
PENTINGNYA MENDETEKSI ORAL LEUKOPLAKIA SEBAGAI ORAL POTENTIALLY MALIGNANT DISORDERS (LAPORAN KASUS)

Revi Nelonda*, Tenny Setiani Dewi**

*Residen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran
*Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran
Jl. Sekeloa Selatan I, Lebak Gede, Coblong, Bandung
email: revinelonda@gmail.com, tenny.setiani@fkg.unpad.ac.id

KATA KUNCI

Oral potentially malignant disorders, oral leukoplakia, malignancy.

ABSTRAK

Oral Leukoplakia (OL) is white plaque lesion in oral mucosa that cannot be scraped and one of Oral Potentially Malignant Disorder (OPMD) with incidence about 2.5% of all populations in the world. The most case of oral squamous cell carcinoma are preceded by OPMD. The aim of this case report is to understand the importance of detection oral lesion that could potentially become malignancy. A 28-year-old male patient complained of sores on his tongue that had not healed for 2 months. Intraoral examination obtained red and white lesion on the left lateral tongue: shallow reddish ulcer with irregular border in region 35-36, followed by unscrapable white plaque lesion with slight induration in region 37-38. Hematological examination showed normal range. According anamnesis and clinical examination, diagnosis of traumatic ulcer and OL were made. Patients were treated with multivitamins and antiseptic mouthwash. Histopathological examination results from lesion biopsies show a hyperplastic mass, parakeratosis and a tissue with polymorphic form, a hyperchromatic nucleus of cells associated with histopathologic criteria of squamous cell carcinomas with well differentiation. The patient was referred to the Hemato-oncology Department for chemotherapy. There are two important parameters should be considered when evaluating the potential for malignant change of OL that is when finding white lesions with or without red lesions should always be suspected as OPMD and always confirm it by histopathological examination as early as possible. Accurate examination and histopathologic examination is essential to obtain a good prognosis in OPMD.

PENDAHULUAN

Leukoplakia berasal dari bahasa Yunani; *Leucos* yang berarti putih dan *placos* yang berarti plak, oleh sebab itu leukoplakia sering disebut sebagai plak putih.⁽¹⁾ Sejak beberapa dekade yang lalu, istilah *oral leukoplakia* (OL) digunakan untuk menjelaskan plak putih dalam rongga mulut yang tidak bisa dikikis dengan insidensisekitar 0,4 - 2,6% dari semua populasi didunia^{1,2}. Banyak faktor

yang dapat menyebabkan terjadinya OL, seperti merokok, infeksi jamur, virus, dan bakteri¹.

OL digolongkan sebagai *Oral Potentially Malignant Disorder*(OPMD), bersama dengan berbagai lesi dan kondisi oral seperti oral *lichen planus*, dan eritroplakia, yang diawali dengan terjadinya displasia epitel sebagai perubahan ke arah keganasan untuk kemudian menjadioral *squamous cell carcinoma* (OSCC)^{3,4,5}. Risiko perubahan ke

arah keganasan bervariasi antara 3.73 - 29% atau sekitar 2 per 100 individu setiap tahun^{6,7,8}. Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien dengan OL memiliki risiko 50-100 kali lebih besar terkena kanker dibandingkan dengan individu normal⁹. Secara klinis, OL yang disertai lesi merah, meskipun jarang, terbukti juga memiliki risiko lebih tinggi terhadap terjadinya keganasan⁹.

Penggunaan kriteria histopatologi untuk menilai derajat displasia epitelial mulut melalui biopsi merupakan indikator utama yang berguna untuk mengetahui risiko perubahan kearah keganasan, meskipun tidak semua displasia epitel pada mukosa mulut berkembang menjadi OSCC^{10,11,12}. OPMD seperti OL dapat berubah menjadi OSCC, dengan angka harapan hidup sekitar 80% pada stadium I dan II, dan 20% pada stadium III dan IV. Oleh sebab itu sangatlah penting untuk mencegah dan mengetahui perubahan kearah keganasan pada pasien-pasien yang didiagnosis OL¹³.

Laporan kasus ini dibuat untuk menggambarkan pentingnya mendeteksi OL sebagai OPMD sehingga dapat dilakukan deteksi dini terhadap perubahan kearah keganasan, terutama pada stadium pra-ganas, dan berguna untuk mendapatkan prognosis yang lebih baik sehingga morbiditas dan mortalitas OPMD dapat menurun.

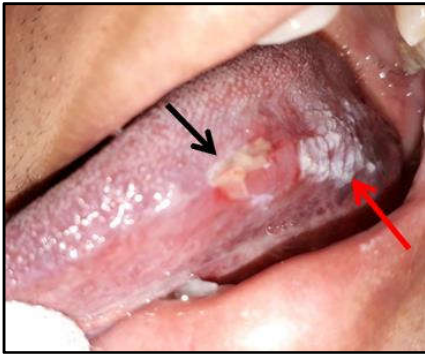
LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki, usia 28 tahun datang ke poliklinik penyakit mulut Rumah Sakit

Hasan Sadikin dengan keluhan sariawan pada lidah yang tidak sembuh sejak 2 bulan lalu. Pasien sudah berobat ke beberapa fasilitas kesehatan dan mendapatkan pengobatan berupa *borax gliserin* 10%, obat kumur *hexadol mint*, *candistatin*, serta *aocclair gel*, namun tidak ada perbaikan. Dari RS Cirebon, pasien dianjurkan melakukan pencabutan sisa akar gigi 36 yang tajam, karena diduga sebagai pencetus timbulnya sariawan pada lidah. Risiko alergi makanan, merokok, trauma karena tergigit, dan riwayat menderita penyakit sistemik disangkal. Pemeriksaan intra oral didapatkan lesi ulseratif pada lateral lidah kiri sekitar regio gigi 35-36 ditutupi pseudo membran kekuningan, tepi irregular eritem dengan ukuran ± 10x7mm. Diposterior lesi ulseratif, terdapat plak putih padat, tidak dapat dikikis, permukaan berkerut pada regio 37-38 ukuran ± 20x7mm yang asimtomatik sehingga tidak disadari pasien (Gambar 1). Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan ekstra oral dan pemeriksaan intra oral, ditegaskan diagnosis klinis sebagai traumatik ulser pada lateral lidah regio 35-36 dan oral leukoplakia region 37-38.

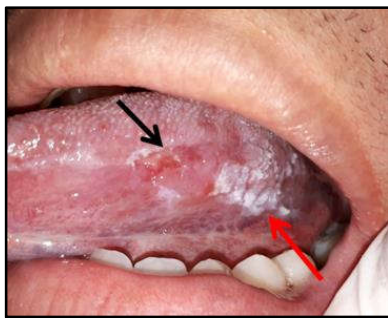
PENATALAKSANAAN KASUS

Penatalaksanaan farmakologis diberikan *triamcinolone acetonide* 0,1% in *orabase*, multivitamin dan *chlorhexidine gluconate* 0,1%.



Gambar1. Kunjungan Pertama. Lesi ulseratif pada lateral lidah regio 35-36, (panah hitam) ditutupi pseudomembran kuning tepi irregular ukuran 10mm x 7 mm. Plak putih pada region 37-38 tidak dapat dikikis yang tidak disadari pasien (panah merah).

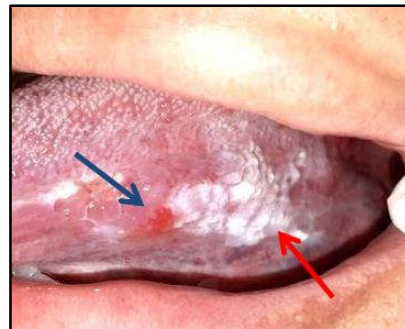
Kunjungan kedua (seminggu kemudian), keluhan pada rongga mulut khususnya terkait sariawan sudah tidak ada, dengan ukuran sariawan yang mulai mengecil. Pada pemeriksaan intra oral, daerah traumatik ulser pada regio 35-36 memperlihatkan lesierosif tanpa pseudo membran tepi irregular dengan ukuran $\pm 7 \times 2$ mm. Plak putih di posterior lesi ulseratif terlihat semakin tebal (Gambar 2).



Gambar 2. Kunjungan Kedua. Lesi ulseratif mengecil dengan ukuran $\pm 7 \times 2$ mm (panah hitam), sedangkan plak putih belum ada perubahan (panah merah).

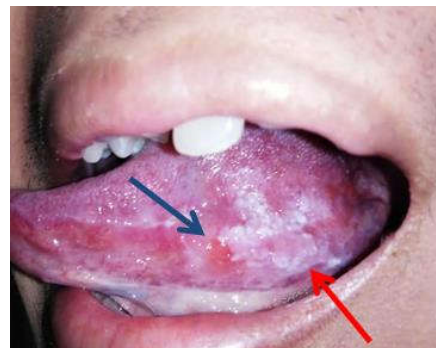
Pada kunjungan ketiga, keluhan pada sariawan sudah tidak ada, tetapi timbul nyeri seperti terbakar di anterior plak putih. Lesi ulseratif pada lateral lidah region 35-36 menunjukkan proses penyembuhan.

Ditemukan lesi baru berupa lesi merah dengan tepi iregular diameter ± 5 mm di bagian anterior plak putih. Plak putih terlihat lebih tebal dari kunjungan sebelumnya (Gambar3). Diagnosis klinis ditegakkan sebagai eritro leukoplakia. Vitamin A 6000 IU dan vitamin C 500mg diberikan pada pasien sebagai tambahan terapi farmakologis. Pasien dirujuk ke Bagian Bedah Mulut untuk dilakukan biopsy sebagai upaya menegakkan diagnosis definitive dengan tujuan mengeliminasi kemungkinan terjadinya keganasan.



Gambar 3. Kunjungan ketiga. Lesi erositif (panah biru) yang dirasa nyeri. Plak putih regio 37-38 (panah merah) terlihat semakin tebal.

Pada kunjungan keempat, lesi erositif kemerahan semakin terasa perih, tetapi plak putih terlihat mulai menipis (Gambar 4).

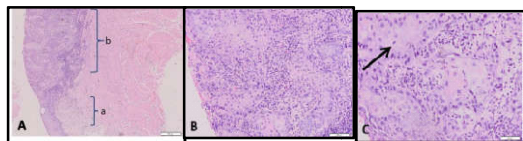


Gambar 4. Lesi erositif merah masih terlihat (panah biru), dengan plak putih di regio 37-38 terlihat menipis (panah merah).

Insisi biopsi pada lateral lidah kiri dilakukan dibawah narkose umum oleh spesialis bedah mulut. Hasil biopsi berupa keping-keping jaringan (Gambar 5), dengan gambaran histopatologi memperlihatkan jaringan epitel yang hiperplastis, parakeratosis, dan terdapat bagian kecil jaringan yang telah berubah menjadi masa tumor (Gambar 6). Dari hasil histopatologi didapatkan diagnosis definitif OSCC dengan diferensiasi baik.



Gambar 5. Keping jaringan dari insisi lateral lidah kiri



Gambar 6. Hasil pemeriksaan histopatologi. A. jaringan yang sebagian dilapisi epitel gepeng berlapis yang tumbuh hiperplastis, parakeratosis, (a) dan pada suatu bagian kecil telah berubah menjadi masa tumor (b); B. masa tumor yang terdiri dari sel bentuk bulat-bulat, oval yang tumbuh hiperplastis, memadat, berkelompok dengan inti sel polimorf, hiperkromatis, dan mitosis; C. Mitosis sel pada masa tumor (panah hitam)

Seminggu setelah biopsi, keluhan nyeri pada lidah sudah tidak ada, walaupun pada pemeriksaan intraoral masih ditemukan daerah inflamasi di daerah bekas insisi (Gambar 7). Pasien kemudian dirujuk ke Bagian Hemato-onkologi untuk dilakukan kemoterapi.



Gambar 7. Seminggu post insisi biopsy

PEMBAHASAN

Karl Freiherr pada tahun 1861, pertama kali menggunakan istilah leukoplakia untuk mendeskripsikan plak putih pada saluran urin¹, diikuti oleh Ernö Schwimmer pada tahun 1877¹⁴. *World Health Organization* mengusulkan definisi yang lebih tepat mencakup konfirmasi secara histologis terhadap plak putih, kecuali lesi yang secara klinis dan patologis tidak dapat diklasifikasikan sebagai penyakit lain apapun^{12,15}.

Istilah “*potentially malignant disorders*” pertama kali diperkenalkan pada tahun 2005 pada suatu workshop yang diadakan oleh WHO di London¹⁶. Pertemuan ini mengganti istilah seperti *pre-cancer* dan *pre-malignant*, menjadi “*potentially malignant disorders*”. OPMD dikelompokkan menjadi dua yaitu sebagai lesi prekanker dan kondisi prekanker. Lesi prekanker merupakan suatu perubahan jaringan secara morfologi dimana suatu kanker rongga mulut lebih mungkin terjadi, seperti leukoplakia, dan eritroplakia, sedangkan kondisi prekanker merujuk pada keadaan umum yang terkait dengan

peningkatan risiko kanker secara signifikan seperti *lichen planus*, *discoïd lupus erythematosus* dan keratosis aktinis¹⁶. Beberapa kondisi pada OL yang dapat meningkatkan risiko perubahan menjadi keganasan seperti pada wanita, idiopatik leukoplakia (non-smoker), lokasi pada lidah atau dasar mulut, ukuran > 2cm, tipe non-homogen, serta terdapat kehadiran *C. Albicans*^{17,18}.

OL merupakan salah satu OPMD dengan faktor risiko meliputi merokok, konsumsi alkohol, iritasi kronis, infeksi jamur, infeksi bakteri, infeksi virus, malnutrisi, gangguan hormon dan paparan sinar ultraviolet^{2,17,19}. Perubahan ke arah keganasan dari OPMD diawali dengan terjadinya radang kronis dan diikuti terjadinya displasia epitel. Tingkat keparahan displasia dianggap mempengaruhi perkembangan keganasan²⁰. Pada kasus ini, sisa akar gigi 36 yang tajam diduga menyebabkan OL dan ulser traumatik. Sisa akar diduga menyebabkan iritasi kronis sehingga terjadi gesekan terus menerus pada lateral lidah yang pada akhirnya menyebabkan ulser traumatik. Ulser traumatik sembuh setelah pencabutan sisa akar gigi dan pemberian *triamcinolone acetonide* 0,1% sebagai tatalaksana farmakologis. *Triamcinolone acetonide* 0,1% merupakan kortikosteroid topikal yang memainkan peranan penting dalam mengobati lesi-lesi ulseratif melalui efek anti-inflamasi dan immunosupresif khususnya

pada kondisi lesi ulseratif pada mukosa mulut yang diperantarai respon imun²¹.

Berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis, pasien didiagnosis secara klinis sebagai OL tipe non-homogen (verukous) karena terdapat plak putih asimtomatik disertai lesi berwarna merah di bagian anteriornya. Secara klinis, OL dibagi menjadi 2 yaitu homogen dan non-homogen leukoplakia. Perbedaannya berdasarkan pada warna permukaan morfologi lesi terutama karakteristik ketebalan dan tekstur. Tipe homogen terlihat sebagai plak putih asimtomatik yang tipis dengan tingkat risiko lebih rendah untuk berubah menjadi keganasan. Leukoplakia tipe non-homogen, terlihat sebagai plak putih yang tebal, disertai nyeri atau tidak, dengan bentuk bervariasi seperti granular (*specked*); nodul (*nodular*) dimana terdapat pertumbuhan polipoid kecil, bulat dengan warna merah atau putih; verukous (*verrucous/ wrinkled/ corrugated*) dengan bentuk berkerut tidak rata. Jika plak putih disertai lesi merah dapat dikelompokkan menjadi eritroleukoplakia. Eritroplakia yang disertai nyeri memiliki kemungkinan 85% untuk berubah menjadi keganasan^{2,17,22,23,24}. Pasien kemudian dirujuk ke Bagian Bedah Mulut untuk dilakukan biopsi.

OL pada kasus ini terjadi pada lateral lidah, dimana sangat bertendensi untuk berubah menjadi ganas. Lesi pada lidah, dasar mulut, palatum lunak, dan daerah retromolar pad memiliki risiko tinggi untuk berubah

menjadi ganas^{20,22}. Beberapa faktor yang menjelaskan resiko tersebut seperti, rendahnya tingkat perlindungan lateral dan ventral lidah karena merupakan bagian yang tipis dan tidak berkeratin, kaya jaringan limfatik, dan sangat muskularisasi sehingga jika terjadi peradangan kronis pada daerah tersebut terus-menerus akan mudah menyebabkan terjadinya karsinoma pada rongga mulut²⁵.

Diagnosis definitive OL ditegakkan melalui biopsi. Dua parameter penting yang harus diperhatikan dalam mengevaluasi potensi perubahan bentuk kearah keganasan dari OL yaitu : pertama, jika menemukan lesi putih dengan dan atau tanpa lesi merah haruslah selalu dicurigai sebagai suatu OPMD dan mengkonfirmasi temuan lesi tersebut dengan pemeriksaan histopatologis sesegera mungkin¹³. Biopsi merupakan standar baku dalam mendiagnosis leukoplakiaguna melihat ada atau tidaknya displasia epitel atau bahkan skuamous sel karsinoma²⁶. Pasien dirujuk ke bagian Bedah Mulut untuk dilakukan biopsi, karena pada kunjungan ketiga ditemukan lesi merah disekitar plak putih di lateral lidah regio36. Bedah mulut menyarankan untuk dilakukan eksisi biopsi, namun pasien menolak karena alasan efek samping setelah tindakan, dan lebih memilih untuk dilakukan insisi biopsi terlebih dahulu. Hasil pemeriksaan histopatologis dari biopsi lateral lidah kiri memperlihatkan gambaran, sebagian jaringan epitel gepeng berlapis yang tumbuh hiperplastis, parakeratosis yang

berhubungan erat dengan gambaran histopatologi dari leukoplakia²⁰. Suatu bagian kecil yang telah berubah menjadi masa tumor juga ditemukan pada hasil biopsi yang terdiri dari sel bentuk bulat dan oval yang tumbuh hiperplastis, memadat, berkelompok dengan inti sel polimorf, hiperkromatis, dan ditemukan mitosis yang berhubungan erat dengan OSCC.

Tatalaksana oral pada pasien dilakukan secara farmakologis dan non- farmakologis. Secara non-farmakologis pasien dianjurkan untuk menghindari makanan panas, pedas, dan berbumbu tajam. Pasien juga dianjurkan untuk selalu menjaga stress emosional.

Tatalaksana farmakologis, pasien di berikan multivitamin berupa vitamin B12, asam folat, vitamin A dan vitamin C. Vitamin B12, dan asam folat berperan sentral pada metabolisme dan homeostasis jaringan yang secara biokimiawi bertindak sebagai kofaktor dan koenzim dalam metabolisme, elemen regulasi transkripsi DNA, eritropoiesis dan meningkatkan efektivitas respons imun saat inflamasi^{27,28,29,30}, sehingga sering digunakan dalam mengobati sejumlah penyakit atau kondisi patologis mukosa oral^{31,32,33}. Vitamin A dan C merupakan antioksidan yang mempunyai efek perlindungan terhadap kanker dan bekerja secara sinergis satu dengan lainnya. Antioksidan diketahui dapat meningkatkan imunitas, meningkatkan komunikasi antar sel, menginduksi program kematian sel, dan memiliki pengaruh positif terhadap aktivitas enzim dalam detoksifikasi

karsinogen³⁴. Kekurangan vitamin A dapat menyebabkan terjadinya atrofi pada membrane mukosa sehingga menyebabkan keratinisasi pada lapisan epidermis dan meningkatkan resiko menjadi epitel karsinoma³¹.

SIMPULAN

Dokter gigi dapat meningkatkan angka harapan hidup, mengurangi mortalitas dan morbiditas pada pasien terkait lesi OPMD melalui deteksi dini, serta segera melakukan biopsi untuk mendapatkan prognosis yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nureddin A. New definition for leukoplakia and reclassification of leukoplakias as separated disease entities. *Adv Dent Oral Helath.* 2018;7(4):1–6. Doi: 10.1016/j.bjorl.2016.12.005
2. Mohammed F, AT F. Oral leukoplakia. *StarPearls, Teasure Isl.* 2017;(October):2–6.
3. Irani S. Pre-cancerous lesions in the oral and maxillofacial region: A literature review with special focus on etiopathogenesis. *Iran J Pathol.* 2016;11(4):303–22.
4. Mortazavi H, Baharvand M, Mehdipour M. Oral potentially malignant disorders: An overview of more than 20 entities. *J od Dent Res Dent Clin Dent Prospect.* 2014;8(1):9–13. Doi: 10.5681/joddd.2014.002
5. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Dis Complicat.* 2006;42:987–93. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.12.014
6. Wang T, Chiu Y, Chen Y, Wang Y, Yu H, Yu C, et al. Malignant transformation of Taiwanese patients with oral leukoplakia: A nationwide population-based retrospective cohort study. *J Formos Med Assoc.* 2018;1–7. Doi : 10.1016/j.jfma.2018.01.017
7. Kuribayashi Y, Tsushima F, Morita K, Matsumoto K, Sakurai J, Uesugi A, et al. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2015;51(11):1020–5. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.09.004
8. Pathology O. Oral leukoplakia , the ongoing discussion on definition and terminology. *J Sect Oral Med Pathol Publ Types Rev.* 2015;20(6):e685-692. Doi: 10.4317/medoral.21007
9. Mccullough MJ, Prasad G, Farah CS. Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology , risk factors , diagnosis and management. *Aust Dent J.* 2010;55(1):61–5. Doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01200.x
10. Mds PP, Mds NA. Inter-observer agreement in grading oral epithelial dysplasia – A systematic review. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol.* 2014;1–5. Doi: 10.1016/j.ajoms.2014.01.006
11. Smith J, Rattay T, Mcconkey C, Helliwell T, Mehanna H. Biomarkers in dysplasia of the oral cavity: A systematic review. *Oral Oncol.* 2009;45(8):647–53. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.02.006
12. Waal I van der. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? *J Sect Oral Med Pathol Publ Types Rev.* 2014;19(4):1–5. Doi: 10.4317/medoral.20205
13. Kolenko Y. Malignant transformation of oral leukoplakia and oral lichen planus: a retrospective cohort study of 293 Ukrainian patients. *J Educ Heal Sport.* 2017;7(3):273–9. Doi: 10.5281/zenodo.290548
14. Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol.* 2017;35(5):461–7. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.008
15. Kanneppady SK, Kanneppady SS, Lakshman AR. An insight into oral leukoplakia. *Mod App dent Oral Heal.* 2018;1(5):1–4.
16. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Waal I Van Der. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575–80. Doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x
17. Diz P, Gorsky M, Johnson NW, Kragelund C, Manfredi M, Thongprasom K, et al. Oral leukoplakia and erythroplakia: a protocol for diagnosis and management. *EOAM-Diagnostic Ther Protoc.*
18. Nair DR, Pruthy R, Pawar U, Pankaj, Chaturvedi. Oral cancer: Premalignant conditions and screening – an update. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(2):57–66. Doi: 10.4103/0973-1482.92217

19. Gene M, Ying J, Wang F, Lin J. Human papillomavirus 16 as a risk factor for oral leukoplakia : A meta-analysis. *Meta Gene*. 2017;12(426):43–6. Doi: 10.1016/j.mgene.2017.01.001
20. Deliverska EG, Petkova M. Management of oral leukoplakia analysis of the literature. *J IMAB*. 2017;23(1):1495–504.
21. González-Moles MÁ. The use of topical corticoids in oral pathology. *J Oral Med , Pathol*. 2010;15(6):827–31.
22. Carrard VC, Waal I Van Der. A clinical diagnosis of oral leukoplakia ; A guide for dentists. *Med oral Patol cir Bucal*. 2018;23(1):e59-64. Doi: 10.4317/medoral.22292
23. Kayalvizhi EB, Lakshman VL, Sitra G, Yoga S, Kanmani R, Megalai N. Oral leukoplakia : A review and its update. *Jouranl Med Radiol Pathol Surg*. 2016;2:18–22. Doi: 10.15713/ins.jmrps.52
24. Clinical H, Hospital CD, Pathology M, Yorkshire S. Oral malignancy and premalignancy. *Br J Hosp*. 2016;77(4):232–9.
25. Akbari ME, Moghadam SA, Moghadam FA. Malignant tumors of tongue in Iranian population. *Iran J cancer Prev*. 2016;9(4):e4467. Doi: 10.17795/ijcp-4467.
26. Watabe Y, Nomura T, Onda T, Yakushiji T, Yamamoto N, Ohata H, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia with a focus on low-grade dysplasia. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol*. 2016;28(1):26–9. Doi: 10.1016/j.ajoms.2015.02.007
27. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgr Med J*. 2006;82:559–68. Doi: 10.1136/pgmj.2006.047670
28. Willershausen B, Ross A, Försch M, Willershausen I, Mohaupt P, Callaway A. The influence of micronutrients on oral and general health. *Eur J Med Res*. 2011;16(11):514.
29. Koury MJ. New insight into erythropoiesis : The roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:105–31. Doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306
30. Bhattacharya PT, Misra SR, Hussain M. Nutritional aspects of essential trace elements in oral health and disease : An extensive review. *Hindawi Publ Corp Sci*. 2016;ID 5464373:1–12. Doi: 10.1155/2016/5464373
31. Sankari LS. Role of nutrition in oral diseases. *J Orofac Sci*. 2014;(March 2011):35–9.
32. Chang JYF, Wang YP, Wu YC, Cheng SJ, Chen HM, Sun A. Blood profile of oral mucosal disease patients with both vitamin B1 and iron deficiencies. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(6):532–8.
33. Jaber MA. Serum levels of folate and vitamin B 12 in oral epithelial dysplasia. *Dent Oral Craniofacial Res*. 2015;1(1):10–4. Doi: 10.15761/DOCR.1000103
34. Nagao T, Warnakulasuriya S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements. *Int J cancer*. 2015;136:1708–17. Doi: 10.1002/ijc.29156