponin jantung berhubungan dengan mortalitas pasien yang tinggi. EKG berperan penting dalam menentukan keparahan penyakit, komplikasi dan prognosis.^{18,19} Hasil pemeriksaan troponin pada pasien menunjukkan hasil yang meningkat yaitu 0,03, hal ini menunjukkan adanya kerusakan pada sel miokard.

Pasien diberikan terapi digoxin 0,5mg intravena, aspilet 80 mg per oral, bisoprolol 1,25 mg per oral, serta ramipril 5mg per oral untuk mengobati adanya keterlibatan hipertensi dan jantung. Tujuan pengobatan hipertensi adalah menurunkan tekanan darah, mengurangi iskemia, dan mencegah gangguan kardiovaskular dan kematian. Dibutuhkan lebih dari satu obat-obatan hipertensi untuk mencapai tekanan darah yang memadai.²⁰ Pasien tetap melakukan kontrol rutin ke IPD setelah diijinkan pulang dari RSHS.

Pasien mengeluhkan nyeri menelan disertai rasa panas dalam rongga mulut sehingga asupan makanan menjadi berkurang. Penurunan kondisi umum ini dapat menjadi faktor predisposisi yang mengubah *Candida albicans* (*C. albicans*) atau spesies *Candida* lainnya yang bersifat komensal di rongga mulut menjadi patogen oportunistik, sehingga mampu menyebabkan infeksi yang memperberat kondisi pasien. Beberapa komponen

jamur akan mengubah mekanisme pertahanan *host* misalnya menghambat fagositosis. Polisakarida pada dinding jamur akan menginduksi limfosit T *suppressor*, dan *mannan* pada dinding *C. albicans* akan mengganggu *antigen presenting cell*, sehingga menghambat respon imun. *Candida* akan menimbulkan infeksi bila berkoloni, menginvasi dan bermultiplikasi.^{10,21,22}

Tahap adhesi merupakan interaksi antara *Candida* dengan *host* yang merupakan syarat terjadinya kolonisasi dan invasi. Adhesin merupakan molekul pada permukaan *Candida* yang memfasilitasi adhesi ke permukaan *host*, meliputi protein ALS (*Agglutinin-like sequence*), HWP1 (*hyphal wall protein*). *Candida* juga menghasilkan enzim hidrolitik yang memfasilitasi karakteristik komensal dan patogenitasnya. Ada tiga enzim utama yang diproduksi oleh *Candida*, yaitu SAP (*secreted aspartyl proteinase*), fosfolipase, dan hemolisin. SAP akan mendegradasi protein terkait dengan struktur dan pertahanan imunologi, seperti kolagen, keratin, musin, antibodi, komplemen, dan sitokin selama menginvasi jaringan. Fosfolipase bertanggung jawab menghidrolisis ikatan ester dalam gliserofosfolipid yang menyusun membran sel sehingga menyebabkan lisis dan kematian sel. Kapasitas hemolitik oleh enzim hemolisin digunakan untuk metabolisme, pertumbuhan dan invasi *Candida* selama menginfeksi *host*.²³

Timbulnya kandidiasis oral pada pasien ini tidak terlepas dari faktor-faktor predisposisi seperti penggunaan terapi antibiotik yang berkepanjangan, kekurangan nutrisi (malnutrisi) serta *oral hygiene* yang buruk. Terapi antibiotik yang berkepanjangan akan mengganggu keseimbangan flora normal sehingga memungkinkan *C. albicans* dapat melemahkan pertahanan *host*.^{9,22} Diagnosis kandidiasis oral pada dasarnya didapatkan secara klinis dan ditegakkan melalui pemeriksaan mikroskopis langsung dan kultur, pengambilan spesimen dilakukan dengan cara mengerok permukaan lesi yang diduga terinfeksi *Candida*. Pemeriksaan mikroskopis langsung merupakan pemeriksaan yang paling mudah dan murah untuk melihat keberadaan *Candida*, menggunakan KOH 10%, pengecatan *toluen blue* dan Gram. Pemeriksaan kultur jamur digunakan untuk mengidentifikasi spesies *Candida*. Pengobatan kandidiasis oral didasarkan pada empat fundamental yaitu diagnosis awal yang akurat,

koreksi faktor predisposisi atau penyakit yang mendasari, evaluasi jenis infeksi *Candida*, dan penggunaan obat antijamur yang tepat serta mengevaluasi rasio efikasi/toksitas dalam setiap kasus.^{8,24}

Pengobatan farmakologi kandidiasis dapat dibedakan menjadi dua prosedur. Obat topikal diaplikasikan pada daerah yang terkena untuk infeksi superfisial dan obat-obatan sistemik untuk infeksi yang lebih luas dan tidak cukup dengan penggunaan terapi topikal.⁸ Pemberian terapi antijamur topikal dan sistemik umumnya aman dan sangat efektif.²² Terapi yang diberikan dari instalasi IPM untuk pasien ini berupa mengulung dan menahan agak lama cairan nistatin oral suspensi kemudian menelannya, selain itu juga dilakukan pengerokan ringan pada dorsum lidah dan palatum durum menggunakan kassa steril yang dibasahi nistatin. Pemberian nistatin oral suspensi diberikan dengan asumsi bahwa keberadaan koloni *Candida* pada permukaan mukosa oral harus dilakukan secara mekanis, dan hal ini diberikan juga sebagai tindakan untuk meningkatkan *oral hygiene* pasien. Mekanisme aksi nistatin ini dimulai segera setelah berkontak dengan koloni *Candida*.²⁵

Banyak obat antijamur tersedia untuk pengobatan kandidiasis oral, meliputi poliene seperti nistatin, amfoterisin B serta azol seperti ketokonazol (imidazol) dan flukonazol (triazol).^{21,26} Nistatin merupakan *macrolide* poliene aktif-membran yang dihasilkan oleh *Streptomyces noursei*, memiliki aktivitas fungisida terhadap *C. albicans* spp. Nistatin tidak diabsorpsi pada saluran gastrointestinal ketika diberikan secara oral, penggunaan nistatin secara topikal merupakan rute pemberian yang paling umum dalam kedokteran gigi. Mekanisme aksi poliene antijamur meliputi 2 tahap. Pertama, poliene akan mengikat ergosterol yang merupakan komponen membran sel *C. albicans*, sehingga menghasilkan pembentukan pori transmembran, kebocoran ion dan sekuestrasi ergosterol. Kedua, induksi stres oksidatif juga berperan terhadap aktivitas antijamur poliene. Nistatin memiliki sedikit efek samping dan tidak ada interaksi obat yang dilaporkan, sehingga tetap merupakan pilihan perawatan.^{11,21,27}

Flukonazol merupakan golongan azol yang memiliki efek sangat rendah terhadap supresi pembentukan *germ tube* dan supresi non signifikan pada *cell-surface hydrophobicity* (CSH).

Perbedaan antara golongan poliene dan azol terletak pada perbedaan mode aksinya. Poliene bersifat fungisida dan azol bersifat fungistatik, yang mungkin menjadi alasan kepekaan terhadap struktur permukaan sel *Candida*.²¹ Golongan azol menghambat sintesis komponen dinding sel jamur melalui penghambatan lanosterol *14- α -demethylase*, enzim yang mengkonversi lanosterol menjadi ergosterol. Deplesi ergosterol menyebabkan ketidakstabilan membran dan hiperpermeabel sehingga mengganggu pertumbuhan jamur.²⁴ Kasus resistensi terhadap obat poliene seperti nistatin jarang terjadi, sedangkan terapi flukonazol yang berkelanjutan dapat menyebabkan resistensi.²⁷ Penelitian Mertas dkk (2015) menyatakan bahwa *C. albicans* resisten terhadap flukonazol.²⁸

Terapi suportif lain yang diberikan pada pasien berupa pemberian obat kumur klorheksidin glukonat 0,2%, multivitamin dan pemberian diet cair tinggi protein. Klorheksidin glukonat merupakan antiseptik dan disinfektan biguanida dengan potensi penggabungan aksi mekanis cairan inert dalam menghilangkan bakteri secara fisik dan efek antimikroba kimia aktif tanpa merusak jaringan *host*. Klorheksidin menempel pada bakteri gram negatif dan gram positif serta sejumlah jamur dan virus yang bermuatan negatif dan menembus dinding sel. Klorheksidin bertindak sebagai bakteristatik dan bakterisid dan menunjukkan toksitas yang rendah terhadap jaringan *host*. Klorheksidin pada konsentrasi rendah, bersifat bakteristatik yaitu menghambat enzim yang terikat membran, sementara pada konsentrasi yang lebih tinggi bersifat bakterisida melalui koagulasi ATP dan asam nukleat. Penggunaan agen antiseptik seperti klorheksidin dapat menjangkau daerah yang sulit dilakukan penyikatan. Klorheksidin glukonat menciptakan lingkungan alkali dalam mulut, meski memiliki efek samping berupa rasa tidak nyaman pada pasien akibat perubahan sensor pengecap dan terjadi pewarnaan pada lidah bila dipakai lebih dari 2 minggu.^{8,29-31}

Hasil pemeriksaan imunologi spesimen serum anti HSV 1 IgG pada pasien ini menunjukkan peningkatan seropositif titer anti HSV I IgG yaitu 32,9. Hal ini menunjukkan bahwa pasien pernah mengalami infeksi primer oleh HSV 1 yang biasanya terjadi selama masa kanak-kanak. Tes virus herpes simpleks IgG bermanfaat untuk mengidentifikasi

karier HSV, reaktivasi HSV berhubungan dengan konsentrasi IgM yang lebih rendah. Pada kasus ini, diagnosis ditegakkan sebagai *recurrent intraoral herpes simplex infection* (RIH). HSV bersifat laten atau dorman dan dapat mengalami reaktivasi. Rekurensi akibat reaktivasi virus ini dapat diinduksi oleh rangsangan yang berbeda seperti lingkungan, penyakit, paparan sinar ultraviolet, trauma mekanik, kosmetik, stres psikologis, demam, diet makanan dan keadaan immunosupresi yang menimbulkan manifestasi klinis.³²⁻³⁵

Infeksi HSV 1 pada pasien kemungkinan dirangsang oleh adanya penyakit, demam, faktor diet makanan serta keadaan immunosupresi. Terapi pasien meliputi perbaikan gizi melalui asupan makanan dan nutrisi, serta pemberian analgesik seperti paracetamol untuk mengatasi rasa sakit. Pasien tidak diberikan antivirus karena menurut beberapa pustaka, pemberian antivirus *acyclic analog nucleoside* yang salah satunya adalah acyclovir, tidak lagi efektif untuk terapi antivirus setelah 72 jam.³²

Terapi suportif untuk pasien ini diberikan multivitamin yang mengandung vitamin B₁₂ dan asam folat, serta diet cair tinggi kalori diberikan karena pasien mengalami kesulitan untuk makan, disertai nyeri pada tenggorokan, sudut bibir kanan dan kiri dengan diagnosis cheilitis angularis yang semakin bertambah sehingga pasien mengalami kesulitan untuk membuka mulut. Pemberian multivitamin diharapkan agar periode penyembuhan menjadi lebih cepat.

Vitamin merupakan senyawa organik yang dibutuhkan oleh tubuh manusia sebagai nutrisi penting yang dibutuhkan dalam jumlah spesifik, vitamin tidak dapat disintesis dalam jumlah yang cukup oleh tubuh manusia, dan karena itu harus diperoleh dari makanan. Vitamin B₁₂ bersama asam folat akan membentuk senyawa *S-adenosylmethionine* yang terlibat dalam fungsi kekebalan tubuh. Vitamin B₁₂ dan asam folat juga berperan dalam proses regenerasi dan reepitelisasi sel. Semua vitamin B membantu tubuh untuk mengubah makanan (karbohidrat) menjadi bahan bakar (glukosa), yang digunakan untuk menghasilkan energi.³⁵⁻³⁹ Pasien mengalami pemulihan dari lesi ekstraoral dan intraoral setelah perawatan multidisiplin selama 6 hari perawatan.

Pendekatan multidisiplin ilmu mempunyai peran penting dalam keberhasilan perawatan

pasien dengan manifestasi oral pasca difteri sehingga dapat menghindari risiko mortalitas terutama jika terjadi pada masa Kejadian Luar Biasa (KLB). Sangat penting untuk menangani lesi oral pasien pasca difteri sebagai bagian dari perawatan multidisiplin sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

Keberhasilan perawatan pasien meliputi hilangnya nyeri pada tenggorokan, sariawan serta plak putih tebal hilang dari rongga mulut, hal ini memerlukan kepatuhan pasien dan keluarga dalam melaksanakan OHI dan KIE yang telah diberikan. Peran dokter gigi terutama di bidang Ilmu Penyakit Mulut perlu memberikan penekanan pada pasien untuk sadar akan kebersihan mulutnya, karena kebersihan gigi dan mulut dapat mencegah timbulnya infeksi oportunistik yang dapat memperparah keadaan rongga mulut pasien.

SIMPULAN

Manajemen perawatan dengan manifestasi oral difteri berhasil dilakukan dengan melalui terapi farmakologis, terapi penunjang dan edukasi yang komprehensif. penekanan kebersihan mulut pasien, karena kebersihan gigi dan mulut dapat mencegah timbulnya infeksi oportunistik yang dapat memperparah keadaan rongga mulut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cohen C, De Gouveia L, Du Plessis M, McCarthy K, Mlisana K, Moodley P et al. Diphtheria: NICD recommendations for diagnosis, management and public health response. 2016. h. 1-19.
2. Lehloeny R, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012 Apr;10(4):475-86. DOI: [10.1586/eri.12.13](https://doi.org/10.1586/eri.12.13).
3. Samaranayake, L. *Essential microbiology for dentistry*, 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2012. h. 212.
4. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Perez M, Bagan J. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent* 2014 Dec; 6(5):e576–82. DOI: [10.4317/jced.51798](https://doi.org/10.4317/jced.51798).
5. Lestari PE. Peran faktor virulensi pada patogenesis infeksi *Candida albicans*. *Stomatognathic (JKG Unej)* 2010;7(2):113-7.

6. Coronado-castellote L, Jiménez-soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent* 2013 Dec 1;5(5):e279-86. DOI: [10.4317/jced.51242](https://doi.org/10.4317/jced.51242).
7. Lyu X, Zhao C, Hua H, Yan Z. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016 Mar 16;10:1161-71. DOI: [10.2147/DDDT.S100795](https://doi.org/10.2147/DDDT.S100795).
8. Bauman RW. *Microbiology with diseases by body system*. 2012.
9. Fajriyah I. Hubungan pengetahuan ibu dan dukungan keluarga dengan status imunisasi TD pada sub PIN difteri *J Berkala Epidemiol* 2014;2(3):404–15.
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Difteri akan dapat diatasi*. Jakarta: Ministry of Health Republic of Indonesia 2018. h. 1-2.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Meningkatnya kasus difteri, 3 provinsi sepakat lakukan respon cepat*. Jakarta: Ministry of Health Republic of Indonesia 2017. h. 14–5.
12. Komariah, Sjam R. Kolonisasi candida dalam Rongga Mulut. *Maj Kedok FK UKI XXVIII*, 2012:39-47.
13. Harmasdiyani R. Pengaruh karakteristik ibu terhadap ketidakpatuhan pemberian imunisasi dasar lengkap pada anak bawah dua tahun. *J Berk Epidemiol* 2015;3:304–14.
14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia R. *Buku ajar imunisasi*. Jakarta: Pusat Pendidikan dan Pelatihan Tenaga Kesehatan 2014. h. 1–100.
15. Arfijanto MV, Mashitah SI, Widiyanti P, Bramantono. A patient with suspected diphtheria. *Ind J Tropic Infect Disease* 2010 May-Aug;1(2):69–76.
16. Frassetto LA, M. *Corynebacterium Infections*. 2017. h. 1–5.
17. Martono. Penurunan resiko henti jantung pada asuhan keperawatan pasien yang dilakukan hemodialisa melalui pengendalian overload cairan kalium serum. *J Ilmu Kes* 2015;4(1):1–5.
18. Samdani S, Jain A, Meena V, Meena CB. Cardiac complications in diphtheria and predictors of outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 Jan;104:76-8. DOI: [10.1016/j.ijporl.2017.10.032](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.10.032).
19. Singh G, Baweja PS. Creatine kinase-MB. *Am J Clin Pathol* 2014 Mar;141(3):415-9. DOI: [10.1309/AJCPBIK3G4BWEJKO](https://doi.org/10.1309/AJCPBIK3G4BWEJKO).
20. Yuneidi M, Ramatillah DL, Ayuningtia D. Penatalaksanaan efek samping penggunaan digoksin pada pasien dewasa penderita gagal jantung di Rumah Sakit Islam Jakarta periode Januari- Maret 2015. *Social Clinical Pharmacy Indonesia J* 2017;1(2):46–54.
21. Maraj I, Makaryus JN, Ashkar A, McFarlane SI, Makaryus AN. Hypertension management in the high cardiovascular risk population. *Int J Hypertens* 2013;382802. DOI: [10.1155/2013/382802](https://doi.org/10.1155/2013/382802).
22. Ellepola AN, Joseph BK, Chandy R, Khan ZU. The postantifungal effect of nystatin and its impact on adhesion attributes of oral *Candida dubliniensis* isolates. *Mycoses*. 2014 Jan;57(1):56-63. DOI: [10.1111/myc.12102](https://doi.org/10.1111/myc.12102).
23. Fischer DJ, Treister NS, Pinto A. *Risk assessment & oral diagnostics in clinical dentistry*. 1st ed. Wiley-Blackwell. A John Wiley & Sons Inc.; 2013. h. 114-7.
24. Wibawa T. The role of virulence factors in *Candida albicans* pathogenicity. *J Med Sci* 2016;48(1):58–68. DOI: [10.19106/JMedSci004801201606](https://doi.org/10.19106/JMedSci004801201606).
25. Kusumaputra BH, Zulkarnain I. Penatalaksanaan kandidiasis mukokutan pada bayi (treatment of mucocutaneous candidiasis in infant). *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin* 2014;26(2):139–45.
26. Rosa EAR. *Oral candidosis epidemiology, Oral candidosis: physiopathology, decision making, and therapeutics*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2015. h. 1-6.
27. Spampinato C, Leonardi D. *Candida Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agents*. *Biomed Res Int*. 2013;204237. DOI: [10.1155/2013/204237](https://doi.org/10.1155/2013/204237).
28. Melkoumov A, Goupil M, Louhichi F, Raymond M, de Repentigny L, Leclair G. Nystatin nanosizing enhances in vitro and in vivo antifungal activity against *Candida albicans*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013;68(9):2099–105. DOI: [10.1093/jac/dkt137](https://doi.org/10.1093/jac/dkt137).
29. Rezeki S, Chismirina S, Iski A. Pengaruh ekstrak daun sirih merah (*piper crocatum*) terhadap pertumbuhan candida albicans. *J Syiah Kuala Dent Soc* 2017;2(1):52-62.

30. Gnatta JR, da Silveira IR, Lacerda RA, Padoveze MC. Evidence on the best chlorhexidine concentration to perform oral hygiene: Meta-analysis Evidências sobre a melhor concentração de clorexidina para higiene bucal: metanálise. 2016. DOI: [10.15343/0104-7809.2013374464471](https://doi.org/10.15343/0104-7809.2013374464471).
31. Kim HS, Chang SW, Baek SH, Han SH, Lee Y, Qiang Zhu et al. Antimicrobial effect of alexidine and chlorhexidine against Enterococcus faecalis infection. Int J Oral Sci 2013;5:26–31. DOI: [10.1038/ijos.2013.11](https://doi.org/10.1038/ijos.2013.11).
32. Gupta M, Garg R. Oral Hygiene Practices in Critically Ill Patient Requiring Endotracheal Intubation and Mechanical Ventilation. J Anesth Crit Care Open Access 2017;7(1):00246. DOI: [10.15406/jaccoa.2017.07.00246](https://doi.org/10.15406/jaccoa.2017.07.00246).
33. Marlina E, Soebadi B. Penatalaksanaan infeksi herpes simpleks oral rekuren. Dentofasial 2013;12(1):28-32.
34. Liermann K, Schäfler A, Henke A, Sauerbrei A. Evaluation of commercial herpes simplex virus IgG and IgM enzyme immunoassays. J Virol Methods 2014;199:29-34. DOI: [10.1016/j.jviromet.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2014.01.001).
35. Lugito MDH, Pradono SA. Valacyclovir in the management of recurrent intraoral herpes infection. J Dent Ind 2014;21(1):27–31.
36. Stoopler ET, Balasubramaniam R. Topical and systemic therapies for oral and perioral herpes simplex virus infections. Calif Dent Assoc J 2013;41:259–62.
37. Brescoll J, Daveluy S. A review of vitamin B12 in dermatology. Am J Clin Dermatol 2015;16: 27–33. DOI: [10.1007/s40257-014-0107-3](https://doi.org/10.1007/s40257-014-0107-3).
38. Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. J Heal Res Rev 2014;1, 5.
39. Yang TY, Chang GC, Hsu SL, Huang YR, Chiu LY, Sheu GT. Effect of folic acid and vitamin on pemetrexed antifolate chemotherapy in nutrient lung cancer cells. Biomed Res Int. 2013;389046. DOI: [10.1155/2013/389046](https://doi.org/10.1155/2013/389046).
40. Krasteva A, Kisselova A, Dineva V, Ivanova A. Folic acid and vitamin B12 levels in bulgarian patients with burning mouth syndrome. J IMAB 2013;19(4):422–5. DOI: [10.5272/jimab.2013194.422](https://doi.org/10.5272/jimab.2013194.422).