

Oral candidiasis in patients with liver cirrhosis

Kandidiasis oral pada pasien sirosis hati

¹Ali Taqwim, ¹Vena Omi Hartini, ¹Siti Mutia Ayuningtyas, ²Ni Ketut Donna Prisilia

¹Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo

Purwokerto Indonesia

Corresponding Author: Ali Taqwim, e-mail: ali.taqwim@unsod.ac.id

ABSTRACT

Chronic hepatitis can lead to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Cirrhosis of the liver appears as symptomatic so it is not detected, including during dental treatment. Oral manifestations of cirrhosis of the liver include candidiasis, lichen planus, ulcers, xerostomia, erosions, and tongue abnormalities. Immunosuppressive conditions in patients with liver cirrhosis and the use of broad-spectrum antibiotics can cause oral candidiasis. A 69-year-old male who came with complaints of right abdominal pain, nausea, vomiting, weakness, and bloody bowel movements for 1 week. The patient complains of a stomach that is getting bigger and feels tight. The patient was diagnosed with cirrhosis liver and HCC. Oral manifestations in patients with liver cirrhosis include bacterial and fungal infections such as dental caries, periodontitis, and candidiasis. Oral candidiasis is inflammation of the oral mucosa caused by infection with the fungus *Candida albicans* which is an opportunistic microorganism. Drugs that can be given in first-line candidiasis conditions are nystatin, amphotericin B, and clotrimazole. It is concluded that one of the oral manifestations in liver cirrhosis was oral candidiasis due to immunosuppressive conditions.

Keywords: cirrhosis hepatis, candidiasis, xerostomia, oral manifestations

ABSTRAK

Hepatitis kronis dapat menyebabkan sirosis hati dan hepatocelluler carcinoma (HCC). Sirosis hati sering kali muncul tanpa gejala sehingga tidak terdeteksi termasuk saat perawatan dental. Manifestasi oral pasien sirosis hati antara lain kandidiasis, lichen planus, ulkus, xerostomia, erosi, dan kelainan lidah. Kandidiasis oral pada pasien sirosis hati disebabkan kondisi imunosupresan dan penggunaan antibiotik spektrum luas pada pasien. Seorang laki-laki 69 tahun datang dengan keluhan nyeri perut kanan, mual, muntah, badan lemas, dan BAB berdarah sudah 1 minggu. Pasien mengeluhkan perut yang semakin membesar dan terasa kencang. Pasien didiagnosis sirosis hati dan HCC. Manifestasi oral pada pasien sirosis hati antara lain infeksi bakteri dan jamur seperti karies gigi, periodontitis, dan kandidiasis. Kandidiasis oral merupakan peradangan pada mukosa mulut karena infeksi *Candida albicans* yang merupakan organisme mikro oportunistik. Pada lima pertama pasien diberi nystatin, amphotericin B, dan klotrimazol. Disinggung bahwa salah satu manifestasi oral pada pasien sirosis hati adalah kandidiasis oral akibat kondisi imunosupresan.

Kata kunci: sirosis hati, candidiasis, xerostomia, manifestasi oral

Received: 10 January 2023

Accepted: 1 May 2023

Published: 1 August 2023

PENDAHULUAN

Hati adalah organ terbesar kedua di tubuh dan memiliki kemampuan untuk beregenerasi setelah cedera atau peradangan. Penyakit hati dapat diklasifikasikan sebagai akut atau kronis dan menular atau tidak menular, mulai dari perlemakan hati hingga karsinoma atau kanker hepatoseluler (HCC). Sirosis adalah suatu keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hepatis yang berlangsung progresif yang ditanai dengan distorsi dari arsitektur hepatis dan pembentukan nodulus regeneratif. Gambaran ini terjadi akibat adanya nekrosis hepatosel, biasanya diawali dengan peradangan, kematian jaringan sel hati yang luas, penambahan jaringan ikat secara difus dan upaya pertumbuhan kembali benjolan kecil hati. Kejadian sirosis hati lebih banyak ditemukan di laki-laki pada usia 30-60 tahun dan puncaknya pada usia 40-49 tahun; jarang ditemukan pada usia 10-20 tahun.^{1,2}

Penyebab dari sirosis hati sangat beraneka ragam, namun mayoritas penderita awalnya merupakan penderita penyakit hati kronis yang disebabkan oleh virus he-

patitis atau penderita steatohepatitis yang berkaitan dengan kebiasaan minum alkohol ataupun obesitas.³ Beberapa etiologi lain dari penyakit hati kronis diantaranya infestasi par寄生虫 (schistosomiasis), penyakit autoimun yang menyerang hepatosit atau epitel bilier, penyakit hati bawaan, penyakit metabolismik seperti Wilson's disease, kondisi inflamasi kronis (sarcoidosis), efek toksitas obat (methotrexate dan hipervitaminosis A), dan kelainan vaskular, baik yang didapat ataupun bawaan.⁴

Patogenesis sirosis hepatis menurut penelitian terakhir memperlihatkan adanya peranan sel stelata dalam mengatur keseimbangan pembentukan matriks ekstrasel dan proses degradasi; jika terpapar faktor tertentu yang berlangsung secara terus menerus, maka sel stelata akan menjadi sel yang membentuk kolagen. Walau pun sampai saat ini belum ada bukti bahwa penyakit sirosis hati reversibel, tetapi dengan kontrol yang teratur pada fase dini diharapkan dapat memperpanjang status kompensasi dalam jangka panjang dan mencegah timbulnya komplikasi.⁵

Gejala-gejala awal sirosis meliputi mudah lelah dan

lemas, selera makan berkurang, perasaan perut kembung, mual, berat badan menurun, pada laki-laki dapat timbul impotensi, testis mengecil dan dada membesar, serta hilangnya dorongan seksual. Bila sudah lanjut, gejala-gejala akan menjadi lebih menonjol terutama bila timbul komplikasi kegagalan hati dan hipertensi porta, meliputi kerontokan rambut badan, gangguan tidur, dan demam yang tidak begitu tinggi. Selain itu, dapat pula disertai dengan gangguan pembekuan darah, perdarahan gusi, epistaksis, gangguan siklus haid, ikterus dengan air kemih berwarna seperti teh pekat, hematemesis, melena, serta perubahan mental, meliputi mudah lupa, sukar konsentrasi, bingung, agitasi, sampai koma. Pasien sirosis mungkin mengalami trombositopenia karena hipersplenisme atau terapi dengan interferon.⁶

Pasien sirosis hati memiliki kekebalan tubuh yang lemah karena keadaan imunosupresi menyebabkan tubuh rentan terhadap infeksi sistemik. Manifestasi oral sirosis hepatis antara lain kandidiasis oral, lichen planus, ulkus, xerostomia, erosi, dan kelainan lidah.⁵ Kandidiasis oral disebabkan oleh infeksi *Candida sp.* yang biasanya normal terdapat dalam rongga mulut. Perubahan dari flora normal ke patogen tergantung pada intervensi faktor predisposisi yang berbeda-beda sehingga menyebabkan perubahan lingkungan rongga mulut dan mendukung munculnya infeksi oportunistik. Adapun faktor-faktor yang mendukung munculnya infeksi oportunistik antara lain *immunocompromised*, penggunaan kortikosteroid, xerostomia, gangguan imunologis dan endokrin, penyakit ganas dan kronis, paparan radiasi pada kepala-leher, malnutrisi, dan perokok berat.⁷

Candida sp. yang menginfeksi oral mukosa dapat memproduksi manifestasi klinis dan histopatologis yang berbeda. Secara umum presentasi klinis dari kandidiasis oral terbagi atas lima bentuk yaitu pseudomembranosa, atropik, hiperplastik, eritematosa atau keilitis angular. Pasien dapat menunjukkan satu atau kombinasi.^{8,9}

Diagnosis kandidiasis oral ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan mikologi dan pengambilan spesimen dengan cara swab pada permukaan lesi yang diduga terinfeksi *Candida sp.* Pemeriksaan ini dapat dilakukan secara direk atau indirek.¹⁰ Penanganan kandidiasis oral harus mengarah pada identifikasi faktor-faktor yang mendasari penyebab penyakit melalui pemeriksaan klinis dan riwayat penyakit pasien. Jika perubahan atau koreksi dari faktor predisposisi tidak memungkinkan/diperlukan, maka terapi obat dapat dilakukan. Tata laksana kandidiasis oral yang biasa adalah antifungal dan atau antiseptik/obat kumur.^{11,12} Perawatan kandidiasis oral pada pasien sirosis hati merupakan tantangan sehingga dibahas mengenai perawatan kandidiasis oral pada pasien dengan sirosis hati.

KASUS

Seorang laki-laki usia 69 tahun dirujuk ke poli Pe-

nyakit dalam RSUD Margono Soekarjo dengan keluhan utama rasa nyeri pada perut kanan atas, BAB kurang lancar, nafsu makan berkurang, mual, kadang pusing serta badan terasa lemas. Pasien mengeluhkan perutnya dirasakan semakin hari semakin membesar dan bertambah tegang, namun tidak sampai membuat pasien sesak dan sulit bernapas. Pemeriksaan fisik, keadaan umum dalam sakit sedang, kesadaran kompos mentis, berat badan 55 kg, tekanan darah 126/70 mmHg, nadi 68 kali permenit, laju napas 20 kali permenit, suhu axila 37°C. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan adalah pemeriksaan darah terutama untuk pemeriksaan antigen dan antibodi virus dan fungsi hati secara umum, serta pemeriksaan radiologi CT Scan abdomen untuk evaluasi struktur anatomi hati. Kadar neutrofil 80,5% (N: 42,5-71,0%), eritrosit 4,25 10⁶/uL (N: 4,74-6,32), hematokrit 36% (N: 40-50%) dan kadar hemoglobin 13,3 g/dL (N: 13,4-17,3) yang rendah kurang dari normal, dan kadar tinggi ureum darah 124,33 mg/dL (N: 19-44 mg/dL), memberikan kesan neutrofilia, anemia yang mengindikasikan infeksi dan gangguan pada area tubuh pasien. Pemeriksaan abdomen, terdapat benjolan daerah umbilical dan nyeri tekan.

Pemeriksaan ekstra oral, dalam batas normal dan pemeriksaan intra oral ditemukan plak putih multipel berbentuk ireguler meluas dan menyeluruh pada permukaan dorsum lidah dengan dasar berwarna kemerahan, usapan dengan kasa pada lidah didapatkan plak sulit untuk dikerok dan meninggalkan bagian kemerahan pada lidah. Bercak putih didapati pada permukaan mukosa pipi kanan, yang tampak dalam kelompok-kelompok yang memiliki dasar mukosa eritematosa dan lesi dapat menghilang saat diusap. Pasien tidak mengetahui sudah berapa lama menderita lesi tersebut, namun mengeluhkan rasa kurang nyaman pada lidah dan pipi dirasakan ketika sakit (Gbr.1).



Gambar 1 Gambaran intraoral pasien

PENATALAKSANAAN

Pasien didiagnosis sirosis hati dan *hepatocellular carcinoma* (HCC), diberikan terapi manajemen dengan IVFD Comafusin hepar 20 TPM, injeksi bactecyn 2x1 g IV, injeksi omeprazole 2x40 mg IV, Durogesic patch 25 lavement, anti HCV.

PEMBAHASAN

Sirosis hepatis muncul tanpa gejala sehingga tidak

terdeteksi termasuk saat perawatan dental. Manifestasi oral sirosis hepatis antara lain kandidiasis, lichen planus, ulkus, xerostomia, erosi, dan kelainan lidah. Kondisi imunosupresan pada pasien sirosis hati dan penggunaan antibiotik spektrum luas dapat menyebabkan kandidiasis oral.⁵ Demikian pula, penting bagi dokter gigi untuk menyadari manifestasi oral yang mungkin terlihat pada pasien penyakit hati dan tindakan pencegahan perlu diambil selama perawatan gigi mereka terutama mengingat fakta bahwa mungkin ada gangguan hemostasis pada pasien ini selain dari perubahan metabolisme obat yang mungkin memerlukan perubahan dosis untuk mencegah toksitas obat. Oleh sebab itu, riwayat medis dan gigi yang menyeluruh diamanatkan mengenai hepatitis, penyakit kuning, kanker, gangguan autoimun, HIV/AIDS, operasi, riwayat keluarga, obat-obatan, asupan alkohol, penggunaan narkoba dan kecenderungan perdarahan.⁶

Pada pasien ini, melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik didapatkan keluhan dan tanda-tanda yang mengarah pada sirosis hati, yaitu lemas pada seluruh tubuh, mual dan muntah yang disertai penurunan nafsu makan. Selain itu, ditemukan juga beberapa keluhan yang terkait dengan kegagalan fungsi hati dan hipertensi porta, diantaranya perut membesar dan bengkak pada kedua kaki, gangguan tidur, air kencing berwarna seperti teh, ikterus pada kedua mata, nyeri perut yang disertai dengan melena dan muntah. Pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan biopsi hati sebagai baku emas penegakan diagnosis sirosis hati tidak perlu dilakukan karena tanda-tanda klinis sudah terlihat jelas. Selain itu, pemeriksaan biopsi yang invasif juga dapat menimbulkan risiko perdarahan dan infeksi peritoneal pada pasien ini.

Pasien sirosis hati memiliki kekebalan tubuh yang lemah karena keadaan imunosupresi, yang akan ber-variasi tergantung pada stadium penyakit, menyebabkan tubuh rentan terhadap infeksi sistemik. Salah satu infeksi yang muncul adalah infeksi dental oleh jamur dan keadaan inflamasi sistemik. Dalam tubuh yang sehat, bakteremia kecil ini dieliminasi oleh komponen sistem kekebalan tubuh, tetapi pada pasien dengan sirosis hati, pembersihan endotoksin, bakteri, dan mediator inflamasi terganggu karena disfungsi hati. Pasien dengan sirosis hati rentan terhadap infeksi bakteri dan infeksi jamur tertentu karena kurangnya opsonisasi dalam darah dan asites, kurangnya produksi antibodi, meningkatnya sitokin imunosupresif, gangguan komplemen, dan kurangnya fungsi leukosit, yang semuanya berkontribusi terhadap imun. Pasien sirosis hati rentan terhadap infeksi, infeksi jamur pada mukosa biasanya didahului infeksi invasif. Pengobatan antijamur sistemik kandidiasis direkomendasikan pada pedoman praktik klinis yang diusulkan oleh *infectious diseases Society of America*.¹³

Kandidiasis adalah infeksi oportunistik umum pada pasien ketika kekebalan mereka terganggu; termasuk pasien dengan imunodefisiensi yang didapat seperti infeksi HIV, imunodefisiensi iatrogenik seperti penerima organ yang menerima terapi imunomodulasi, pasien kanker yang menerima kemoterapi, dan pasien lain yang membutuhkan terapi steroid jangka panjang. Ini juga terjadi pada pasien yang menerima terapi antibiotik dan pada pasien dengan penyakit penyerta utama.¹⁴

Kandidiasis pseudomembran merupakan jenis kandidiasis yang paling umum, mencakup 60% dari total kasus kandidiasis oral. Kandidiasis pseudomembran atau *thrush*, ditandai dengan bercak putih pada permukaan mukosa pipi, lidah dan palatum mole terjadi pada pasien yang menggunakan kortikosteroid secara topikal atau aerosol, pasien positif HIV, serta pasien dengan sistem imun lemah. Jenis kandidiasis ini mencakup 35% dari total kasus kandidiasis.⁸

Kandidiasis hiperplastik merupakan jenis kandidiasis oral yang paling tidak umum diantara ketiga jenis kandidiasis sebelumnya, dengan persentase 5% dari total kasus kandidiasis. Kandidiasis hiperplastik kronik dapat bermanifestasi dalam bentuk nodular atau menyerupai plak berwarna putih yang tidak bisa dikaitkan dengan penyakit lainnya, menempel kuat pada mukosa, dan sulit untuk dihapus. Plak biasanya terdapat pada mukosa pipi, lidah dan khususnya pada bagian bilateral mukosa bibir. Pada infeksi jenis ini hifa kandida tidak hanya ditemukan pada permukaan jaringan epitel tetapi sudah mencapai lapisan yang lebih dalam sehingga dapat menyebabkan displasia epitel dengan risiko keganasan.⁸ Diagnosis untuk CHC cukup rumit karena karakteristiknya mirip dengan lesi lain yaitu leukoplakia yang terinfeksi *Candida sp.*¹⁵

Penegakan diagnosis kandidiasis oral pada laporan kasus ini tidak didukung dengan pemeriksaan biopsi dan mikrobiologi, karena berdasarkan gambaran klinis menunjukkan khas kandidiasis oral. Selain itu faktor risiko seperti oral hygiene yang buruk, konsumsi obat-obatan untuk penyakit sistemik pasien, dan imunitas yang menurun pada pasien ini, semakin memperkuat diagnosis kandidiasis oral.

Hal ini sesuai dengan Hakim dan Ramadhan, bahwa penggunaan obat-obatan seperti antibiotik spektrum luas dapat memengaruhi flora lokal oral sehingga menciptakan lingkungan yang sesuai untuk jamur kandida berproliferasi.⁹ Penghentian obat-obatan ini akan mengurangi dari infeksi jamur kandida. Obat-obatan lain seperti agen antineoplastik yang bersifat imunosupresi juga mempengaruhi dari perkembangan jamur kandida. Beberapa faktor lain yang menjadi predisposisi dari infeksi kandidiasis oral adalah merokok, diabetes, sindrom Cushing's serta infeksi HIV.¹⁶

Rencana perawatan pada kasus ini berupa terapi non farmakologi dan farmakologi. Terapi non farmakologi berupa komunikasi, informasi, dan edukasi diberikan kepada keluarga pasien untuk membantu pasien agar dapat menggunakan obat secara teratur dan meningkatkan kebersihan rongga mulut.¹⁷ Gambaran klinis lesi putih pada kasus mengarah pada suspek kandidiasis pseudomembran pada mukosa pipi serta kandidiasis hiperplastik kronis pada permukaan dorsum lidah. Diagnosis banding semua lesi putih yang tidak bisa dikeruk dianggap sebagai leukoplakia. Harus dibedakan dengan leukoplakia oral karena lain yang sering dihubungkan dengan rokok dan keganasan.⁷

Pada kasus, kebiasaan merokok dan kurangnya kebersihan mulut adalah faktor risiko yang terkait dengan kandidiasis hiperplastik kronis. Kebiasaan merokok memiliki kaitan langsung dengan CHC karena induksi peningkatan keratinisasi epitel; penurunan tingkat immunoglobulin-A pada saliva, dan kemungkinan depresifungsi leukosit polimorfonuklear.¹⁵ Pada tahun 2013, pihak FDA di AS melarang penggunaan tablet ketoconazole (*Nizoral, Janssen Pharmaceuticals*) sebagai obat utama dalam menangani infeksi jamur apapun, termasuk *Candida*, karena obat ini dapat merusak hati, kekurangan hormon adrenalin, dan reaksi antagonis obat.⁸ Pasien dengan penyakit hati tidak dianjurkan mengonsumsi tablet ketoconazole, namun sediran topikal untuk ketoconazole (krim, shampoo, sabun, dan gel) dinyatakan aman. Tablet ketoconazole kini hanya digunakan pada kasus mikosis endemik pada pasien yang tidak dapat diobati dengan obat lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lovena A, Miro S, Efrid karakteristik pasien sirosis hepatis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas* 2017; 6(1): 1-3.
2. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol* 2016; 34(4): 487-94.
3. Patasik YZ, Waleleng BJ, Wantania F. Profil pasien sirosis hati yang dirawat inap di RSUP Prof. Dr. D. Kandou Manado periode Agustus 2012 sampai Agustus 2014. *Eclinic* 2015; 3(1): 342-7.
4. Muinny, Roma J, Mutmainnah, Samadi A. Sirosis hepatis dekompensata pada anak (decompensated cirrhosis hepatic in children). *Rima Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 2011; 18(1): 63-7.
5. Aberg F, Hietala JH. Oral health and liver disease: bidirectional associations a narrative review. *Dent J (Basel)* 2022; 10 (2): 16.
6. Wahyudo R. A 78 years old woman with hepatic cirrhosis. *J Medula Unila* 2014; 3(1): 175.
7. Komariah SR. Kolonisasi *Candida* dalam rongga mulut, M ajalah Kedokteran FK UKI 2012; 28(1): 39-41.
8. Gracia MTP, Haya-Fernández C, Medina-Cebrian B, Suay-García B. Chronic hyperplastic candidiasis of the oral mucosa: case report. *J Clin Stud Med Case Rep* 2014;1(1): 2-3.
9. Hakim L, Ramadhan MR. Candidiasis oral. *Majorty* 2015; 4 (8): 53-7.
10. Dabas PS. An approach to etiology, diagnosis and management of different types of Candidiasis. *J Yeast Fungal Res* 2013; 4(6): 63-74.
11. Monteiro SS, Negri M, Gorup LF, de Camargo ER, Oliveira R, Barbosa DB, Henriques M. Antifungal activity of silver nanoparticles in combination with nystatin and chlorhexidine digluconate against *Candida albicans* and *Candida glabrata* biofilms. *Mycoses* 2013; 56 (6): 672-80.
12. Garcia-Cuesta C, Sarrión-Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: a literature review. *J Clin Exp Dent* 2014; 6(5): 576-82.
13. Hou M. Liver cirrhosis as a predisposing risk factor for esophageal candidiasis: bystander or culprit? *Adv in Digest Med* 2014; 1.
14. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol* 2016; 34(4): 487-94.
15. Perez MT, Fernández CMH, Cebrian BM, Suay B. Chronic hyperplastic candidiasis of the oral mucosa: case report. *Case Rep* 2014; 1: 001.
16. Kumar P. Oral candidiasis-a review. *Scholarly J Med* 2012; 2(2): 26-30.
17. Sari EM, Fitriasari N, Nuraeny N. Faktor risiko dan tatalaksana kandidiasis oral pada pasien dengan drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (dress). *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran* 2022; 34(1): 80-5.
18. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: a disease of opportunity. *J Fungi* 2020; 6(15): 22-8.

Rencana perawatan farmakologis yang diberikan pada pasien ini berupa pemberian obat antifungal dan antiseptik. Antifungalyang diberikan adalah Nystatin in oral suspension 4x200.000 IU/hari dan mikonazol krim 2%. Penggunaan obat ini dengan cara dikulum selama 1 menit lalu ditelan. Mekanisme aksi/kerja obat yaitu membunuh jamur dengan cara berikatan dengan ergosterol sterol yang terdapat pada dinding sel membran jamur, sehingga terjadi kebocoran pada dinding sitoplasma yang kemudian menyebabkan kematian jamur. Selain itu, antiseptik yang diberikan yaitu Chlorhexidine digluconate 0,12% ditujukan untuk menjaga kebersihan mulut dengan cara pakai berkumur atau disusapkan pada gigi dan rongga mulut menggunakan kaosa yang dibasahi antiseptik tersebut.^{17,18}

Disimpulkan bahwa penegakandagnosis kandidiasis oral yaitu anamnesis berupa gejala yang dirasakan dan perjalanan penyakit, konsumsi obat, pemeriksaan objektif berupa tanda klinis, serta pemeriksaan penunjang berupa sitologi eksfoliatif, kultur, dan biopsi jaringan. Kandidiasis oral pada pasien dengan sirosis hati ini memiliki faktor risiko yaitu penurunan sistem imun, penggunaan obat-obatan, kebiasaan merokok dan kebersihan rongga mulut yang buruk. Pengobatan pada kandidiasis ini bergantung atas penyebab serta faktor-faktor yang mendukung terjadinya infeksi opurtunistik. Keberhasilan pengobatan kandidiasis oral merupakan kombinasi keberhasilan pengobatan penyakit sistemik, pengobatan penyakit mulutnya, serta didukung oleh kedisiplinan pasien dalam menggunakan obat secara benar dan teratur dan menjaga kebersihan rongga mulut.