

Management of toxic epidermal necrolysis with oral involvement with candidiasis in stage III cervical carcinoma patients

Toxic epidermal necrolysis dengan keterlibatan oral disertai kandidiasis pada penderita karsinoma serviks stadium III

¹Iin Heldayani, ²Tenny Setiani Dewi

¹Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Penyakit Mulut

²Departemen Ilmu Penyakit Mulut

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran,

Bandung, Indonesia

Corresponding author: Iin Heldayani, e-mail: iin20001@mail.unpad.ac.id

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is the most serious cutaneous adverse drug reaction characterized by extensive detachment of epidermis and erosions of oral mucosal. Early diagnosis and proper therapy are an essential for reduction the morbidity and mortality of this disease. This article is aimed to describe the management of TEN with oral involvement accompanied candidiasis in patient with carcinoma cervix stage III. A 53-year-old female patient with carcinoma cervix stage III and diagnosed of TEN was referred to Oral Medicine Clinic with complaint of painful throughout the oral mucosa, on the lips and during swallowing. The patient had a medication history after 25th radiotherapy i.e. *cefixime* and *mefenamic acid*. Erythema and erosive lesion were seen at almost of the body mainly in back, waist and belly except on palm hand and sole. Erosion also found on the lips with hemorrhagic crusts which bleed easily. Erosive lesion and candidiasis were seen in the labial mucosa, dorsum and lateral of tongue, and buccal mucosa. The patient was given NaCl 0.9% for lips compress, *chlorhexidine digluconate* 0.12%, *hyaluronic acid* mouthwash, *vaseline album*, whilst therapy for candidiasis was *nystatin* oral suspension 100,000 IU. The patient was also given education to maintain oral hygiene. It was concluded that oral lesions and candidiasis were healed after 2 weeks of therapy and the patient had significant improvement on the oral mucosal. The appropriate pharmacological and non-pharmacological therapies given were successful on reducing the morbidity and mortality to the patient.

Keywords: cutaneous adverse drug reaction, oral candidiasis, toxic epidermal necrolysis, management of TEN.

ABSTRAK

Toxic epidermal necrolysis (TEN) adalah reaksi mukokutan terhadap obat paling akut yang ditandai dengan kehilangan epidermis secara luas disertai erosi mukosa mulut. Diagnosis awal dan perawatan medis yang tepat sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas. Artikel ini mendeskripsikan tata laksana TEN dengan keterlibatan oral disertai kandidiasis pada penderita karsinoma serviks stadium III. Seorang wanita 53 tahun penderita karsinoma serviks stadium III dengan diagnosis TEN dirujuk ke Departemen Ilmu Penyakit Mulut dengan keluhan sakit di seluruh mukosa mulut, bibir dan nyeri saat menelan. Pasien mengkonsumsi obat setelah menjalani radioterapi ke-25, yaitu *cefixime* dan asam mefenamat. Eritema dan lesi erosi tampak di seluruh tubuh terutama pada punggung, pinggang dan perut kecuali telapak tangan dan telapak kaki. Erosi juga ditemukan pada bibir disertai krusta hemoragik yang mudah berdarah. Lesi erosi dan kandidiasis tampak pada mukosa labial, dorsum dan lateral lidah, dan mukosa bukal. Pasien diberikan NaCl 0,9% untuk kompres bibir, *chlorhexidine digluconate* 0,12%, obat kumur *hyaluronic acid*, *vaseline album*. Untuk kandidiasis oral diberikan *nystatin oral suspension* 100.000 IU. Pasien di edukasi untuk selalu menjaga kesehatan gigi dan mulut. Disimpulkan bahwa lesi oral dan kandidiasis sembuh setelah 2 minggu terapi dan pasien mengalami perbaikan yang signifikan pada mukosa mulut. Terapi farmakologi dan nonfarmakologi yang diberikan dengan tepat berhasil menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien.

Keywords: cutaneous adverse drug reaction, kandidiasis oral, toxic epidermal necrolysis, penanganan TEN.

Received: 10 September 2022

Accepted: 22 September 2022

Published: 1 December 2022

PENDAHULUAN

Toxic epidermal necrolysis (TEN) adalah spektrum gangguan mukokutan terkait konsumsi obat tertentu dan merupakan reaksi paling parah ditandai dengan lepasnya lapisan epidermis kulit yang luas serta terjadinya erosi pada mukosa mulut.^{1,2} Berbagai jenis obat dapat menjadi pemicu TEN, namun yang paling sering dijumpai adalah jenis obat antikonvulsan, sulfonamid, dan anti-inflamasi nonsteroid (AINS).³ Identifikasi jenis-jenis obat pemicu dapat dilakukan dengan mengacu pada *score ALDEN*.

Luas permukaan epidermis yang terkelupas pada TEN melebihi 30% dari luas permukaan tubuh (*body surface area*-BSA).⁴ Secara etiopatogenetik, TEN adalah

hasil akumulatif reaksi yang diinduksi obat maupun kombinasi obat dan faktor genetik seperti metabolisme obat dan klonotipe sel T yang menghasilkan reaksi hipersensitivitas tipe lambat, yaitu ketika kompleksitas dari obat dikenali oleh reseptor sel T.⁵ Pada kasus lain, TEN dapat juga terjadi akibat reaksi berbagai infeksi seperti *mycoplasma pneumoniae*, HIV dan beberapa etiologi lain yang masih belum diketahui dengan pasti.

Merupakan penyakit langka dengan tingkat mortalitas 30%,⁶ insidensi TEN terjadi pada semua rentang usia, namun pada usia yang lebih tua dengan prevalensi sekitar 1,9 kasus setiap 1 juta orang pertahun.⁶ Prognosis dari TEN dapat dievaluasi menggunakan *score of TEN* (SCORETEN) yang terdiri atas 7 parameter kli-

nis yaitu usia ≥ 40 tahun, denyut jantung ≥ 120 /menit, adanya kanker/keganasan hematologi, melibatkan $\geq 10\%$ dari luas permukaan tubuh (BSA), kadar serum urea >10 mmol/L, kadar serum bikarbonat <20 mmol/L dan kadar serum glukosa >14 mmol/L.⁷

Saat ini belum ada konsensus internasional yang menyatakan penatalaksanaan baku TEN; umumnya ditangani dengan pemberian kortikosteroid sistemik yang dapat menimbulkan manifestasi oral yaitu kandidiasis dan merupakan infeksi oportunistik pada rongga mulut akibat pertumbuhan *Candida spp.*¹⁷⁻¹⁹ Kajian kasus ini bertujuan untuk mendeskripsikan penatalaksanaan TEN dengan keterlibatan oral disertai kandidiasis pada pasien penderita karsinoma serviks stadium III.

KASUS



Gambar 1 Manifestasi oral pada perempuan berusia 53 tahun penderita TEN; **A & B** makula eritem pada hampir seluruh tubuh disertai lesi erosi multipel dan iregular berbatas jelas dengan ukuran 1x1 cm; **C** erosi pada bibir atas dan bawah disertai krusta hemoragik yang mudah berdarah; **D, E & F** permukaan mukosa labial bawah, dan bukal kiri dan kanan terdapat erosi disertai plak putih dapat di-scrap dan meninggalkan daerah eritem; **G** dorsum lidah terdapat plak putih dapat di-scrap dan meninggalkan daerah eritem; **H & I** lateral lidah kanan dan kiri terdapat ulser dangkal dengan dasar putih dikelilingi daerah eritem dengan ukuran 1x0,5 cm.

Pasien perempuan 53 tahun dengan riwayat karsinoma serviks stadium III dan diagnosis *toxic epidermal necrolysis* dirujuk dari Departemen *Dermatovenereology* ke Departemen Ilmu Penyakit Mulut RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung. Keluhan utama pasien adalah sakit pada seluruh mukosa mulut, bibir dan nyeri pada saat menelan sehingga pasien mengalami kesulitan saat makan, minum dan membuka mulut.

Pemeriksaan ekstraoral mendapati lesi erosi pada hampir seluruh tubuh dan wajah dengan ukuran 1x1 cm terutama pada punggung, pinggang dan perut, ke-

cuali telapak tangan dan kaki (Gbr. 1A dan 1B). Lesi erosi ditemukan pada bibir disertai krusta hemoragik dan berdarah (Gbr. 1C). Pemeriksaan intraoral mendapati lesi erosi dan ulser pada mukosa labial, bukal dan dorsum lidah disertai plak putih yang dapat di-scrap dan meninggalkan eritem (Gbr. 1D, 1E, 1F dan 1G). Pada bagian lateral lidah kanan dan kiri terdapat ulser dangkal dengan dasar putih dikelilingi daerah eritem berukuran 1x0,5 cm dan terasa sakit (Gbr. 1H dan 1I).

Pasien menderita karsinoma serviks stadium III sejak satu tahun yang lalu. Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis, pasien memiliki riwayat mengonsumsi sefiksim dan asam mefenamat karena keluhan luka lecet pascaradioterapi ke-25. Setelah 4 hari konsumsi sefiksim dan asam mefenamat muncul keluhan bengkak dan gelembung berisi cairan pada bibir yang kemudian pecah dan erosi di seluruh mukosa mulut. Di seluruh tubuh pasien ditemukan lesi berupa makula eritem, terasa gatal dan berisi cairan yang kemudian pecah. Terapi dari Departemen *Dermatovenereology* yaitu kompres NaCl 0,9%, *mupirocine cream* 2%, *dexametasone* intravena (iv) 45 mg (4-5 ampul), *ranitidine* 50 mg dan NaCl 0,9% (iv) 1500 cc/24 jam. Dari pemeriksaan mikrobiologi dan pewarnaan KOH ditemukan hifa positif sehingga diagnosis dari Departemen Ilmu Penyakit Mulut ditegakkan sebagai lesi oral terkait TEN disertai kandidiasis *pseudomembran* akut.

PENATALAKSANAAN

Dari Departemen Ilmu Penyakit Mulut pada tahap awal diberi kompres NaCl 0,9% pada bibir, yang diletakkan pada kasa steril 3-5 kali sehari, *chlorhexidine gluconate* 0,2% *mouthwash* 3 kali sehari untuk *oral hygiene*, dan *vaseline album*. Tatalaksana kandidiasis oral diberikan *nystatin oral suspension* 100.000 IU 4 kali 2 mL perhari. Pasien juga diberikan edukasi untuk selalu menjaga kebersihan gigi dan mulut.

Keluhan berupa rasa nyeri dan plak putih mulai berkurang pada kontrol pertama, 3 hari setelah pengobatan, dan pasien sudah dapat membuka mulut lebih lebar. Lesi erosi dan krusta haemoragik pada wajah dan bibir mengalami perbaikan yang signifikan tetapi pada mukosa labial atas terdapat lesi erosi yang berdarah. Mukosa bukal, ventral dan dorsum lidah masih terdapat bercak putih kandidiasis sedangkan pada lateral lidah ditemukan lesi erosif dengan dasar putih yang berbatas jelas. Terapi dari Departemen Ilmu Penyakit Mulut berupa kompres bibir dengan NaCl 0,9% minimal 3 kali sehari, *Nystatin oral suspension*, obat kumur *hyaluronic acid* 0,025% untuk lesi erosif dan vaselin album. Terapi obat kumur *chlorhexidine gluconate* 0,12% dihentikan karena pasien sudah mampu membersihkan dan menyikat gigi dengan perlahan.

Perbaikan nyata baru terlihat pada kontrol ketiga,

yakni 14 hari setelah pengobatan (Gbr.2). Keluhan pada rongga mulut menunjukkan perbaikan yang sangat signifikan. Terlihat penyembuhan lesi erusif dan kandidiasis pada mukosa labial, mukosa bukal kanan dan kiri, ventral lidah, dorsum lidah dan lateral lidah kanan dan kiri. Terapi dari Departemen Ilmu Penyakit Mulut yaitu obat kumur *povidone iodine mouthwash* 1% dan *vaseline album* yang dioles tipis pada bibir atas dan bawah. Pasien tetap diedukasi untuk selalu membersihkan dan menjaga kesehatan rongga mulutnya. Selama masa perawatan pasien memperlihatkan sikap yang kooperatif sehingga hasil terapi menunjukkan perbaikan yang sangat signifikan.



Gambar 2A,B,C,D,E,F,G,H,I Lesi oral dan kandidiasis sembuh pada kontrol ke-3 atau 14 hari setelah pengobatan.

PEMBAHASAN

Sejatinya TEN adalah reaksi hipersensitivitas parah yang dapat dipicu oleh infeksi virus, mikoplasma, vaksinasi, penyakit sistemik maupun jenis obat-obatan tertentu. Terminologi TEN pertama kali diungkapkan oleh Lyell pada tahun 1956.⁸ Klasifikasi TEN dan perbedaannya dengan penyakit mukokutan lain didasarkan pada luasnya permukaan tubuh yang terlibat. Berdasarkan konsensus internasional tahun 1993, dideskripsikan 3 varian berdasarkan keterlibatan BSA yaitu *Stevens-Johnson Syndrome* (SJS) untuk BSA <10%, *SJS-TEN overlap* antara 10-30% dan TEN >30%.⁹

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa infeksi mikroba dapat menjadi penyebab, namun TEN lebih sering dipicu oleh reaksi obat; yang paling sering adalah inhibitor oksida (*allupurinol*), antikonvulsan (*karbamazepine*, *oxcarbazepine*, *lamotrigine* dan *fenitoin*), antibiotik (*penicillin*, *sulfonamide*, *sefalosporin* dan *kuinolon*) maupun obat anti-inflamasi non-steroid (turunan *oksikam*).¹⁰ Pasien ini diduga mengalami reaksi hipersensitif terhadap sefiksime dan asam mefenamat. Reaksi ini terjadi setelah 4 hari pasien mengonsumsi obat-obatan tersebut. Sefiksime merupakan golongan

antibiotik sefalosporin generasi III sedangkan asam mefenamat termasuk golongan AINS.

Mekanisme dasar dari reaksi hipersensitif yang disebabkan oleh sefiksime (*sefalosporin*) adalah reaksi imunologi yang diinduksi obat dan dimediasi oleh limfosit T sitotoksik CD8⁺ dan sel *natural killer* (NK cell). Reseptor spesifik sel T mengenali obat-obatan tertentu yang akan mengakibatkan aktivasi CTLs dan sel NK yang akan mengaktifkan beberapa mediator dan protein sitotoksik. Protein sitotoksik seperti Fas-FasL, *perforin/granzyme* B dan *granulysin* yang diaktifkan oleh CTLs dan sel NK diyakini berperan sebagai mediator kunci yang menyebabkan nekrosis sel keratinosit pada epidermis.¹⁰

Diagnosis TEN ditegakkan dengan melakukan asesmen klinis berupa biopsi kulit, namun dapat juga ditegakkan berdasarkan luas permukaan tubuh yang mengalami erosi. Pada kajian kasus ini, diagnosis TEN ditegakkan dari Departemen *Dermatovenereology* berdasarkan nekrosis lapisan epidermis yang melebihi 30% luas permukaan tubuh serta adanya riwayat mengonsumsi sefiksime dan asam mefenamat. Berdasarkan pemeriksaan fisik pada pasien ditemukan *Nickolsky sign* positif, lepasnya lapisan epidermis yang melebihi 30% dari BSA dan hasil penilaian SCORETEN yaitu 4, angka kematian sekitar 58,3%. Hasil SCORETEN nilai 4 terdiri atas usia yang melebihi 40 tahun, *malignant* yaitu karsinoma serviks stadium III, lepasnya lapisan epidermis yang melebihi 30% dari BSA dan juga kadar serum urea yang melebihi 10 mmol/L.

Tatalaksana dan tindakan pertama TEN adalah menghentikan konsumsi obat yang diduga menjadi pemicu penyakit tersebut; tatalaksana selanjutnya lebih bersifat suportif dan simptomatik.³ Penatalaksanaan TEN secara umum adalah dengan pemberian obat golongan kortikosteroid; meskipun pemberiannya dalam jumlah yang banyak dan waktu yang lama dapat menurunkan jumlah dan fungsi leukosit, limfosit, eosinofil, monosit dan basofil dalam sirkulasi. Untuk itu, perlu pertimbangan yang tepat dalam pemberian kortikosteroid pada pasien. Golongan kortikosteroid bersifat immunosupresan yang dapat menyebabkan penurunan aktivitas sistem imun sehingga tubuh lebih mudah terinfeksi terutama infeksi oportunistik, seperti infeksi jamur di dalam rongga mulut.^{17,18}

Terapi lesi oral dan kandidiasis dalam kasus ini yaitu kompres NaCl 0,9%, *chlorhexidine gluconate* 0,12%, *hyaluronic acid* 0,025%, *nystatin oral suspension* 100.000 IU dan *vaseline album*.

NaCl 0,9% ditujukan sebagai *moist wound healing* untuk menjaga kelembaban pada bibir dan memfasilitasi pergerakan sel pada luka, serta mempercepat proses granulasi sehingga terjadi peningkatan dan migrasi jaringan epitel. Sedangkan *vaseline album* ditu-

jukan untuk melembabkan bibir dengan reaksi menunda penguapan air sehingga mencegah bibir mengering.^{12,13} *Chlorhexidine digluconate* 0,12% berfungsi sebagai antiseptik kationik yang memiliki aktivitas bakteriostatik yang secara non-spesifik mengikat protein dan fosfolipid dari dinding sel bakteri. Sifat kationik yang dimiliki *chlorhexidine* memungkinkan untuk berikatan dengan permukaan mukosa mulut sehingga dapat menghambat perlekatan dan mengganggu pertumbuhan bakteri serta mencegah infeksi sekunder di lesi erosi.^{14,20,21} Terapi *chlorhexidine digluconate* 0,12% dihentikan pada kontrol ke-2 dan diganti dengan obat kumur *hyaluronic acid* yang berfungsi sebagai anti-inflamasi yang mekanisme kerjanya adalah menurunkan produksi sitokin proinflamasi TNF- α , memediasi sejumlah faktor pertumbuhan dan merekrut sel-sel inflamasi sehingga mempercepat proses penyembuhan. Pasien juga diberikan antijamur berupa *nystatin oral suspension* 4x2 mL 100.000 IU per hari untuk terapi kandidiasis. *Nystatin oral suspension* merupakan antijamur topikal yang mampu berikatan dengan ergosterol membran dinding sel jamur, merusak dinding sitoplasma dan mematikan

jamur. Terapi ini merupakan rekomendasi utama untuk kandidiasis oral sebab efek samping paling minimal.^{16,22}

Identifikasi obat pemicu sedini mungkin dan tata-laksana TEN yang tepat merupakan bagian yang sangat penting karena tingginya angka morbiditas dan mortalitas. Tantangan kedepan adalah upaya pencegahan TEN sejak dini dapat dilakukan dengan tepat dan akurat misalnya dengan skrining farmakogenetik untuk mendeteksi jenis obat-obatan yang dapat memicu TEN. Upaya pencegahan ini seyogyanya disertai ketersediaan alat uji yang memadai dan biaya yang terjangkau.

Manifestasi oral yang kompleks pada pasien TEN dengan karsinoma serviks stadium III memengaruhi kualitas hidup pasien. Pendekatan komprehensif dari berbagai multidisiplin ilmu sangat penting dalam terapi TEN. Terapi farmakologi berupa NaCl 0,9%, *chlorhexidine gluconate* 0,12%, *hyaluronic acid*, *nystatin oral suspension* 100.000 IU dan *vaseline album* serta terapi non-farmakologi efektif dalam tatalaksana lesi oral dan kandidiasis setelah 2 minggu pengobatan. Terapi berhasil menurunkan angka morbiditas dan mortalitas sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (print summary-Full guidelines available at <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2016.01.034>). J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016 Jun;69(6):736-741. doi: 10.1016/j.bjps.2016.04.018.
2. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995;333(24):1600-7. doi:10.1056/NEJM199512143332404
3. See S, Mumford JM. Trimethoprim/sulfamethoxazole-induced toxic epidermal necrolysis. Ann Pharmacother 2001;35(6):694-7. doi:10.1345/aph.10310
4. Kumar R, Das A, Das S. Management of stevens-johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis: looking beyond guidelines!. Indian J Dermatol 2018;63(2):117-24. doi:10.4103/ijdr.IJD_583_17
5. Su SC, Chung WH. Cytotoxic proteins and therapeutic targets in severe cutaneous adverse reactions. Toxins (Basel). 2014;6(1):194-210. Published 2014 Jan 3. doi:10.3390/toxins6010194
6. Labib A, Milroy C. Toxic epidermal necrolysis. [Updated 2021 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
7. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000;115(2):149-53. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
8. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. Am J Clin Dermatol 2015;16(6):475-93. doi:10.1007/s40257-015-0158-0
9. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993;129(1):92-6.
10. Boroda K, Li L, Riina L, Ahmed S. Cephalosporin-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. Cureus 2015;7(10):e359. Published 2015 Oct 21. doi:10.7759/cureus.359
11. Rossi CM, Beretta FN, Traverso G, Mancarella S, Zenoni D. A case report of toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with COVID-19 treated with hydroxychloroquine: are these two partners in crime?. Clin Mol Allergy 2020;18:19. Published 2020 Oct 6. doi:10.1186/s12948-020-00133-6
12. Queirós P, Santos E, Apóstolo J, Cardoso D, Cunha M, Aggregation RM. The effectiveness of cleansing solutions for wound treatment: a systematic review, JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports: 2014;12(10):121-51. doi: 10.11124/jbisrir-2014-1746
13. Canadian Dental Association. Why are the lanolin based creams and ointments preferred over petroleum-base products for moisturizing and protective properties? Dated: 8 September 2014, downloaded 15th May 2022, available at: <https://oasisdiscussions.ca/2014/09/08/lpc/>
14. de Paiva MRA, de Freitas ME, Nobrega DA, de Lourdes M, de Arruda S, et al. Chlorhexidine to treat oral mucositis in patients with acute leukemia: systematic review Potiguar University, Natal, RN, Brazil Revista Dor [online]. 2015; 16(3): 221-6. doi.org/10.5935/1806-0013.20150044

15. Price RD, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60(10):1110-9. doi:10.1016/j.bjps.2007.03.005
16. Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1161-71. Published 2016 Mar 16. doi:10.2147/DDDT.S100795
17. Vila T, Sultan AS, Montelongo-jauregui D. Oral candidiasis: a disease of opportunity. *J Fungi* 2020;6(1): 1-28. DOI: 10.3390/jof6010015
18. Kragelund C, Reibel J, Pedersen AML. Oral candidiasis and the medically compromised patient. In: Pedersen AML, editor, oral infections and general health: from molecule to chairside. Heidelberg: Springer; 2016.p.65-77. DOI:10.1007/9783-319-25091-5_8
19. Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J* 2014; 14 (2): 203-7
20. Yadav SR, Kini VV, Padhye A. Inhibition of tongue coat and dental plaque formation by stabilized chlorine dioxide vs chlorhexidine mouthrinse: a randomized, triple blinded study. *J Clin Diagn Res* 2015;69-74
21. Fathilah AR, Himratul-Aznita WH, Fatheen AR, suriani KR. The antifungal properties of chlorhexidine digluconate and cetylpyridinium chloride on oral Candida. *J Dent* 2012; 40(7): 609-15.
22. Sharma A. Oral candidiasis: an opportunistic infection-a review. *Int J Appl Dent Sci* 2019; 5(1): 23-7