

Tatalaksana infeksi *herpes simpleks virus tipe-1* dan *necrotizing ulcerative stomatitis* pada anak dengan anemia aplastik

Yannie Febby Martina Lefaan^{1*}, Wahyu Hidayat², Nanan Nur'aeny²

¹Pusat Kesehatan Masyarakat Wosi, Dinas Kesehatan Kabupaten Manokwari, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran, Indonesia

*Korespondensi: 1yannie18001@mail.unpad.ac.id

Submisi: 16 November 2020; Penerimaan: 23 Maret 2022; Publikasi online: 29 Maret 2022

DOI: [10.24198/jkg.v33i3.30642](https://doi.org/10.24198/jkg.v33i3.30642)

ABSTRAK

Pendahuluan: *Necrotizing ulcerative stomatitis* (NUS) merupakan penyakit inflamasi pada rongga mulut, ditandai oleh ulser nekrosis akut, berkembang cepat serta menyebabkan kerusakan masif pada jaringan. NUS dapat berkembang dari kondisi *necrotizing ulcerative gingivitis* (NUG) dan *necrotizing ulcerative periodontitis* (NUP). NUS dapat disertai infeksi lain, salah satunya infeksi *herpes simplex* tipe 1 (HSV-1). Infeksi HSV-1 dan NUS pada anak dengan anemia aplastik jarang ditemukan. Anemia aplastik merupakan kelainan hematologi, ditandai dengan hipoplastik/aplasia sumsum tulang dan pansitopenia, sehingga menurunkan resistensi host terhadap infeksi. Gingivostomatitis herpetik primer memudahkan perkembangan bakteri komensal seperti bakteri *Fusiform*, *Spirochetes* dan *Pseudomonas aeruginosa* menjadi patogen pada kondisi immunosupresif sehingga meningkatkan progresivitas penyakit periodontal menjadi NUS. Tujuan laporan kasus ini adalah menjelaskan tatalaksana infeksi HSV-1 dan NUS pada anak dengan anemia aplastik. **Laporan kasus:** Seorang anak perempuan usia 3 tahun dengan diagnosis anemia aplastik dan *febrile neutropenia*, dirujuk oleh divisi Hematologi-onkologi anak Rumah Sakit Dr. Hasan sadikin (RSHS) Bandung dengan keluhan pembengkakan pada bibir dan stomatitis. Hasil pemeriksaan darah menunjukkan adanya pansitopenia dan pemeriksaan anti HSV-1 IgG reaktif. Diagnosis terkait kondisi bibir dan mulut pasien adalah Infeksi HSV-1 dan NUS. Tatalaksana yang dilakukan adalah *debridement* dengan Hidrogen peroksida 1,5% (H_2O_2 1,5%), kontrol plak dengan *chlorhexidine digluconate* 0,12% dan multivitamin. Pembengkakan mulai membaik setelah 3 hari *debridement* serta memberikan hasil yang signifikan setelah 1 bulan perawatan. **Simpulan:** Tatalaksana berupa peningkatan oral hygiene dan terapi antiseptik dapat memperbaiki kondisi infeksi HSV-1 dan NUS, khususnya pada pasien dengan kondisi immunosupresif seperti anemia aplastik.

Kata kunci: *febrile neutropenia*; stomatitis; herpes simpleks; anemia; *spirochetes*

Management of type-1 herpes simplex virus infection and necrotising ulcerative stomatitis in children with aplastic anaemia

ABSTRACT

Introduction: *Necrotising ulcerative stomatitis* (NUS) is an inflammatory disease of the oral cavity, characterised by acute necrotising ulcers, proliferating, and causing massive tissue damage. NUS can be developed from *necrotising ulcerative gingivitis* (NUG) and *necrotising ulcerative periodontitis* (NUP). NUS can be accompanied by other infections, such as *herpes simplex* type 1 (HSV-1) infection. However, HSV-1 and NUS infections in children with aplastic anaemia are rare. Aplastic anaemia is a haematological disorder characterised by hypoplastic/bone marrow aplasia and pancytopenia, reducing the host's resistance to infection. Primary herpetic gingivostomatitis facilitates the development of commensal bacteria such as *Fusiform* bacteria, *Spirochetes* and *Pseudomonas aeruginosa* to become pathogens under immunosuppressive conditions, thereby increasing the progression of periodontal disease to NUS. This case report aims to describe the management of HSV-1 and NUS infections in children with aplastic anaemia. **Case report:** A 3-year-old female child diagnosed with aplastic anaemia and *febrile neutropenia* was referred by the paediatric haematology-oncology division of Dr Hasan Sadikin Hospital (RSHS) Bandung with complaints of swelling of the lips and stomatitis. Blood test results showed pancytopenia and reactive anti-HSV-1 IgG examination. The diagnosis related to the patient's lips and mouth condition was HSV-1 and NUS infection. The treatment is *debridement* with 1.5% hydrogen peroxide (H_2O_2 1.5%), plaque control with 0.12% *chlorhexidine digluconate* and multivitamins. After three days of *debridement*, the swelling started to improve and gave significant results after one month of treatment. **Conclusion:** Management of improving oral hygiene and antiseptic therapy can improve the condition of HSV-1 and NUS infections, especially in patients with immunosuppressive conditions such as aplastic anaemia.

Keywords: *febrile neutropenia*; stomatitis; herpes simplex; anaemia; *spirochetes*

PENDAHULUAN

Necrotizing ulcerative stomatitis (NUS) merupakan penyakit inflamasi pada rongga mulut ditandai dengan munculnya ulser nekrotik, sangat sakit. Kerusakan jaringan progresif mengenai epitel, jaringan konektif serta interdental papilla.^{1,2,3,4} Menurut Horning dan Cohen, penyakit ini merupakan perkembangan dari *necrotizing ulcerative gingivitis* (NUG) dan *necrotizing ulcerative periodontitis* (NUP). *Cancrum oris* (noma) dapat ditemukan pada stadium lanjut, ditandai oleh terbukanya tulang alveolar.^{4,5}

Progresivitas NUG menjadi NUS dipengaruhi banyak faktor, diantaranya kebersihan mulut yang buruk, stres, *lifestyle*, malnutrisi, merokok, alkohol, kurang tidur, dan adanya penyakit penyerta yang menurunkan sistem imun.^{4,6} Menurunnya sistem imun atau immunosupresif mengakibatkan terjadi kerentanan terhadap infeksi bakteri.² Patogenesis dari NUS sendiri belum diketahui secara pasti namun berhubungan dengan bakteri *Fusiform* dan *Spirochete*.^{1,2,7} Bakteri *Fusiform* (*Fusobacterium necrophorum*), *Spirochetes* (*Borrelia species*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, dan *Prevotella intermedia* ditemukan pada plak dan jaringan pasien dengan penyakit periodontal.^{2,4,7} Bakteri ini bersifat komensal rongga mulut namun, pada kondisi immunosupresif dapat menjadi patogen, karena memiliki kemampuan untuk merusak epitel dan jaringan ikat dengan melepaskan endotoksin.²

Penelitian pada abad ke-21, mengindikasikan adanya strain virus yang berkontribusi pada penyakit periodontal dan menjadi wawasan baru tentang etiologi penyebab penyakit periodontal.⁷ Virus herpes diketahui berkontribusi pada perkembangan lesi oral nekrosis. Penelitian Rodrigues Patricia, *et al* ditemukan bahwa lesi agresif periodontitis dapat terjadi akibat virus herpes diantaranya 89% oleh *Epstein-barr virus* (EBV), 78% untuk cytomegalovirus (CMV), 87% untuk *herpes simplex virus* tipe 1 (HSV-1) dan 64% untuk *human herpes virus* tipe 7 (HHV-7). Poket periodontal yang terinfeksi virus herpes cenderung menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih besar daripada poket yang tidak terinfeksi virus ini.⁸

HSV merupakan famili *Herpesviridae*, virus DNA, virus ini menginfeksi 60%-95% dari

populasi.^{9,10,11} HSV-1 sering dikaitkan dengan infeksi oral dan perioral, sedangkan HSV-2 umumnya menyebabkan infeksi genital.^{9,12} HSV-1 sangat menular dan endemis di seluruh dunia, tertular saat kanak-kanak serta mengakibatkan gingivostomatitis herpetika primer. HSV-1 menjadi laten pada trigeminal ganglion, infeksi dan reaktivasi HSV-1 berhubungan dengan sistem kekebalan tubuh. Pasien immunokompromis cenderung mengalami gejala yang lebih parah daripada individu yang immunokompeten.^{13,14,15,16} Infeksi HSV-1 atau reaktivasi HSV-1 juga berhubungan dengan terjadinya *febrile* neutropenia dan tingginya tingkat bakteremia pada pasien dengan immunokompromis seperti pada kondisi anemia aplastik.^{15,16,17}

Anemia aplastik merupakan salah satu penyakit sistemik berupa kelainan hematologi yang ditandai dengan hipoplastik atau aplasia sumsum tulang dan pansitopenia.^{18,19} Tanda dan gejala klinis meliputi kelemahan parah dan *dispnea* bahkan setelah aktivitas fisik ringan, kulit pucat, mati rasa dan kesemutan pada ekstremitas, penurunan resistensi terhadap infeksi, dan *petechiae* pada kulit dan selaput lendir.¹⁸ Resistensi terhadap infeksi, terjadi karena kondisi pansitopenia pada anemia aplastik berupa gangguan eritropoietik dan leukopoietik. Gangguan eritropoietik mengakibatkan terjadinya anemia. Gejala anemia antara lain lemah, *dyspnoe d'effort*, palpitasi cordis, takikardi, pucat dan lain-lain. Gangguan elemen leukopoietik mengakibatkan granulositopenia yang akan menyebabkan penderita menjadi peka terhadap infeksi baik bakteri, virus dan parasit sehingga mengakibatkan keluhan dan gejala infeksi baik bersifat lokal maupun bersifat sistemik.¹⁹

Kasus NUS pada anak dengan anemia aplastik dan infeksi HSV-1 belum banyak dikemukakan dalam artikel yang telah dipublikasikan. Kasus NUS lebih sering ditemukan pada pasien dengan *human immunodefisiensi virus* (HIV), anemia, malnutrisi, stress emosional dan fisik, kemoterapi, agranulositopenia dan immunosupresif. Berbeda dengan kasus ini, selain faktor predisposisi yang telah disebutkan ditemukan juga faktor predisposisi lainnya yaitu infeksi HSV-1. Tantangan penatalaksanaan pada anak-anak dengan NUS berupa sulitnya membujuk anak untuk membuka mulutnya saat *debridement*, akibat rasa sakit. Edukasi dan motivasi dengan pendekatan khusus kepada orang tua pasien berperan penting

dalam kesuksesan perawatan. Tujuan penulisan laporan kasus ini adalah menjelaskan tatalaksana infeksi HSV-1 dan NUS pada anak dengan anemia aplastik.

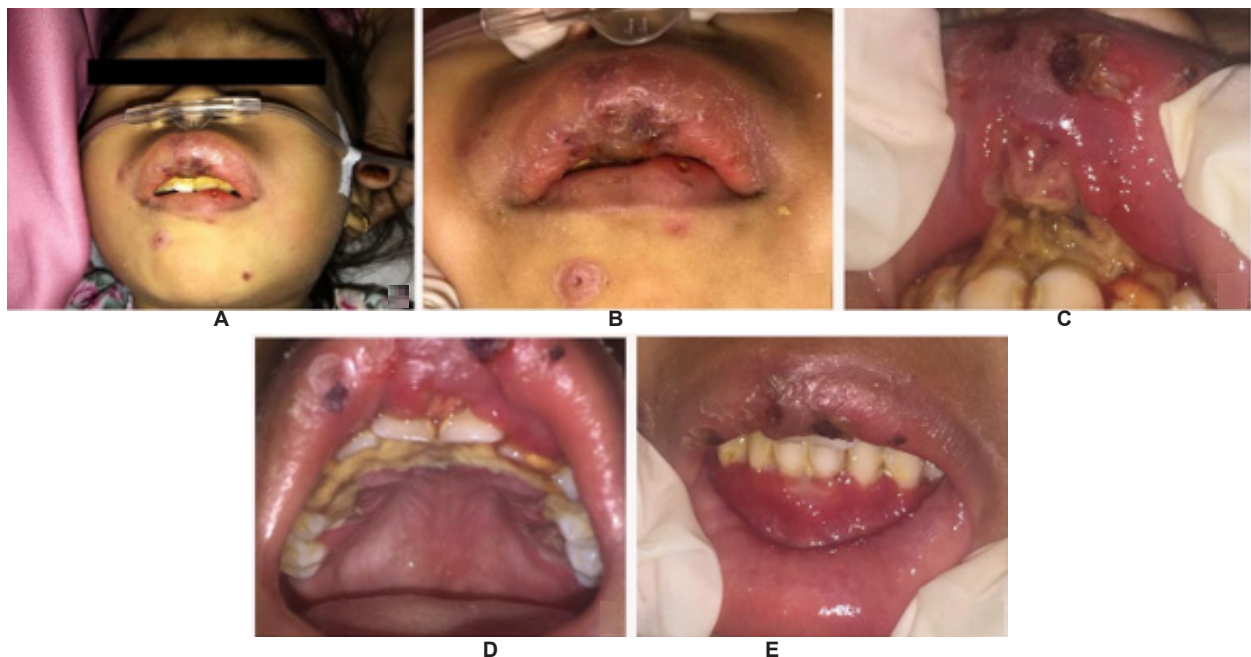
LAPORAN KASUS

Seorang anak perempuan, usia 3 tahun dirujuk oleh divisi hematologi-onkologi anak Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung (RSHS) ke bagian Ilmu Penyakit Mulut dengan keluhan pembengkakan pada bibir yang tidak kunjung membaik, pasien diketahui mengalami *febrile* neutropenia dan anemia aplastik. Penatalaksanaan dari bagian anak, telah diberikan nystatin suspensi oral, ceftazidime, parasetamol dan gentamisin namun pembengkakan pada bibir tidak mengalami penyembuhan. Hasil Anamnesis pada Ibu pasien diketahui informasi yaitu keluhan demam turun naik (suhu 38,8°C) selama 2 minggu sebelum masuk Rumah Sakit, diikuti munculnya banyak sariawan pada rongga mulut dan lentingan berisi nanah pada kulit wajah yang kemudian pecah. Demam tidak mengalami perbaikan sehingga pasien dirawat inap.

Kondisi umum pasien saat dilakukan pemeriksaan tampak sakit sedang dan sesak

serta terpasang selang oksigen (O₂). Pemeriksaan ekstraoral didapatkan wajah simetris, nampak adanya lesi *multiple*, berbentuk bulat, berwarna merah kecoklatan, pada dagu dan sirkum oral kanan (Gambar 1A). Bibir atas tampak bengkak, ditutupi krusta *serosanguinolenta* yang terasa sangat sakit (Gambar 1B). Bibir bawah terdapat lesi ulserasi, tunggal, bentuk oval dengan tepi tidak tegas, dasar putih kekuningan dan terasa sakit.

Pemeriksaan intra oral pada mukosa labial atas terdapat ulser, *single*, bentuk *irregular*, ditutupi jaringan nekrotik berwarna kuning kecoklatan, terasa sakit dan berbau busuk (Gambar 1C). Mukosa bukal kiri terdapat lesi ulserasi, *single*, bentuk *irregular*, ukuran kisaran 0,5 cm diregio gigi 75. Lidah lateral kiri terdapat nodul, *single*, ukuran diameter 0,5 cm, berwarna putih pada ujungnya, ar gigi 75, tidak ada rasa sakit. Gingiva rahang atas lesi ulserasi meluas pada daerah gingiva palatal dan labial serta bukal, ditutupi jaringan nekrotik berwarna kuning kecoklatan, pada regio gigi 56-51 dan 61-64, *tend to bleed* dan terasa sakit (Gambar 1D). Gingiva rahang bawah edema, *crater-like* pada margin anterior gigi geligi bawah pada labial gigi 71-73 dan 81-83 (Gambar 1E), Gigi geligi karies media gigi 51,61 dan karies superfisial gigi



Gambar 1. Kondisi pasien pada kunjungan pertama: A. Terdapat ulser *multiple*, ditutupi krusta merah kecoklatan, pada dagu dan sirkum oral kanan-kiri; B. Edema pada bibir atas, dengan krusta *serosanguinolenta*; C. Mukosa labial atas, terdapat ulser, *single*, bentuk *irregular*, ditutupi jaringan nekrotik berwarna kuning kecoklatan, terasa sakit dan berbau busuk; D. Ulserasi ditutupi jaringan nekrotik berwarna kekuningan pada seluruh gingiva rahang atas, *tend to bleed* dan terasa sakit; E. Gingiva edema, lesi berbentuk *crater-like* pada margin anterior gigi geligi bawah pada labial gigi 73-83.

(Sumber: Dokumentasi pribadi)

71,72, 81,82.

Diagnosis ditegakkan sebagai *necrotizing ulcerative stomatitis* (NUS) ar gigi 51-57 dan 61-67, *necrotizing ulcerative gingivitis* (NUG) ar gigi 73-83, *Coated tongue* skor 2 miyazaki, ulkus traumatik ar lidah lateral kiri, Suspek gingivostomatitis herpetik primer dan Pulpitis *reversible* gigi 51,61,71,81,82. Prognosis pada kunjungan awal ini tampak kurang baik, karena kondisi *febrile* neutropenia yang belum teratasi dengan baik walau telah mendapatkan perawatan dan transfusi darah. Pasien juga masih tampak sangat kesakitan dan kesulitan makan melalui rongga mulut.

Penatalaksanaan yang dilakukan pada pasien ialah melakukan *debridement* menggunakan hidrogen peroksida 1,5% (H_2O_2 , 1,5%) yang dikompres ke lesi dengan menggunakan kassa, kemudian dibilas dengan kompresan kassa yang dibasahi natrium klorida (NaCl) 0,9%. Ibu pasien diedukasi untuk melanjutkan pembersihan gigi geligi dengan menggunakan NaCl 0,9% yang di basahi ke kassa, kemudian digunakan untuk membersihkan rongga mulut. Mengompres bibir dan gusi dengan kasa yang dibasahi *chlorhexidine digluconate* 0,12%, terakhir mengoleskan vaselin album pada bibir dan perencanaan untuk pemeriksaan anti HSV-1 imunoglobulin G (IgG).

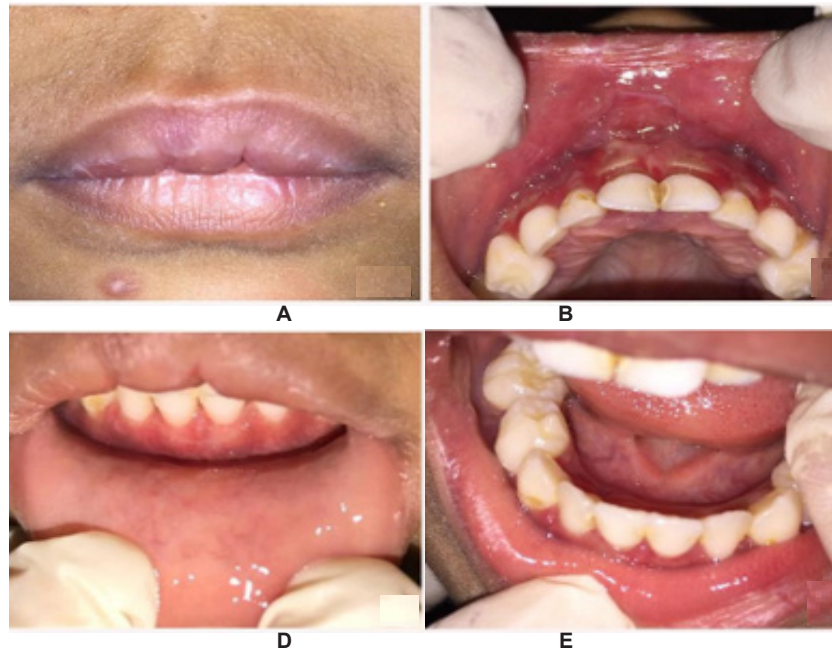
Kondisi pasien pada hari ketiga (27 Juli 2020), setelah dilakukan *debridement*, Ibu pasien mengatakan bahwa pembengkakan pada bibir

atas mulai membaik, bau busuk dari mulut pasien juga sudah mulai berkurang. Pemeriksaan ekstra oral, wajah simetris, tampak lesi *multipel* berbentuk bulat, warna merah kecoklatan pada dagu dan sirkum oral kanan mulai mengalami perbaikan. Pembengkakan pada bibir atas serta ulser mulai membaik, dapat dilihat pada gambar 2A. Kelenjar getah bening (KGB) submandibula, servikal, submentale tidak teraba, tidak sakit, konjungtiva anemis, sklera non ikterik.

Pemeriksaan intra oral masih terdapat ulser, *single*, bentuk *irregular*, tepi *diffuse* meninggi, ukuran kisaran 2x2 cm, ar gigi 51-61 yang terasa sakit pada mukosa labial atas (Gambar 2B). Lesi ulserasi pada mukosa bukal kiri mulai mengalami perbaikan. Dorsum lidah masih terdapat plak putih bisa dikerok dan tidak meninggalkan daerah eritem pada 2/3 anterior lidah. Nodul, *single* pada lidah lateral kiri mulai mengalami perbaikan. Gingiva rahang atas tampak lesi ulserasi dengan tulang alveolar terbuka, meluas pada daerah seluruh gingiva palatal dan labial/bukal hingga ke mukosa labial, ar gigi 53-51 dan 61-63 *tend to bleed*, sakit dengan kegoyangan gigi (Gambar 2B). Gingiva rahang bawah edema dengan lesi berbentuk *crater-like* pada margin anterior gigi geligi bawah pada labial gigi 71-73 dan 81-83 mengalami perbaikan, dapat dilihat pada Gambar 2C. Gingiva rahang atas lesi ulserasi meluas pada daerah gingiva palatal dan labial serta bukal, mulai mengalami perbaikan



Gambar 2. Gambaran perkembangan lesi pada hari ketiga: A. Edema pada bibir atas mengalami perbaikan; B. Ulser, *single*, bentuk *irregular* tepi menggulung dan tampak tulang alveolar dari gigi 53-63 yang masih terasa sakit, serta kegoyangan gigi; C. Edema pada gingiva rahang bawah pada gigi 71-73 dan 81-83 mengalami perbaikan; D. Jaringan nekrotik pada gingiva rahang atas mengalami perbaikan. (Sumber: Dokumentasi pribadi)

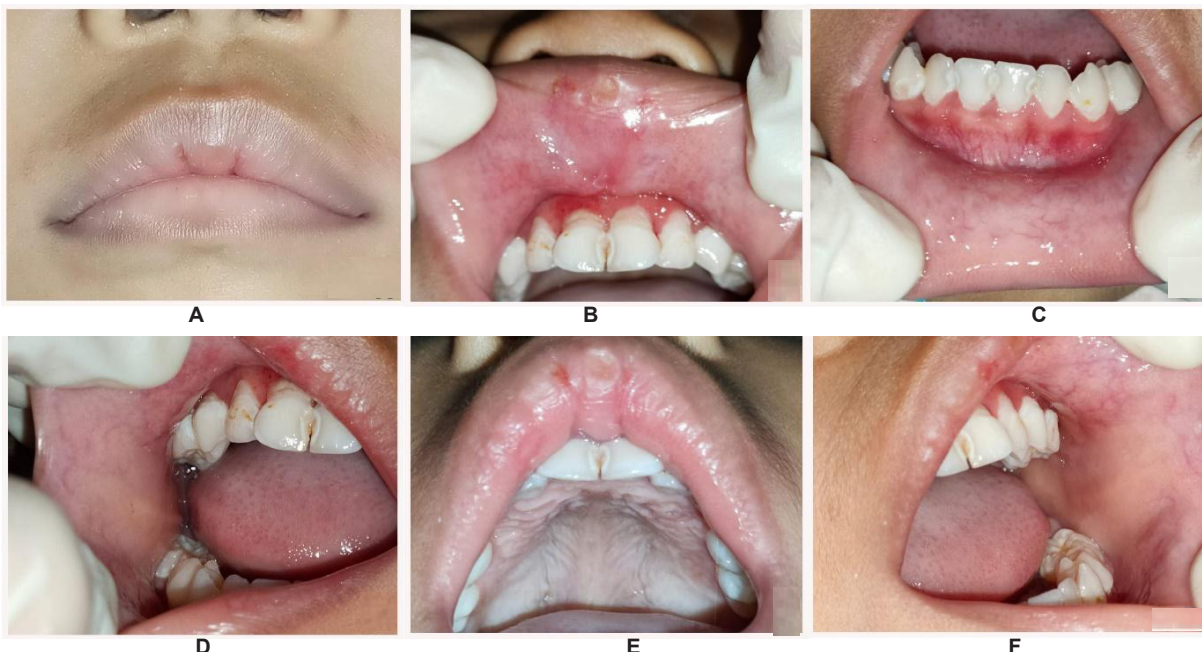


Gambar 3. Kontrol ke 3: A. Penyembuhan pada bibir atas; B. Ulser pada mukosa labial atas mengalami penyembuhan, namun masih tampak eritem; Regenerasi dari gingiva rahang atas mulai tampak, tersisa tulang alveolar gigi 51,61 62 dan 63 yang masih sedikit terekspose; C, D. Gingiva rahang bawah sudah mengalami penyembuhannya. (Sumber: Dokumentasi pribadi)

(Gambar 2D).

Pasien mengalami perbaikan setelah 3 hari *debridement* dan diizinkan pulang. Terapi yang diberikan sewaktu pasien pulang adalah amoksisilin, metronidazole, parasetamol dan multivitamin. Ibu pasien diajarkan cara melakukan *debridement* di

rumah dengan menggunakan *stabilized chlorine dioxide* (Oxyfresh®) minimal 2 kali sehari, kemudian membersihkan gigi geligi menggunakan NaCl 0,9%. Melanjutkan kompres bibir dan gusi pasien menggunakan kasa yang dibasahi *chlorhexidine digluconate* 0,12% sesering mungkin



Gambar 4. Foto pasien, 3 bulan setelah perawatan: A. bibir pasien tampak kering dan eksfoliatif; B. Mukosa labial atas tampak sembuh sempurna, gingiva rahang atas sudah mengalami penyembuhan, tampak eritem pada gingiva gigi 51; C. Mukosa labial bawah dan gingiva tampak mengalami penyembuhan sempurna; D. Mukosa bukal kiri tampak dalam batas normal; E. Gingiva di daerah palatum sembuh sempurna; F. Mukosa bukal kiri tampak dalam batas normal.

(Sumber: Dokumentasi pribadi)

kemudian mengoleskan vaselin album pada bibir.

Kunjungan kontrol dilakukan 1 bulan kemudian, pada saat itu keluhan pasien sudah tidak ada, luka pada bibir atas pasien juga sudah sangat membaik, namun masih terdapat daerah tulang yang masih terekspos pada gigi 51 dan 61. Pemeriksaan ekstra oral, wajah tampak simetris, bibir bawah masih terdapat makula eritem *single*, ditutupi jaringan parut, diameter 0,2 mm ar gigi 72 dan tidak sakit (Gambar 3A). Pemeriksaan intraoral pada dorsum lidah masih terdapat plak putih kekuningan yang bisa dikerok dan tidak meninggalkan daerah eritem pada 2/3 posterior. Mukosa labial atas lesi ulserasi *single*, bentuk *diffus*, dengan tepi meninggi, dasar dalam kemerahan, bentuk *irreguler*, ukuran 1x0,5 cm, jaringan nekrotik sudah tidak ada, dan sudah tidak terasa sakit (Gambar 3B). Gingiva rahang atas terdapat lesi erosif, eritema, edema, nampak pembentukan

jaringan gingiva baru ar gigi 51,52 dan 61, 62 serta nampak tulang alveolar yang belum tertutup sempurna oleh gingiva pada gigi 51 dan 61 (Gambar 3B). Terapi yang diberikan ialah melanjutkan pembersihan rongga mulut dengan menggunakan NaCl 0,9%, kemudian mengkompres lesi pada mukosa labial atas dengan menggunakan povidon iodine 1%. Pasien juga diberikan multivitamin untuk mempercepat proses regenerasi dari jaringan gingiva dan instruksi menghentikan *debridement*. Hasil laboratorium dapat dilihat pada tabel 1.

Penyembuhan total, terjadi pada kontrol 3 bulan setelah perawatan (15 Oktober 2020). Anamnesis pada ibu pasien, mengatakan bahwa luka pada bibir atas sudah sembuh, pada pemeriksaan ekstra oral wajah pucat, simetris, konjungtiva anemis, sklera ikterik, bibir tampak kering tapi tidak ada eksfoliasi. Dorsum lidah terdapat plak putih tipis bisa dikerok dan tidak

Tabel 1. Hasil laboratorium hematologi dan serologi

Hematologi 22 parameter	23/07/2020	28/07/2020	30/07/2020	06/08/2020	Normal	Satuan
Hemoglobin	7,5*	8,3*	11,6	11,5	11,5-13,5	g/dl
Hematokrit	21,3*	24,7*	34,4	35,3	34,0-40,0	%
Eritrosit	2,68*	2,92*	4,12	4,06	3,9-5,3	juta/ml
Leukosit	0,4 ^L *	2,24*	2,71*	6,02	5,5-15,5	10 [^] /μL
Trombosit	46 ^L *	65*	87	402	150-450	ribu/μL
Index eritrosit						
MCV	79,5	84,5	83,5	86,9	75-87	fL
MCH	28,0	28,4	28,2	28,3	24-30	Pg
MCHC	35,2	33,6	33,7	32,6	31-37	%
Hitung jenis leukosit						
Limfosit	85**	70**	58**	36	36-52	%
Neutrofil Batang	0	0	0	0	3-5	%
Neutrofil Segmen	10*	25*	34	51	27-55	%
Total Eusinofil	0,00*	0,00*	0,00*	0,00	0,01-0,4	%
Total Monosit	0,02*	0,11*	0,22*	0,78		10 [^] 3/μL
Total Basofil	0,00*	0,00*	0,00*	0,00	0,01-0,09	10 [^] 3/μL
Total Neutrofil	0,04*	0,56*	0,92*	3,07	2,1-8,89	10 [^] 3/μL
Morfologi darah tepi						
Eritrosit				Normokrom Normositer		
Leukosit				Jumlah cukup, Limfosit Atipik (+)		
Trombosit				Jumlah Cukup, Tersebar		
Kesan				Tersangka Inflamasi		
Non Reaktif:						
Anti HSV-1 IgG	15,6		Grayzone: 9-11			
Reaktif: > 11						

Keterangan: **:Tinggi; *:Rendah; L*: sangat rendah; MCV: *Mean corpuscular Volume*, MCH: *Mean Corpuscular hemoglobin*; MCHC: *Mean Corpuscular hemoglobin concentration*; HSV-1: *Herpes simplex virus tipe 1*.

meninggalkan daerah eritem pada 2/3 posterior lidah. Mukosa bukal kanan dan kiri, mukosa labial atas-bawah, palatum, dasar mulut, ventral lidah, lateral lidah kanan-kiri tidak ada kelainan. Gingiva rahang atas masih tampak sedikit eritem pada gigi 52 namun sudah tidak ada rasa sakit. Manajemen pasien berupa *oral hygiene instruction*, komunikasi, informasi dan edukasi kepada orang tua pasien untuk melanjutkan pembersihan gigi geligi dengan menggunakan sikat gigi berbulu halus dan lembut minimal 2 kali sehari. Menghentikan kompres *povidone iodine* 1% dan mengoleskan vaselin album pada bibir yang kering.

Penulisan laporan kasus ini telah mendapatkan dari keluarga pasien telah diberikan penjelasan (*Informed consent*) foto klinis serta kasus anaknya agar dapat dicantumkan dalam laporan kasus. Penggunaan dokumentasi foto klinis pasien dilakukan dengan tetap merahasiakan identitas dari pasien. Penyembuhan total didapatkan perawatan selama 3 bulan, orang tua pasien merasa sangat senang dan puas dengan perawatan yang diberikan kepada anaknya. Edukasi dan motivasi yang diberikan kepada orang tua pasien adalah untuk lebih meningkatkan pengetahuan tentang pentingnya menjaga perawatan gigi dan mulut anak. Penyembuhan luka pada rongga mulut, membantu anak dapat makan dan minum dengan baik sehingga juga membantu meningkatkan berat badan pasien yang berpengaruh pada kualitas hidup secara keseluruhan.

PEMBAHASAN

Pasien pada kasus ini telah didiagnosis anemia aplastik, 1 bulan sebelum masuk rumah sakit. Diagnosis anemia aplastik ditegakkan berdasarkan keadaan pansitopenia yang ditandai oleh anemia, leukopenia dan trombositopenia.^{19,20,21} Gambaran laboratorium hematologi dari pasien dapat dilihat pada tabel 1, nampak terjadi perbaikan dari kondisi pansitopenia setelah dilakukan perawatan dan transfusi darah. Anemia aplastik merupakan kelainan hematologi yang ditandai dengan terjadinya penurunan (hipoplasia) atau tidak ada faktor pembentuk sel darah dalam sumsum tulang (aplasia), pansitopenia darah perifer, tanpa disertai hepatosplenomegali atau limfadenopati.^{18,19}

Gejala awal dari pasien ialah adanya

demam 2 minggu sebelum masuk Rumah Sakit. Demam pada pasien berlangsung terus menerus selama 2 minggu, tidak turun dengan pemberian parasetamol. Demam yang terjadi pada pasien ini karena penurunan neutrofil dan adanya infeksi (kebanyakan disebabkan oleh karena infeksi virus).²² Demam bukan suatu penyakit, namun merupakan respon normal tubuh terhadap masuknya mikroorganisme (virus, bakteri, parasit, maupun jamur) kedalam tubuh.²² Pasien diketahui mengalami *febrile* neutropenia, suatu sindrom yang terdiri dari 2 gejala, yaitu demam dan neutropenia.²³

Febrile neutropenia merupakan kondisi kedaruratan yang membutuhkan penanganan yang cepat dan tepat, terjadi karena penurunan produksi neutrofil dalam darah serta akumulasi neutrofil di perifer sehingga terjadi peningkatan kerusakan sel serta kerentanan terhadap infeksi (bakteri dan virus).^{24,25,26} *Febrile* neutropenia ialah penyebab umum morbiditas anak-anak dengan imunokompromis seperti anemia aplastik.²⁷

Demam tidak mengalami perbaikan, diikuti terjadinya pembengkakan pada bibir atas, dan bau busuk pada mulut. Pemeriksaan klinis tampak *margin* gingiva rahang bawah anterior pada mukosa labial gigi 73-83 *crater-like* ulser, *punch out*, ditutupi jaringan nekrotik berwarna putih keabuan (Gambar 1E), berdasarkan gambaran klinis tersebut maka ditegakkan diagnosis NUG regio gigi 73-83. NUG merupakan infeksi yang merusak jaringan pada gingiva interdental dan *margin*, yang ditandai dengan hilangnya sebagian dari papilla interdental (*punch out*), perdarahan gingiva dan rasa sakit. NUG merupakan Infeksi pada gingiva yang tidak menular, menyebabkan nyeri, demam dan kelelahan. Gambaran khas dari NUG ialah terbentuknya *crater-like* ulser.^{4,28,29}

Etiologi NUG dan NUS pada pasien ini diduga terjadi karena anemia aplastik, *febrile* neutropenia dan malnutrisi yang mengakibatkan penurunan sistem imun dan kerentanan terhadap infeksi.^{3,4} NUS pada kasus ini, tidak diketahui apakah merupakan perkembangan dari NUG dan NUP² karena pada saat di konsulkan kondisi pasien sudah mengalami NUS di rahang atas dan bibir atas. Kondisi NUS apabila dibiarkan dan tidak segera ditangani, dapat mengakibatkan terjadinya noma.^{2,4} Gambaran klinis yang muncul berupa lesi ulserasi meluas pada daerah gingiva palatal, labial serta bukal dan mukosa labial atas, yang ditutupi

jaringan nekrotik berwarna kuning kecoklatan, *tend to bleed* dan terasa sakit (Gambar 1D). NUS merupakan penyakit inflamasi pada rongga mulut yang ditandai dengan munculnya ulser nekrotik yang sangat sakit, kerusakan jaringan progresif yang mengenai epitel, jaringan konektif, interdental papilla serta tulang alveolar.^{1,2,3,4}

Pemeriksaan penunjang mikrobiologi berupa kultur bakteri dapat dilakukan untuk menegaskan keterlibatan dari bakteri pada terjadinya NUS.^{4,10} Kultur bakteri pada kasus ini tidak dilakukan karena keterbatasan penyediaan layanan di RSHS dan lamanya waktu yang di butuhkan untuk melakukan kultur. Penegakan diagnosis NUG dan NUS didasarkan pada gambaran klinis dari lesi. Patogenesis NUS pada pasien diperkirakan disebabkan oleh kolonisasi bakteri *spirochetes* atau *fusiform* akibat kerusakan pada jaringan periodontal.^{1,4,28,30} Mikro organisme komensal spesifik yang berkontribusi pada patogenesis NUS contohnya bakteri *Fusiform* (misalnya, *Fusobacterium necrophorum*), *Spirochetes* (misalnya, *spesies Borrelia*) dan *Pseudomonas aeruginosa*, selain itu virus herpes juga berperan dalam penekanan kekebalan lokal sehingga meningkatkan pertumbuhan berlebih mikro bakteri dan kandida.⁸ the host immune response and environmental factors. Aggressive periodontitis (AP) Mikrobakteri menghasilkan *eicosanoid* yang memicu pelepasan asam arakidonat, mediator proinflamasi lainnya dan mengaktifkan T-helper 1/T-helper 2 (TH₁/TH₂).^{8,27} Inflamasi lokal rongga mulut pada pasien dengan gangguan respon imun (imunosupresan) contohnya anemia aplastik lebih berpotensi menyebabkan terjadinya lesi oral nekrotik.^{8,28}

Gambaran klinis tidak hanya terdapat ulser nekrotik, namun ditemukan juga lesi ulserasi multipel, berbentuk bulat, berwarna merah kecoklatan, pada dagu dan sirkum oral kanan (Gambar 1A) serta pada bibir bawah, bentuk oval dengan tepi tidak tegas, dasar putih kekuningan yang terasa sakit yang berasal dari vesikel yang pecah, gingiva tampak edema, kemerahan dan mudah berdarah yang merupakan gambaran khas dari infeksi HSV-1. Berdasarkan gambaran klinis pasien di suspek gingivostomatitis herpetik primer dan dilakukan pemeriksaan anti HSV-1 imunoglobulin G (IgG). Gingivostomatitis herpetik primer merupakan bentuk paling umum dari infeksi

HSV-1 awal, ditandai dengan munculnya vesikel-vesikel pada permukaan intraoral seperti mukosa bukal, palatum durum, palatum molle, dasar mulut, lidah, bibir, gingiva, tonsil, dan faring. Umumnya terjadi pada anak-anak usia 6 bulan hingga 5 tahun. Masa inkubasi 1-26 hari, diawali munculnya gejala prodromal berupa demam, lesu, sakit kepala, nyeri tenggorokan dan limfadenopati servikal. Gejala prodromal biasanya berlangsung selama 1-2 hari, lalu diikuti dengan munculnya vesikel yang mudah pecah membentuk ulkus kecil, bulat, dan sakit atau terkadang lesi berbentuk ulkus besar dan tidak beraturan.^{31,32,33}

Hasil pemeriksaan IgG pasien 15,6 meningkat 4,6 dari nilai reaktif (>11). Pemeriksaan Imunoglobulin G (IgG) (serokonversi) diperiksa karena kondisi demam dan munculnya sariawan telah terjadi 2 minggu sebelumnya, sehingga kemungkinan titer imunoglobulin M (IgM) sudah tidak terdeteksi. Titer IgG menunjukkan infeksi sebelumnya tetapi tidak memberikan perlindungan terhadap reaktivasi. IgG akan mengalami peningkatan pada kondisi reaktivasi, peningkatan empat kali lipat merupakan kriteria yang menunjukkan infeksi aktif.¹⁰ Pasien pada kasus ini tidak diberikan antivirus karena infeksi HSV-1 telah berlangsung lebih dari 2 minggu dan kondisi gingivostomatitis herpetik primer pada pasien yang sudah mengalami penyembuhan.^{10,11,31,32,33}

Mekanisme kerja obat antivirus bergantung pada obat antivirus yang digunakan, untuk infeksi HSV-1 biasanya menggunakan asiklovir. Mekanisme kerja dari asiklovir yaitu menghambat sintesis DNA virus, melalui dua mekanisme. mekanisme pertama adalah persaingan obat dengan *deoxyguanosine triphosphate* (deoxyGTP) sebagai precursor sintesis DNA dan memutuskan DNA polimerase virus, sehingga menyebabkan rantai DNA virus terputus dan DNA virus baru yang disintesis menjadi prematur.^{33,34,35} Pemberian obat antivirus bukan untuk menyembuhkan infeksi HSV-1 melainkan berfungsi untuk mengurangi replikasi virus, rasa sakit, mempercepat penyembuhan dan mengurangi gejala.^{34,35,36,37}

Peran dari HSV-1 pada kasus ini, adalah sebagai reseptor bakteri. Infeksi virus mengekspresikan protein virus pada membran sel eukariotik, protein virus ini merupakan *binding site* baru bagi bakteri.^{4,8,28} Interaksi HSV-1 dan bakteri dapat terjadi dalam dua arah, pertama bakteri plak

gigi menyebabkan peradangan gingiva, kemudian memfasilitasi masuknya sel inflamasi yang terinfeksi virus herpes ke dalam periodonsium. Reaktivasi HSV-1 pada jaringan periodonsium meningkatkan progresivitas penyakit periodontal. Kedua, Infeksi HSV-1 pada rongga mulut merusak sel yang terlibat dalam pertahanan tubuh, sehingga menjadi predisposisi superinfeksi mikroba. Membran basal yang terbuka dan permukaan sel yang beregenerasi akibat hilangnya sel epitel yang rusak akibat virus diketahui menyediakan tempat baru untuk pengikatan bakteri.^{7,13}

Penatalaksanaan yang dilakukan pada pasien ialah melakukan *debridement* dengan menggunakan H₂O₂ 1,5%, atau setengah dosis dari H₂O₂ 3% agar mengurangi resiko iritasi akibat proses oksidasi H₂O₂ ke jaringan. Setelah penggunaan H₂O₂ 1,5%, selanjutnya dibilas menggunakan NaCl 0,9%. H₂O₂ 1,5% memiliki efek antibakteri, sehingga mampu membunuh bakteri dan aktif terhadap berbagai bentuk organisme termasuk virus dan spora.³⁸ Hidrogen peroksida menunjukkan efek antimikroba melalui pelepasan oksigen, dan efek patogenik pada organisme gram positif dan gram negatif.³⁹ Pembilasan dengan NaCl 0,9% dilakukan untuk mengurangi efek samping reaksi alergi berupa ruam, gatal/bengkak (terutama pada lidah), sakit kepala, kesulitan bernapas.³⁹ Terapi simptomatik berupa pemberian analgesik (parasetamol), terapi kuratif berupa pemberian obat antiseptik dan antimikroba kombinasi amoksisilin dan metronidazol, serta pemberian multivitamin.^{36,40,41}

Ibu pasien juga diajarkan cara untuk melakukan *debridement* sendiri di rumah dengan menggunakan *stabilized chlorine dioxide* (Oxyfresh®). *Stabilized chlorine dioxide* bekerja dengan cara reduksi-oksidasi yang melepaskan oksigen *nascent*, yang telah terbukti sangat bermanfaat dalam organisme patogen dan anaerob, virus, bakteri, dan jamur. *Stabilized chlorine dioxide*, tidak seperti hidrogen peroksida, merupakan zat pengoksidasi yang aman dan tidak beracun serta tidak membentuk radikal bebas sehingga lebih aman digunakan.⁴² *Debridement* pada pasien dihentikan 1 bulan kemudian setelah seluruh jaringan nekrotik sembuh, selanjutnya ibu pasien di edukasi untuk tetap menjaga kebersihan rongga mulut pasien dengan rutin membersihkan rongga mulut pasien dengan menggunakan

antiseptik.

Penyembuhan sempurna dicapai 3 bulan setelah perawatan. Walaupun telah sembuh, rekurensi penyakit masih dapat terjadi sehingga, ibu pasien tetap diedukasi untuk memperhatikan kebersihan rongga mulut pasien, memberikan asupan nutrisi yang seimbang dan rutin kontrol ke dokter gigi 6 bulan sekali.

SIMPULAN

Tatalaksana berupa peningkatan oral hygiene dan terapi antiseptik dapat memperbaiki kondisi infeksi HSV-1 dan NUS, khususnya pada pasien dengan kondisi immunosupresif seperti anemia aplastik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abah A, Agbelusi G. Necrotizing Stomatitis in a Non-HIV Patient: A Case Presentation. J Case Reports Med. 2013;1(2):1-4. DOI: [10.4303/jcrm/235723](https://doi.org/10.4303/jcrm/235723)
2. Manchanda AS, Kaur N, Kaur N, Kaur A. Intracacies In Investigating Stomatitis- A Case Report 1 2. Int J Community Heal Med Res. 2016;2(4):1-6. DOI: [10.21276/ijchmr.2016.3.4.xx](https://doi.org/10.21276/ijchmr.2016.3.4.xx)
3. Rezeki S, Sasanti H. Necrotizing Ulcerative Stomatitis Associated with HIV/AIDS: Clinical Findings and Management. Cakradonya Dent J. 2017;9(2):127-34. DOI: [10.24815/cdj.v9i2.9751](https://doi.org/10.24815/cdj.v9i2.9751)
4. M A, Frydrych, Farah CS. Non-odontogenic Bacterial Infection. In: Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ, editors. Contemporary Oral Medicine. Switzerland: Springer; 2019. p. 895–954. DOI: [10.1007/978-3-319-28100-1_46-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28100-1_46-1)
5. Adeniyi S, Awosan K. Pattern of noma (cancrum oris) and its risk factors in Northwestern Nigeria: A hospital-based retrospective study. Ann Afr Med. 2019;18(1):17–22. DOI: [10.4103/aam.aam_5_18](https://doi.org/10.4103/aam.aam_5_18)
6. Takata T, Miyauchi M, Ogawa I, Mighell A. Odontogenic Pathology. 1st Ed. In: Farah CS, Balasubramaniam R, Michael J. McCullough, editors. Contemporary Oral Medicine. Switzerland: Springer; 2019. p. 512–6.
7. Parashar A, Sanikop S, Zingade A, Parashar

- S, Gupta S. Virus Associated Periodontal Diseases: Futuristic Implications. *J Dentistry, Oral Disord Ther.* 2015;3(1):1–5. DOI: [10.15226/jdodt.2015.00133](https://doi.org/10.15226/jdodt.2015.00133)
8. Rodrigues PM, Teixeira AL, Kustner EC, Medeiros R. Are herpes virus associated to aggressive periodontitis? A review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol* 2015;19:348-55
9. Jiang YC, Feng H, Lin YC, Guo XR. New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. *Int J Oral Sci.* 2016;8(1):1-6. DOI: [10.1038/ijos.2016.3](https://doi.org/10.1038/ijos.2016.3)
10. Woo S bin, Greenberg MS. Ulcerative, Vesicular and Bullous Lesion. In: Glick M, Feagans WM, editors. *Burket's Oral Medicine*. 12th ed. USA Shelton: People's Medical Publishing House-USA; 2015. p. 57–90. DOI: [10.1002/9781119597797.ch3](https://doi.org/10.1002/9781119597797.ch3)
11. Porter S, C JL, Gueiros LA. Oral and Maxillofacial Viral Infection. In: Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ, editors. *Contemporary Oral Medicine*. Switzerland: Springer; 2019. p. 985–98. DOI: [10.1007/978-3-319-28100-1_44-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28100-1_44-1)
12. Xu X, Che Y, Li Q. HSV-1 tegument protein and the development of its genome editing technology. *Virology*. 2016;13(108):1–7. DOI: [10.1186/s12985-016-0563-x](https://doi.org/10.1186/s12985-016-0563-x)
13. Azodo CC, Erhabor P. The roles of viruses in periodontal diseases. *J Dent Res Rev.* 2015;2(1):37–41. DOI: [10.4103/2348-2915.154650](https://doi.org/10.4103/2348-2915.154650)
14. Permatasari DKI, Setiadhi R. Perawatan rekurensi HSV-1 dan eritema multiforme yang dipicu oleh kapsaisin yang terkandung dalam cabai rawit (*Capsicum frutescens*). 2019; 31(3): 227-232. DOI: [10.24198/jkg.v31i3.23843](https://doi.org/10.24198/jkg.v31i3.23843)
15. Mäki J. Herpes Simplex Virus (HSV) carriage in oral mucosa and HSV serostatus among pregnant Finnish woman and their spouses during a six-year follow up. Finland: Turun Yliopisto University Of Turku. 2018; 5(2): 4–79 . DOI: [10.20527/dentino.v5i2.8954](https://doi.org/10.20527/dentino.v5i2.8954)
16. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;(4):277–288. DOI: [10.1631/jzus.B1600460](https://doi.org/10.1631/jzus.B1600460)
17. Andrei G, Snoeck R. Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(6):551-60. DOI: [10.1097/QCO.0000000000000015](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000015)
18. Thakur AR, Naikmasur VG, Kumar A, Sattur AP. Aplastic anemia presenting as bleeding of gingiva : Case report and dental considerations. *Saudi J Dent Res.* 2015;136(1):1–23. DOI: [10.1016/j.sjdr.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.sjdr.2015.04.004)
19. Puhar I, Božić D, Žabarović D, Jelušić D, Plančak D. Severe Generalized Periodontitis in a Patient with an Aplastic Anemia: a 5 Year Follow-up Case Report. *Acta Stomatol Croat.* 2015;49(2):151-7. DOI: [10.15644/asc49/2/9](https://doi.org/10.15644/asc49/2/9)
20. Rai A, Vaishali V, Naikmasur VG, Kumar A, Sattur A. Aplastic anemia presenting as bleeding of gingiva: Case report and dental considerations. *Saudi J Dent Res.* 2016;7(1):69–72. DOI: [10.1016/j.sjdr.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.sjdr.2015.04.004)
21. Padayachee S, Holmes H, Dreyer WP. Oral medicine case book 56: Oral manifestations of aplastic anaemia. *SADJ.* 2014;69(1):26-7.
22. Lubis IND, Lubis CP. Penanganan Demam pada Anak. *Sari Pediatr.* 2016;12(6):409. DOI: [10.14238/sp12.6.2011.409-18](https://doi.org/10.14238/sp12.6.2011.409-18)
23. Hapsari M, Tamam M, Satrio P. Faktor Risiko Terjadinya Demam Neutropenia pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut. *Sari Pediatr.* 2016;15(1):39. DOI: [10.14238/sp15.1.2013.39-45](https://doi.org/10.14238/sp15.1.2013.39-45)
24. Hadinegoro SRS. Demam pada Pasien Neutropenia. *J Sari Pediatr.* 2016;3(4):235–41. DOI: [10.14238/sp3.4.2002.235-41](https://doi.org/10.14238/sp3.4.2002.235-41)
25. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):198-206. DOI: [10.1053/j.seminhematol.2013.06.010](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.010)
26. Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(1):1-4. DOI: [10.1097/MOH.0000000000000208](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000208)
27. Anoop P, Patil CN. Management of Febrile Neutropenia in Children: Current Approach and Challenges. *Pediatr Infect Dis.* 2021;2(4):135–9. DOI: [10.5005/jp-journals-10081-1257](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10081-1257)
28. Patil C. Case Study : Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis. *Int Journa Curr Res.* 2017;9(9):57652–5.
29. Malek R, Gharibi A, Khilil N, Kissa J. Necrotizing Ulcerative Gingivitis. *Contemp Clin Dent.* 2017;8(3):496-500. DOI: [10.4103/ccd.ccd_1181_16](https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_1181_16)

30. Kwon E-Y, Choi Y-K, Choi J, Lee J-Y, Joo J-Y. Effective Management of Acute Necrotizing Ulcerative Gingivitis with Proper Diagnosis and Immediate Treatment. *J Korean Dent Sci.* 2016;9(2):81–9. DOI: [10.5856/JKDS.2016.9.2.81](https://doi.org/10.5856/JKDS.2016.9.2.81)
31. Mohan RP, Verma S, Singh U, Agarwal N. Acute primary herpetic gingivostomatitis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013200074. DOI: [10.1136/bcr-2013-200074](https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200074).
32. Turton M. A case report on symptomatic primary herpetic gingivostomatitis. *J Dent Heal Oral Disord Ther.* 2017;8(8):691–3. DOI: [10.15406/jdhodt.2017.08.00317](https://doi.org/10.15406/jdhodt.2017.08.00317)
33. Putri AAM, Rahmayanti F. Management of Acute (Primary) Herpetic Gingivostomatitis in Immunocompetent Adult Patient: A Case Report. *Adv Heal Sci Res.* 2018;8(Icdsu 2017):30–3. DOI: [10.2991/idsu-17.2018.9](https://doi.org/10.2991/idsu-17.2018.9)
34. Egan KP, Wu S, Wigdahl B, Jennings SR. Immunological control of herpes simplex virus infections. *J Neurovirol.* 2013;19(4):328–45. DOI: [10.1007/s13365-013-0189-3](https://doi.org/10.1007/s13365-013-0189-3).
35. Acosta EP, Flexner C. Antiviral agent (nonretroviral). 11th Ed. In: Brunton L, editor. Goodman dan Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. New York; 2014. p. 1593–622.
36. Katzung G, Bertram, Masters Susan B and Trevor AJ. Antiviral Agents. 12th Ed. In: Basic & Clinical Pharmacology. New York: Mc Graw Hill Lange; 2012. p. 861–90.
37. Lefaan YFM, Setiadhi R. Thymidine Kinase As A Causative Factor For Type 1 Herpes Simplex Virus Resistance Against Acyclovir. *Dentino J Kedokt Gigi.* 2020 Aug 15;5(2):159–64. DOI: [10.20527/dentino.v5i2.8954](https://doi.org/10.20527/dentino.v5i2.8954)
38. Mohan H, Sugandha M. Essential Pathology for Dental Students. 5th ed. Praveen M, editor. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher (P) Ltd; 2017. 357–415 p.
39. Amijaya L, Prihatiningsih, Widiastuti G. Perbedaan daya anti bakteri tertachlordecaoxide, povidon iodine dan hidrogen peroksida (H₂O₂) terhadap bakteri pseudomonas aeruginosa secara invitro. *J Kedokt Gigi.* 2014;5(4):329–35.
40. Donaldson M, Goodchild JH, Wrobel MJ. Pharmacotherapy. 15th Ed. In: Glick M, Feagans William W, editors. Burket's Oral Medicine. ed. USA Shelton: People's Medical Publishing House-USA; 2015. p. 29–56.
41. Peloquin CA, Egelund E. Antimycobacterial Drugs. 6th ed. In: Whalen K, Finkel R, Panavelil TA, editors. Lippincott Illustrated Reviews Pharmacology. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 525–34.
42. Setiadhi R, Firman DR. Obat di Bidang Penyakit Mulut dan Penulisan Resepnya. 1st ed. Unpad Press. Bandung, Indonesia: Unpad Press; 2017. h. 41–2.