
ERITEMA MULTIFORME TERKAIT INFEKSI VIRUS DAN ALERGI: LAPORAN KASUS

Alamsyah Piliang*, Devi Nasution*, Wahyu Hidayat**

*Mahasiswa PPDGS Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjajaran

*Mahasiswa PPDGS Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjajaran

**Staf Pengajar Departemen Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjajaran

e-mail: alamsyahpiliang1@gmail.com

KATA KUNCI

alergi, infeksi virus, eritema multiforme

ABSTRAK

Pendahuluan: Eritema Multiforme (EM) merupakan penyakit inflamasi mukokutan akut yang bersifat *self-limiting* dan bermanifestasi pada kulit, mukosa oral, dan mukosa lainnya. Eritema multiforme yang disebabkan oleh infeksi *Herpes Simplex Virus (HSV)* didiagnosis sebagai *Herpes Associated Erythema Multiforme (HAEM)*. **Kasus dan Penatalaksanaan:** Pasien pria berusia 23 tahun, dengan lesi krusta serosanguineta, mudah berdarah pada bibir, serta lesi erosif, multipel pada mukosa labial. Pasien memiliki riwayat demam dan gejala prodromal sebelum lesi muncul, rasa sakit saat makan dan minum jika lesi muncul. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan IgE dengan nilai total: 713.0, IgG HSV1 positif (100.7) dan IgM HSV1 negatif (14.1). Berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan klinis serta penunjang (tes serologi IgG dan IgE) ditegakkan diagnosis *Herpes Associated Erythema Multiforme*. Tatalaksana dengan pemberian kortikosteroid topikal, *antiseptic mouthwash*, multivitamin dan *petroleum jelly cream*, memperlihatkan perbaikan dan penurunan tanda serta gejala klinis yang signifikan dalam minggu pertama pengobatan. **Simpulan:** Kombinasi pengobatan secara farmakologi dan non farmakologi memainkan peran penting dalam kemajuan perawatan HAEM.

KEYWORDS

allergy, viral infection, erythema multiforme

ABSTRACT

Introduction: *Erythema Multiforme (EM)* is an acute mucocutaneous inflammatory disease that is *self-limiting* and manifests itself on the skin, oral mucosa, and another mucosa. *Erythema multiforme* caused by *Herpes Simplex Virus (HSV)* infection was diagnosed as *Herpes Associated Erythema Multiforme (HAEM)*. **Case and Management:** We report a case of EM in a male patient aged 23 years, with a serosanguinous crustal lesion, tend to bleed lips, as well as lesions multiple erosive on the labial mucosa. The patient had a history of fever and symptoms of the prodrome before the lesions appeared, pain when eating and drinking if the lesions appeared. The laboratory test results showed Total IgE: 713.0, IgG HSV1: Positive 100.7, and IgM HSV1: Negative 14.1. Based on the results of the history and clinical examination as well as supporting (IgG and IgE serological tests) a diagnosis of *Herpes Associated Erythema Multiforme* was made. Treatment with topical corticosteroids, antiseptic mouthwash, multivitamins, and petroleum jelly cream, showed significant improvement and reduction in clinical signs and symptoms in the first week of treatment. **Conclusion:** The combination of pharmacological and non-pharmacological treatment plays an important role in the advancement of HAEM treatment.

PENDAHULUAN

Eritema Multiforme (EM) merupakan penyakit inflamasi mukokutan akut yang bersifat *self-limiting* dan bermanifestasi pada kulit, mukosa oral, dan mukosa lainnya. EM yang disebabkan oleh infeksi *Herpes Simplex Virus (HSV)* dengan diagnosis sebagai *Herpes Associated Erytema Multiforme (HAEM)*.¹⁻⁷ EM biasanya menyerang orang dewasa muda usia 20-40 tahun, meskipun dapat mempengaruhi orang-orang dari segala usia dan 20% kasus terjadi pada anak-anak.^{1-3,8-12} Penyakit ini lebih sering terjadi pada pria daripada wanita dan dipicu predisposisi EM yang paling umum adalah terkait infeksi HSV hingga 70% dengan memiliki keterlibatan oral.^{6,10-13}

Etiopatogenesis EM masih belum ditemukan secara pasti, tetapi dapat dipicu dengan predisposisi multifaktorial, diantaranya adalah infeksi virus, kondisi imun, sinar matahari, agen alergen seperti obat-obatan dan makanan.^{6,10} Salah satu dugaan penyebab EM adalah reaksi hipersensitivitas. EM juga dianggap sebagai suatu penyakit imunologi dimana terjadi suatu reaksi kompleks imun yang ditimbulkan sebagai akibat adanya respon imun pada antigen tertentu seperti *Herpes Simplex Virus* atau beberapa jenis obat atau makanan tertentu.¹⁴ Infeksi HSV adalah faktor predisposisi paling umum dalam perkembangan dari EM. Sebanyak 66,7% kasus lesi kutan pada HAEM berkaitan dengan adanya infeksi HSV 1, 27,8% oleh infeksi HSV 2 dan infeksi

keduanya pada 5,6% kasus HAEM. Baik HSV tipe 1 dan 2 telah terbukti menyebabkan EM.^{2,8,9} Alergi makanan terkait IgE mempengaruhi sekitar 3% populasi berkembang sejak masa kanak-kanak dan memiliki efek parah pada kehidupan sehari-hari. Manifestasi terjadi tidak hanya di saluran pencernaan tetapi juga mempengaruhi sistem organ lain termasuk rongga mulut.¹⁵

EM awalnya muncul sebagai gejala akut, biasanya ringan tanpa atau disertai adanya gejala prodromal.^{2,8-10} Demam, limfadenopati, malaise, sakit kepala, batuk, sakit tenggorokan dan poliartralgia biasanya muncul 1 minggu sebelum timbulnya eritema atau blisters.^{2,8-10} Gambaran klinis berupa erupsi *polymorphous* (lesi dengan banyak bentuk) yang terdiri dari makula, papula, bula dan krusta, dapat disertai adanya lesi target.⁹ Lesi oral awalnya diawali dengan edema dan makula eritematosa pada bibir dan mukosa bukal, diikuti dengan perkembangan beberapa vesikel dan bula yang dengan cepat pecah dan mengakibatkan pembentukan pseudomembran, krusta hemorhagik dan berdarah.^{2,7,8,11}

Diagnosis pasti sangat penting sebelum memulai perawatan pasien ini. Oleh karena itu, anamnesis yang teliti untuk menentukan pemeriksaan klinis dan laboratorium sangat penting untuk dapat mendiagnosis HAEM.^{2,16} Pasien dirujuk untuk melakukan pemeriksaan laboratorium serologi anti HSV 1 IgG. Pemeriksaan serologi untuk mengidentifikasi

HSV1 dan HSV2 serta untuk mendeteksi antibodi spesifik IgG dan IgM dapat memastikan adanya riwayat infeksi HSV pada pasien. Pasien juga diinstruksikan untuk melakukan pemeriksaan serologi IgE untuk menunjukan adanya reaksi hipersensitivitas pada tubuh pasien.^{2,3,14}

Perawatan pada EM harus dimulai sedini mungkin tergantung tergantung pada tingkat keparahan lesi.^{2,12} Pengobatan penyakit ringan biasanya sembuh dengan sendiri daalm 2-6 minggu, pengurangan gejala dengan perawatan luka lokal, pemberian obat antiinflamasi, anestesi, atau analgesik topikal untuk mengontrol nyeri. EM yang lebih parah serta lesi terjadi lebih luas sehingga penderita mengalami ketidakmampuan menelan makanan, pemberian analgesik topikal atau anestesi dan diet cairan sering diindikasikan. Steroid sistemik dapat disarankan tergantung pada etiologi dan tingkat keparahan penyakit. Namun, dalam beberapa kasus, penggunaan steroid sistemik hanya menekan sebagian aktivitas penyakit dan dapat meningkatkan risiko kronis penyakit dan durasi serangan yang berkepanjangan.^{2,5,8} Dalam kasus ini pemeriksaan serologi IgG dan IgE menunjukkan hasil yang mengonfirmasi diagnosis EM terkait infeksi virus dan alergi pada pasien.

KASUS DAN PENATALAKSANAAN

Seorang pria berusia 23 tahun mengunjungi Departemen Ilmu Penyakit Mulut di Rumah

Sakit Gigi dan Mulut Bandung, dengan keluhan utama rasa sakit di bibir dan sering berdarah sejak ± 5 hari yang lalu, terasa sakit jika makan dan minum. Pasien sudah berobat ke dokter umum tetapi belum ada perbaikan. Sebelum munculnya sariawan didahului dengan adanya demam dan saat ini nyeri mereda. Pasien melaporkan episode ulkus mulut yang berulang, yang dialami sekitar 1 tahun terakhir. Tidak ada riwayat reaksi obat sebelumnya atau asupan obat yang dapat memicu ruam seperti itu serta tidak ada keluhan sistemik lainnya. Semua tanda vital dan kelenjar getah bening berada dalam batas normal. Pada inspeksi, kami melihat pemeriksaan ekstra oral krusta serosanguilenta mudah berdarah pada bibir atas dan bawah. Tidak ada lesi yang terlihat di bagian lain dari tubuhnya. Pemeriksaan intraoral ditemukan lesi ulserasi luas yang mudah berdarah pada mukosa labial.

Berdasarkan hasil anamnesa dan pemeriksaan klinis, pasien ini di diagnosis suspek HAEM. Terapi awal dengan pemberian obat melalui topikal steroid yaitu obat yang diberikan pada daerah atau lokasi lesi tertentu. Topikal steroid berupa dexamethason tablet dibuat pulveres 3mg/hari intruksi untuk mengkompres bibir dengan kain kasa 3 kali sehari dan berkumur buang dexamethason pulveres 3mg/hari dicampur aquades 10ml dikumur 2 kali sehari. Kemudian selang 1 jam intruksi berkumur buang dengan chlorhexidine digluconate 0.12% 2x10ml serta konsumsi

multivitamin 1x sehari. Pasien dianjurkan memelihara kesehatan mulutnya dengan menyikat gigi minimal 2x sehari dengan sikat gigi berbulu halus dan lembut secara perlahan-lahan dan mengonsumsi diet lunak serta menghindari penyebab kekambuhan seperti manajemen stres, menghindari makanan berbumbu tajam, pedas, panas dan mengandung MSG. Pada kunjungan pertama pasien juga disarankan untuk pemeriksaan hematologi darah rutin, pemeriksaan Anti HSV1 IgG dan IgM dan IgE Total serta untuk kontrol 7 hari.



Gambar 1. A. Bibir: krusta serosanguilenta, mudah berdarah B. Mukosa labial: krusta serosanguilenta, mudah berdarah

Pada kunjungan kedua (7 hari) secara klinis keluhan sudah berkurang dan pasien mengonsumsi obat sesuai anjuran. Perdarahan di bibir sudah tidak ada hanya bibir masih sedikit kering. Ketika makan pasien sudah merasa nyaman. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan IgE total: 713.0 IU/ml, IgG HSV1: Positif 100.7 U/ml dan IgM HSV1: Negatif 14.1 U/ml, Eusinofil H 5%. Hasil dari anamnesis, pemeriksaan klinis dan penunjang, pasien didiagnosis dengan HAEM. Instruksi yang

diberikan adalah agar memelihara kesehatan rongga mulut dengan menyikat gigi menggunakan sikat gigi berbulu sikat berbulu halus dan lembut minimal 2x sehari secara perlahan lahan. Terapi yang diberikan masih sama dengan kunjungan pertama ditambah dengan mengoles tipis bagian bibir yang kering menggunakan *petroleum jelly* 3 kali sehari (pada bagian yang eksfoliatif).



Gambar 2. Perbaikan pada bibir terlihat bibir kering dan eksfoliatif, pada mukosa labial terlihat daerah eritem.

PEMBAHASAN

Erythema multiforme adalah reaksi hipersensitivitas mukokutan dengan etiologi yang bervariasi. Salah satu dugaan penyebab EM adalah reaksi hipersensitivitas.^{14,16} EM juga dianggap sebagai suatu penyakit imunologi dimana terjadi suatu reaksi kompleks imun yang ditimbulkan sebagai akibat adanya respon imun pada antigen tertentu seperti herpes simplex virus (HSV) atau terkait jenis alergen tertentu.¹⁴

Virus HSV-1 ketika masuk ke dalam tubuh manusia, akan laten di ganglion saraf trigeminal dan mengalami reaktivasi jika

dipicu oleh menstruasi, stres, sinar matahari, dan kondisi immunosupresi iatrogenik. Diawali oleh gejala prodromal yaitu demam, rasa sakit, kesemutan (*tingling*) dan gatal yang terjadi sebelum timbulnya lesi. Lesi awal berupa papula eritem dan akan berubah menjadi lepuh berisi cairan yang dikenal sebagai vesikel. Vesikel kemudian pecah dan menjadi ulser yang terasa sakit dan kemudian sembuh melalui proses re-epitelisasi.^{17,18}

Patogenesis HAEM termasuk ke dalam reaksi hipersensitivitas tipe 4 atau disebut juga sebagai *delayed-type hypersensitivity*. Dimulai dari perpindahan (*transport*) fragmen DNA virus HSV ke bagian tubuh tertentu (bibir) melalui peredaran darah perifer dengan sel-sel mononuklear. Fragmen DNA virus tersebut kemudian diekspresikan di keratinosit yang berakibat adanya pergerakan (*recruitment*) sel-sel HSV-specific CD4+ Th 1 yang termasuk dalam sistem imun seluler. Sel CD4+ tersebut kemudian memberikan respon terhadap antigen virus HSV dengan memproduksi sitokin interferon gamma (IFN- γ) yang kemudian memulai kaskade inflamasi dan menyebabkan kerusakan jaringan.^{2,9,14}

Patogenesis dan manifestasi alergi makanan terkait IgE tampaknya berkembang sejak awal masa kanak-kanak. IgE diproduksi oleh sel plasma di tempat reaksi alergi umumnya di mukosa, kulit, dan jaringan limfoid usus. Kontak alergen dimulai melalui saluran pencernaan, melalui saluran pernapasan, dan akhirnya melalui kulit menginduksi produksi

IgE (sensitisasi primer) pada individu yang memiliki kecenderungan genetik. Kontak alergen berulang mengaktifkan sel T spesifik alergen dan menginduksi respons IgE selama respons imun sekunder. Sel T dan SIgA berperan mengatur dalam menyingkirkan alergen dari lumen usus dan induksi toleransi tubuh. Keseimbangan antara pemblokiran IgE spesifik alergen dan IgG membantu menentukan apakah pasien akan mengalami gejala atau tidak. Penghindaran alergen dapat menurunkan kadar IgE spesifik alergen hingga di bawah ambang batas induksi gejala, sedangkan paparan dapat meningkatkan produksi IgE, yang mengarah ke gejala. Jika paparan alergen menginduksi IgG spesifik alergen, yang menghalangi interaksi antara alergen dan IgE, maka gejalanya mungkin berkurang. Gejala alergi disebabkan oleh kontak berulang dengan alergen oral, melalui reaksi alergi langsung (tautan silang yang diinduksi alergen dari IgE yang terikat sel mast oleh alergen dan kemudian aktivasi sel T spesifik alergen). Sel inflamasi, seperti eosinofil dan basofil, selama fase akhir dan inflamasi kronis akan mempengaruhi penghalang epitel dan tingkat degradasi alergen mempengaruhi jumlah intrusi alergen dan besarnya dan jenis peradangan.^{19,20}

Gambaran klinis berupa lesi kulit atau mulut yang khas (atau keduanya) pada pasien dengan dugaan HAEM mendukung diagnosis klinis.^{2,3,21} Pada awalnya EM muncul sebagai gejala akut, biasanya ringan tanpa adanya

gejala prodromal.^{2,8-10} Demam, limfadenopati, malaise, sakit kepala, batuk, sakit tenggorokan dan polyarthragia biasanya muncul satu minggu sebelum timbulnya eritema atau blisters.^{2,8-10} Gambaran klinis berupa erupsi polymorphous yang terdiri dari makula, papula, bula dan krusta, dapat disertai adanya lesi target di tengah lesi.⁹ Lesi oral awalnya bermanifestasi dengan edema dan makula eritematosa pada bibir dan mukosa bukal, diikuti dengan perkembangan beberapa vesikel dan bula yang dengan cepat pecah dan mengakibatkan pembentukan pseudomembran, krusta hemorhagik dan berdarah.^{2,7-9,11} Pada kasus ini, sebelum terjadinya lesi didahului dengan gejala prodromal berupa demam dan nyeri pada tubuh, namun gejala sudah mereda saat kunjungan ke RSGM. Ditemukan adanya lesi difus pada mukosa mulut yang melibatkan bibir meluas ke mukosa labial berupa krusta serosaquilita dan mudah berdarah, serta lesi ulserasi, mudah berdarah pada mukosa labial. Lesi pernah berulang sekitar 1 tahun terakhir dan hanya pada rongga mulut tidak ada pada daerah kulit lainnya.

Diagnosis HAEM dipilih berdasarkan riwayat dan karakteristik penyakit yang dipastikan selama pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang pada pasien.^{1,21} Pasien dirujuk untuk melakukan pemeriksaan laboratorium serologi anti HSV1 IgG. Pemeriksaan serologi untuk mengidentifikasi HSV1 dan HSV 2 dan untuk mendeteksi antibodi spesifik IgG dan IgM dapat

memastikan adanya riwayat infeksi HSV pada pasien.^{22,23} Pemeriksaan anti HSV 1 IgG dilakukan untuk mengetahui adanya antibodi IgG terhadap *Herpes Simplex Virus* Tipe 1 untuk mendiagnosis infeksi penyakit Herpes Simplex lampau atau yang sedang berjalan dalam kurun waktu lebih dari 2 minggu.^{14,22} Pada pemeriksaan serologi anti HSV 1 IgG didapatkan hasil pada pasien, yaitu 100.7U/ml, dimana nilai negatif <20 sehingga nilai ini dianggap positif. Pasien juga diinstruksikan untuk melakukan pemeriksaan serologi IgE. Hasil tes ini menunjukkan nilai 713 IU/ml (Metode ECLIA) dimana nilai IgE <100 menunjukkan adanya antibodi dengan tingkat yang sangat tinggi. Hasil pemeriksaan IgE menunjukkan adanya reaksi hipersensitivitas pada tubuh pasien. Menurut Regezi, 2017 reaksi hipersensitivitas merupakan salah satu penyebab terjadinya EM. Reaksi hipersensitivitas pada tubuh yang diperantarai IgE dapat berupa angioedema, urtikaria, anafilaksis, rhinitis alergi. Nilai IgE yang tinggi juga dapat mengindikasikan bahwa pasien sensitif terhadap makanan tertentu.^{14,22}

HAEM sering kali ditangani secara efektif dengan antivirus berupa asiklovir (200 mg, 5 kali sehari selama 5 hari), tetapi hanya jika skema terapeutik dimulai dalam beberapa hari pertama. Jika eritema multiforme terus berulang, diperlukan asiklovir oral dosis rendah secara terus menerus. Jika pengobatan asiklovir gagal, valasiklovir juga dapat

diresepkan (500 mg dua kali sehari), karena bersifat bioavailabilitas oral yang lebih besar dan lebih efektif dalam menekan HAEM berulang.⁵ Pemberian kortikosteroid pada infeksi virus merupakan kontra indikasi tetapi pada kasus ini pasien tidak diberikan *first line* terapi berupa acyclovir karena ia sudah melewati masa prodromal. Dexamethasone bukan merupakan *first line* kortikosteroid tetapi memiliki potensi medium untuk menekan reaksi peradangan yang parah dalam rongga mulut sehingga rasa sakit akan berkurang, dengan demikian diharapkan pasien bisa makan sehingga asupan nutrisi akan lebih baik yang akan mempercepat penyembuhan lesi.^{5,18} Tatalaksana non-farmakologi berupa *Oral Hygiene Instruction* untuk membersihkan gigi dan lidah minimal 2 kali sehari, menghindari makanan pedas, panas, berbumbu tajam dan makanan yang mengandung MSG. Pasien juga harus mengetahui diagnosis penyakit serta faktor pemicu sehingga diharapkan dapat menghindari dan mengurangi kekambuhan dan keparahan lesi akibat aktifnya kembali HSV1. Tatalaksana farmakologi pada pasien dengan pemberian kortikosteroid topikal, antiseptik kumur dan *petroleum jelly* (*covering agent*). Pemakaian topikal kortikosteroid sebagai obat antiinflamasi dipertimbangkan untuk mengelola, mengurangi keparahan dan juga dapat meredakan gejala.¹ Kortikosteroid topikal yang diberikan berupa dexamethason tablet

dibuat menjadi pulveres, yang diaplikasikan ke daerah yang terkena 2 kali per hari. Steroid memiliki dua modus aksi, yaitu efek antiinflamasi dan efek blok. Efek antiinflamasi pada steroid memengaruhi perkembangan ulser dan mengurangi rasa tidak nyaman. Efek blok interaksi sel limfosit-T dengan sel epitel, konsentrasi kepekaan limfosit terjadi sebelum dan saat tahap awal ulser, obat mencapai efek maksimum pada saat ini sehingga efektif untuk mengobati lesi.^{1,14,24}

Pasien juga diberikan obat kumur chlorhexidine digluconate 0.12%; dan multivitamin. Bahan antiseptik membantu untuk mengurangi kemungkinan infeksi sekunder dan digunakan luas untuk perawatan simptomatik ulser sehingga dapat membantu pasien dalam memelihara kebersihan mulutnya. Obat kumur chlorhexidine banyak digunakan untuk terapi simptomatik pada ulser dan baik untuk menjaga kebersihan rongga mulut pasien karena kesulitan membersihkan saat terkena ulser.²⁵ Pemberian multivitamin yang mengandung vitamin dan zat besi bertujuan untuk membantu penyembuhan mukosa oral pasien. Vitamin dan zat besi bertujuan sebagai pertumbuhan sel dan berperan sebagai koenzim dalam sintesis sel baru, sehingga dapat mempercepat proses regenerasi sel. Tujuh hari kemudian pasien datang lagi untuk kontrol. Pada pemeriksaan klinis terlihat adanya perbaikan kondisi pada lesi di bibir. Pasien juga mengaku keluhan

sakit dan perih pada bibir sudah berkurang dari sebelumnya namun bibir masih terlihat kering, obat yang diresepkan dipakai teratur oleh pasien. Pasien diinstruksikan untuk meneruskan pemakaian kortikosteroid topikal; obat kumur chlorhexidine digluconate; dan multivitamin. Pada kunjungan ini bibir pasien diberikan petroleum jelly sebagai *covering agent* yang berfungsi menjaga kulit bagian luar, melindungi kulit dari pengaruh cuaca dan eksposur serta menjaga kulit bagian dalam dengan mencegah kehilangan air secara alami agar kulit tetap lembab.²⁶

SIMPULAN

Berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan klinis serta penunjang (tes serologi IgG dan IgE) ditegakkan diagnosis *Herpes-Associated Erythema Multiforme*. Tatalaksana dengan pemberian kortikosteroid topikal, *antiseptic mouthwash*, multivitamin dan *petroleum jelly cream*, memperlihatkan perbaikan dan penurunan tanda serta gejala klinis yang signifikan dalam minggu pertama pengobatan. Kombinasi pengobatan secara farmakologi dan non farmakologi memainkan peran penting dalam kemajuan perawatan HAEM.

REFERENSI

1. Muryah A, Sufiawati I. Successful treatment of herpes simplex-associated erythema multiforme with a combination of acyclovir and prednisone. *J Dentomaxillofacial Sci*. 2017;2(3):191-3.
2. Kamala K, Ashok L, Annigeri R. Herpes associated erythema multiforme. *Contemp Clin Dent*. 2011;2(4):372-5.
3. Kishore M, Panat SR, Aggarwal A, Upadhyay N, Agarwal N. Herpes associated erythema multiforme-a diagnostic dilemma. *Int J Sci Study*. 2013;01(02):82-6.
4. Kumar SM, Kumar HM, Kumar VS iv., Kumar SH ar. Herpes-associated erythema multiforme worsened by a Siddha drug, *Alpinia galanga*, in an 18-year-old man. *BMJ Case Rep*. 2015;2-4.
5. Sharma A, Singh HP, Kaur P, Gupta I. Management of Erythema Multiforme Secondary to Herpes simplex by Systemic Corticosteroid: A Case report. *J Dent Sci*. 2013;1(3):45-9.
6. Shah SN, Chauhan GR, Manjunatha BS, Dargus K. Drug induced erythema multiforme: Two case series with review of literature. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(9):ZH01-4.
7. Isaac Joseph T, Vargheese G, George D, Sathyan P. Drug induced oral erythema multiforme: A rare and less recognized variant of erythema multiforme. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(1):145-8.
8. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme. A review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am*. 2013;57(4):583-96.
9. Hidayat LH. Herpes Associated-Erythema Multiforme (HAEM) In Young Adult. *ODONTO Dent J*. 2018;5(2):152-6.
10. Ongole R, Praveen. *Textbook of Oral Medicine, Oral Diagnosis and Oral Radiology*. 2 Edition. India: Elsevier; 2013. 174-177 p.
11. Jayachandran S, Jayaram V, Kuduva Ramesh SS. Clinical Approach And Management of Erythema Multiforme – Case Report. *Clin Dent*. 2020;12:26-30.
12. Scully C, Almeida OP de, Bagan J, Dios PD, Taylor AM, De Almeida OP, et al. *Oral Medicine and Pathology at a Glance*. USA: Wiley-Blackwell; 2010. 64-65 p.
13. Paulino L, Hamblin DJ, Osondu N, Amini R. Variants of Erythema Multiforme: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2018;10(10):1-8.
14. Thongprasom K. Treatment of a Pregnant Patient with Herpes Associated Erythema Multiforme (HAEM): A case report. *Acta Stomatol Croat*. 2016;50(3):265-8.
15. Nuraeny N, Sufiawati I. Herpes Associated Erythema Multiforme (Laporan Kasus). *ResearchGate*. 2020;1-12.
16. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr

- S. Food allergies: The basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1120–31. doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.006
17. Glick M, Lockhart PB, Greenberg MS, Challacombe SJ. *Burket's Oral Medicine*. Thirteenth. USA: John Wiley & Sons, Inc; 2021. 211–258 p.
 18. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: The basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1120-1131.e4.
 19. Baldo BA, Pham NH. Mechanisms of Hypersensitivity. *Drug Allergy*. Springer; 2021. 59–137 p.
 20. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 7th Editio. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017. 52–79 p.
 21. Thongprasom K, Soampon S. Effectiveness of Topical Steroids in Treating Herpes-Associated Erythema Multiforme and Review of Topical Steroids Erythema Multiforme and Review of Topical St. *J Dent Indones*. 2019;26(2):114–8.
 22. Muryah AE, Sufiawati I. Successful treatment of herpes simplex-associated erythema multiforme with a combination of acyclovir and prednisone. *J Dentomaxillofacial Sci*. 2017;2(3):191–3.
 23. Kumar SB. Chlorhexidine Mouthwash- A Review. *J Pharm Bioall Sci*. 2017;9(9):1450–2.
 24. Ruslijanto H, Amtha R, Meiyanti, Marwati E, Febrina S. *Obat Topikal Untuk Lesi mulut: Pemilihan dan Cara Aplikasi*. Lilian Juwono, editor. Indonesia: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2019. 3–5 p.