



## DETEKSI DINI (SCREENING) KANKER RONGGA MULUT DENGAN MENGGUNAKAN TOLUIDINE BLUE 1%

### *Early Detection (Screening) Of Oral Cancer Using Toluidine Blue 1%*

Mei Syafriadi<sup>1,2\*</sup>, Siti Ananda Hardita Syahputri<sup>2</sup>, Agung Nugroho Puspito<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember

<sup>2</sup>Pascasarjana Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, Universitas Jember

<sup>3</sup>Pascasarjana Program Studi Bioteknologi, Universitas Jember

\*Email : didiriadihsb@fkg.unej.ac.id

**ABSTRAK.** Kanker mulut merupakan dampak merokok yang paling ditakuti dibandingkan dampak lainnya karena dianggap paling mengancam nyawa seseorang. 80% pasien kanker mulut adalah perokok. Seorang perokok memiliki kesempatan tujuh kali lebih besar terkena kanker mulut daripada non-perokok. Munculnya lesi di rongga mulut akibat kebiasaan merokok adalah leukoplakia, yaitu bintik-bintik putih atau plak pada mukosa mulut yang tidak dapat dikupas. Para ahli mengatakan bahwa leukoplakia adalah lesi pra-ganas di mulut. Persentase leukoplakia yang berubah menjadi ganas adalah 3-6%. Perokok memiliki risiko enam kali lebih besar menderita leukoplakia daripada non-perokok. Menurut penelitian Silverman, dari semua kasus Leukoplakia, 95% penderitanya adalah perokok. Beberapa literatur menyatakan bahwa puncak perkembangan leukoplakia dapat terjadi setelah 4 tahun penggunaan tembakau. Salah satu cara untuk mendeteksi keganasan dini di rongga mulut adalah dengan menggunakan toluidine blue. Toluidine blue adalah metode diagnostik tambahan yang penting untuk membantu mengidentifikasi situs biopsi dan batas lesi, sehingga memberikan diagnosis yang benar dan pengobatan dini. Toluidine Blue 1% dapat digunakan oleh tenaga kesehatan karena tidak memerlukan keahlian khusus, dapat digunakan secara massal, murah, dapat dilakukan tanpa memerlukan ruangan khusus, sehingga dapat digunakan pada saat pelayanan sosial di Puskesmas dan Pos.

**Kata Kunci:** Toluidine Blue, Kanker mulut, Deteksi

**ABSTRACT.** Oral cancer is the most feared impact of smoking compared to other impacts because it is considered the most threatening to a person's life. 80% of oral cancer patients are smokers. A smoker has a seven times greater chance of developing oral cancer than a non-smoker. The appearance of lesions in the oral cavity resulting from a smoking habit is leukoplakia, which is white spots or plaque on the oral mucosa that cannot be peeled off. Experts say that leukoplakia is a pre-malignant lesion in the mouth. The percentage of leukoplakia that turns malignant is 3-6%. Smokers have a six times greater risk of suffering from leukoplakia than non-smokers. According to Silverman's research, of all Leukoplakia cases, 95% of sufferers are smokers. Some literature states that the peak development of leukoplakia can occur after 4 years of tobacco use. One way to detect early malignancies in the oral cavity is to use toluidine blue. Toluidine blue is an important additional diagnostic method to help identify the biopsy site and lesion boundaries, thereby providing a correct diagnosis and early treatment. Toluidine Blue 1% can be used by health workers because it does not require special skills, can be used en masse, is cheap, can be done without requiring a special room, so it can be used during social service services at Community Health Centers and Postal Service Centers.

**KeyWords:** Toluidine Blue, Oral Cancer, Detection

### 1. Pendahuluan

Kanker rongga mulut yang biasa dialami oleh para perokok adalah kanker mulut, lidah, bibir, dan tenggorokan. Kebanyakan pasien dengan kanker rongga mulut meninggal dalam waktu 5 tahun, hal ini karena kanker rongga mulut ditemukan setelah dalam tahap *moderate* atau *severe*. Oleh sebab itu, deteksi dini dalam menentukan keganasan pada lesi rongga mulut sangatlah penting karena prognosa dan batas harapan hidup sangat

ditentukan oleh deteksi dini dari suatu keganasan (Agustina, 2007).

Etiologi kanker rongga mulut masih belum jelas, namun dapat dipicu oleh berbagai faktor. Salah satunya adalah mengkonsumsi minuman beralkohol, dan mengunyah sirih serta tembakau menduduki peringkat tertinggi faktor pemicu ekstrinsik (Ram, et al., 2011). *International Agency for Research on Cancer* yang berpusat di Lyon Prancis mengidentifikasi tembakau sebagai penyebab

kerusakan pada banyak organ dibandingkan dengan bahan karsinogen lainnya. Kanker paru-paru dan kanker rongga mulut sering disebut-sebut sebagai efek dari kebiasaan mengkonsumsi tembakau (Arista, 2007).

Salah satu tes tambahan yang dapat membantu deteksi keganasan dalam rongga mulut yaitu dengan penggunaan *toluidine blue* 1%. *Toluidine blue* 1% merupakan *moleculer marker* yang dapat mengikat sulfat, fosfat dan karboksilat. Pewarnaan *toluidine blue* 1% bermanfaat untuk membantu diagnosa kanker dan menentukan tempat biopsi yang tepat. Teknik pewarnaan ini berguna untuk membedakan lesi dysplasia kecil yang memerlukan biopsi dengan lesi eritematous kecil yang disebabkan oleh infeksi, inflamasi dan trauma. Adanya warna biru tua setelah pewarnaan dengan *toluidine blue* 1% menimbulkan dugaan yang kuat bahwa lesi tersebut adalah prakanker atau kanker (Ram, et al., 2011, Vijayakumar, et al. 2017).

Saat ini *toluidine blue* 1% telah tersedia secara komersial dalam bentuk siap pakai yang berisi larutan *toluidine blue* dengan konsentrasi 1%. Konsentrasi 1% didapatkan dari dosis maksimal dari toluidine blue yaitu 100 mg/100ml larutan. Dari beberapa penelitian didapatkan bahwa konsentrasi lebih dari 1% dapat mengiritasi mukosa rongga mulut. Sebanyak 10 ml toluidine blue 1% dapat terserap maksimal pada sel epitel mukosa rongga mulut yang aktif berproliferasi.

Dalam artikel ini penulis bermaksud untuk mensosialisasikan penggunaan *toluidine blue* 1% dalam rangka screening atau deteksi dini lesi-lesi di rongga mulut yang berupa ulserasi, plak berwarna merah atau putih yang dicurigasi lesi keganasan agar lesi-lesi di rongga mulut dapat didiagnosis dengan tepat dan cepat sehingga sangat membantu program pemerintah dalam meningkatkan derajat kesehatan rongga mulut masyarakat yang maksimal.

## LESI-LESI RONGGA MULUT

### a. Leukoplakia

Penyebab pasti untuk *oral* leukoplakia masih belum ditentukan. Merokok dianggap sebagai faktor penyebab. 80% pasien leukoplakia adalah perokok dan dilaporkan pada sebagian besar orang dewasa yang merokok mempunyai resiko menderita leukoplakia lebih besar dibanding yang bukan perokok (23% : 4%) (Patel, et al. 2020).

Leukoplakia pada perokok terlihat sebagai area yang berwarna putih pada mukosa yang relatif lebih tinggi dari sekitarnya dan berbatas jelas dengan diameter lesi kurang dari 2 cm. Potensi leukoplakia untuk menjadi lesi ganas sebesar 4%, namun hal tersebut tergantung dari perangai klinis leukoplakia. Untuk *speckled leukoplakia* yang disebut juga *erythroplakia* mempunyai potensi untuk menjadi kanker sebesar 25-41%. Dilaporkan bahwa, perokok yang menggunakan pipa dan perokok sigaret berat mempunyai leukoplakia yang lebih banyak dan ukuran lebih besar dibandingkan lainnya. Leukoplakia

akan hilang sendiri dalam 6-12 bulan pada 60% pasien leukoplakia yang berhenti merokok (Peterson, dalam Agustina, 2007).



Gambar 1: *Leukoplakia* (Sumber : <http://www.nationmaster.com/encyclopedia/Leukoplakia>)

### b. *Nicotine palatinus stomatitis*

Lesi *nicotine palatinus stomatitis* muncul pada permukaan palatum dan merupakan lesi keratotik yang berwarna putih, namun tidak mempunyai potensi untuk berkembang ke arah keganasan. *Nicotine palatinus stomatitis* akan hilang dalam beberapa bulan setelah menghentikan kebiasaan merokok (Henricson, dalam Agustina, 2007).



Gambar 2: *Nicotine palatinus stomatitis* (Sumber : [http://drgdondy.blogspot.com/2009\\_03\\_01\\_archive.html](http://drgdondy.blogspot.com/2009_03_01_archive.html))

### c. *Smoker's melanosis*

Lesi *smoker's melanosis* tampak sebagai bercak-bercak pigmentasi berwarna coklat sampai coklat kehitaman terutama pada daerah gusi, mukosa pipi ataupun bibir pada 5-22% perokok berat. Jumlah dan intensitas lesi tergantung pada dosis merokoknya. Seperti pada *nicotine palatinus stomatitis*, lesi tersebut akan hilang sendiri apabila kebiasaan merokok dihentikan. Lesi tersebut tidak mempunyai potensi untuk menjadi ganas, hanya secara estetika kemungkinan sangat mengganggu (Hedin, dalam Agustina, 2007).



Gambar 3 : Smoker's melanosis pada mukosa palatum (Sumber: Regezi, et al., 2003)

#### d. Leukoedema

Merupakan lesi yang berwarna putih keabu-abuan, opak pada mukosa pipi kanan dengan batas tidak jelas. Terutama dijumpai pada perokok dibandingkan pada bukan perokok dengan perbandingan 65% : 36%. Ukuran dan intensitas warna keabu-abuan akan meningkat seiring dengan keparahan kebiasaan merokok. Andaikata dijumpai pada bukan perokok terutama terjadi pada orang berkulit gelap, sehingga dianggap sebagai variasi normal (Van Wyk, dalam Agustina, 2007).



Gambar 4: Leukoedema (Sumber : <http://flipper.diff.org/app/items/info/541>)

#### e. Hairy tongue

Kondisi ini merupakan manifestasi dari pemanjangan papila filiformis dan terutama dijumpai pada perokok berat. Belum ada penelitian klinis yang secara pasti mengkorelasikan antara hairy tongue dengan merokok. Kenyataan menunjukkan bahwa hairy tongue akan berkurang atau hilang jika kebiasaan merokok dihentikan (Walker dalam Agustina, 2007).



Gambar 5: Hairy tongue (Sumber : Gurvit and Amy, 2014)

#### f. Karsinoma Sel Skuamous

Penyakit kanker mulut merupakan efek merokok yang paling ditakuti daripada yang lain karena dianggap paling mengancam kehidupan seseorang. 80% pasien kanker mulut adalah perokok. Seorang perokok mempunyai peluang terjadinya kanker mulut sebanyak tujuh kali lebih besar dibandingkan bukan perokok. Pasien kanker mulut yang tetap melanjutkan kebiasaan merokok setelah terapi mempunyai predisposisi yang cukup tinggi untuk munculnya kanker kepala dan leher baru lainnya (Lin, WJ., et al. 2011).



Gambar 6: Karsinoma sel skuamous (Sumber : <http://archive.kaskus.us/thread/2245832>)

## 2. Bahan dan Metode

Penelitian Observasional dilakukan di Laboratorium Patologi Mulut Fakultas Kedokteran gigi Universitas Jember. Teknik pewarnaan *toluidine blue* mudah dilakukan. Ada dua cara yang dapat digunakan yaitu berkumur dan aplikasi langsung.

#### a. Berkumur

Vijayakumar, et al. (2017) mengembangkan prosedur dengan cara berkumur yang dapat menunjukkan area perubahan epitel praganas atau ganas yang begitu kecil atau tidak mencolok sehingga sering terlihat pada pemeriksaan visual biasa.

1. Pasien diinstruksikan berkumur 20 detik dengan asam asetat 1% lalu diikuti berkumur dengan air. Hal ini bertujuan untuk membuang saliva yang berlebihan dan memberikan lingkungan mulut yang konsisten.
2. Pasien diinstruksikan berkumur dengan 10 ml pewarna *toluidine blue* 1% selama 1 menit lalu dibuang.
3. Pasien diinstruksikan berkumur 20 detik dengan asam asetat 1% diikuti berkumur dengan air. Hal ini bertujuan untuk mengurangi tingkat pewarnaan yang berlebihan dan memudahkan identifikasi lesi yang dicurigai.
4. Setelah itu mengobservasi pewarnaan biru tua pada daerah yang dicurigai.

#### b. Aplikasi langsung

1. Membersihkan lesi dengan kapas yang dibasahi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10% (untuk membersihkan saliva, makanan dan jaringan yang tersisa).
2. Membersihkan lesi dengan semprotan air. Kemudian mengaplikasi asam asetat 1% dan menyemprotkan air lagi.

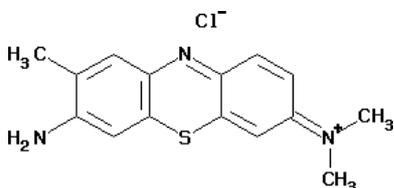
3. Mengaplikasikan larutan *toluidine blue* 1% dengan kapas selama 30 detik.
4. Membersihkan lesi dengan semprotan air. Lalu mengaplikasikan asam asetat 1% dengan kapas selama 30 detik (untuk membersihkan pewarna yang berlebihan).
5. Memeriksa rongga mulut untuk lokasi dan ukuran area yang menyerap pewarna (Hasibuan, 2006).

### 3. Hasil dan Pembahasan

Cara utama deteksi dini kanker rongga mulut adalah identifikasi visual dikombinasikan dengan biopsi. Beberapa tes diagnosa klinis tambahan tersedia untuk membantu dokter gigi dalam mengidentifikasi kanker rongga mulut, diantaranya yaitu melalui *Toluidine Blue*, *X-ray photo*, *Computed Tomography* (CT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), dan *Ultrasonography* (USG). Tes tambahan seperti *Toluidine Blue* dapat juga digunakan untuk mengidentifikasi tempat biopsi yang representatif. Pewarnaan *toluidine blue* diketahui dapat membantu deteksi dini, mempercepat biopsi, diagnosa dan perawatan (Syafriadi, 2008).

Salah satu cara untuk mendeteksi dini keganasan di rongga mulut adalah menggunakan *toluidine blue*. Aplikasi *toluidine blue* merupakan cara diagnosa tambahan yang penting untuk membantu dalam mengidentifikasi tempat biopsi dan batas lesi, sehingga akan menyebabkan diagnosa tepat dan akan memberikan perawatan yang lebih awal (Sari, dkk. 2023).

*Toluidine blue* (*3-amino-7-dimetilamino-2-metilfenazonium klorida*) digunakan dalam bidang kedokteran sebagai bahan antiheparin dan pewarnaan histologi. Pada tahun 1960-an dikatakan bahwa *toluidine blue* dapat mewarnai epitel ganas membran mukosa secara *in vivo*, sementara jaringan normal tidak dapat menahan pewarna ini. Sejak saat itu *toluidine blue* telah digunakan dalam sejumlah penelitian klinis yang didesain untuk membedakan neoplasma, *dysplasia* dan lesi jinak di rongga mulut (sigmaaldrich.co).



Gambar 7: Struktur kimia *Toluidine Blue* (Sumber: Sigmaaldrich.com)

*Toluidine blue* adalah pewarna metakromatik kationik dari grup tiazin yang mengikat sulfat, fosfat dan karboksilat. *Toluidine blue* juga memperlihatkan afinitas untuk bahan nuklear dengan kandungan DNA atau RNA tinggi. Pewarnaan selektif sel *dysplasia* dan ganas dapat menjelaskan bahwa sel ini secara kuantitatif mengandung lebih banyak asam nukleat daripada jaringan normal.

Pewarna *toluidine blue* secara *in vivo* pada sel *dysplasia* atau ganas juga merupakan akibat pengikatan dengan mukopolisakarida yang mengandung sulfat, keadaan ini dijumpai pada jumlah yang banyak pada jaringan yang tumbuh aktif seperti tumor dan jaringan yang sedang dalam masa penyembuhan (Chainani-Wu, et al 2015).

Teknik pewarnaan ini berguna untuk membedakan lesi biopsi dengan lesi eritematous kecil yang disebabkan oleh trauma. Ada dua tipe lesi yang akan menyerap warna *toluidine blue* yaitu *Squamous cell carcinoma* dan lesi inflamasi. Untuk mengidentifikasi, pasien dengan tes positif perlu diperiksa ulang 10 sampai 14 hari untuk menghilangkan kemungkinan lesi inflamasi yang akan sembuh dalam waktu itu. Jika pada tes kedua positif maka diperlukan biopsi. Di samping itu ulserasi jinak biasanya memiliki warna biru tua yang jelas pada marginnya, sedangkan pola margin adalah karakteristik lesi *dysplasia* atau ganas (Bambang dkk, 2012).

Sensitifitas, disebut juga tingkat positif sebenarnya (*true-positive rate*), adalah banyaknya individu yang memiliki kelainan yang secara benar diidentifikasi oleh suatu tes. Spesifitas, disebut juga tingkat negatif sebenarnya (*true-negative rate*), adalah banyaknya individu yang tidak memiliki kelainan yang secara benar diidentifikasi oleh suatu tes. Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa *toluidine blue* memiliki sensitifitas yang tinggi dalam mendeteksi lesi ganas rongga mulut dan memperlihatkan variasi spesifitas yang besar. Sensitivitas dan spesifitas uji *toluidine blue* untuk mendeteksi keganasan berturut-turut adalah 92,6 dan 67,9%; dan akurasi diagnostik keseluruhan adalah 80% (Vijayakumar, et al. 2017).



Gambar 8. Kasus 1. Gambaran klinis rongga mulut seorang laki-laki perokok, ditemukan adanya lesi fissure tongue pada lidah dan plak putih kekuningan pada mukosa bukal kiri dengan permukaan kasar dan berwarna agak kekuningan (A) Setelah aplikasi *Toluidine blue* 1% terlihat adanya penyerapan warna pada dorsum lidah (fissure tongue) serta titik titik biru pada lesi mukosa pipi (B) perlu dilanjutkan biopsi pada mukosa pipi yang menyerap warna

biru karena lesi bergranul, kasar dan terdapat fokus-fokus penyerapan warna.



Gambar 9. Kasus 2. Gambaran klinis rongga mulut seorang laki-laki perokok, ditemukan adanya lesi putih tebal homogen tidak dapat dikerok pada daerah retromolar pad kiri (A, tanda panah).

Setelah aplikasi Toluidine blue 1% terlihat adanya penyerapan warna biru pada lesi tersebut (B, tanda panah). Pada kasus ini direkomendasinya untuk dilanjutkan biopsi karena dicurigai lesi adalah lesi keganasan.



Gambar 10. Kasus 3. Gambaran klinis rongga mulut seorang perempuan tidak perokok, ditemukan adanya lesi erosif pada latero anterior kiri dorsum lidah (tanda panah kuning) disertai lidah yang membentuk celah yang dalam (tanda panah hitam)

Suspek Fissure tongue disertai erosif. (A, tanda panah) dan setelah aplikasi Toluidine blue 1% terlihat adanya penyerapan warna biru pada tepi lesi yang erosif dan induratif tersebut (B, tanda panah kuning) dan juga penyerapan yang diffuse pada dorsum lidah (B, panah hitam).

Pada kasus ini direkomendasinya untuk dilanjutkan biopsi pada tepi lesi yang ulseratif dan induratif karena dicurigai lesi adalah lesi keganasan.



Gambar 11. Kasus 4. Gambaran klinis rongga mulut seorang perempuan menyirih, ditemukan adanya lesi erosif dengan tepi induratif pada mukosa bukal anterior (tanda panah kuning) (A).

Penggunaan Toluidine blue 1% menunjukkan tidak adanya penyerapan warna biru pada tepi lesi yang erosif dan induratif tersebut (B, tanda panah hitam). Pada kasus ini direkomendasinya untuk diobservasi dan selama 14 hari dan perlu pewarnaan ulang atau dilanjutkan biopsi jika lesi persisten.

#### 4. Kesimpulan

Teknik pewarnaan *toluidine blue* berguna untuk membedakan lesi yang berbentuk plak, ulseratif ataupun erosif atau verukus atau erimatus yang apabila terjadi penyerapan warna dapat dicurigai lesi praganas atau ganas dan selanjutnya dilakukan biopsi jaringan yang disebabkan dapat disebabkan infeksi jamur atau bakteri, penyakit-penyakit sistemik yang bermanifestasi pada mukosa rongga mulut atau lesi neoplastik. Ada dua tipe lesi yang akan menyerap warna toluidine blue yaitu lesi dysplasia/neoplasia dan lesi inflamasi. Untuk mengidentifikasi, pasien dengan tes positif perlu diperiksa ulang dalam 10 sampai 14 hari untuk menghilangkan kemungkinan lesi inflamasi yang akan sembuh dalam waktu ini. Jika pada tes kedua juga positif maka diperlukan biopsi jaringan untuk pemeriksaan histopatologis (HPA). Di samping itu lesi-lesi jinak biasanya memiliki warna biru tua yang jelas pada marginnya, sedangkan pola margin difus adalah karakteristik lesi displasia (praganas) atau ganas.

#### 5. Ucapan Terimakasih

Disampaikan terima kasih kepada Fakultas kedokteran Gigi Universitas Jember yang telah memfasilitasi pelaksanaan penelitian, dan kami sampaikan terima kasih pada Pascasarjana Multidisiplin Universitas Jember atas Kerjasama dibidang penelitian dan pengabdian Masyarakat.

## 6. Acuan Referensi

- [1] Pengaruh Merokok Pada Jaringan Mulut. *Dentika Dental Journal* ;11 (2) : 149-154
- [2] Anonim. Toluidine Blue. [https://www-sigmaaldrich-com.translate.goog/ID/en/product/sial/89640?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=id&\\_x\\_tr\\_hl=id&\\_x\\_tr\\_pto=tc&\\_x\\_tr\\_hist=true](https://www-sigmaaldrich-com.translate.goog/ID/en/product/sial/89640?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=id&_x_tr_hl=id&_x_tr_pto=tc&_x_tr_hist=true)
- [3] Arista. 2007. Merokok Pintu Gerbang Narkoba. <http://www.kabarindo.com/print.php?no=50> [ 17 Desember 2007 ]
- [4] Bambang, H., Herdini, C., Bobot, I. 2012. Pewarnaan Toluidin blue sebagai petanda ketepatan biopsi pasca terapi karsinoma sel skuamosa kepala-leher. *Oto Rhino Laryngologica Indonesiana (ORLI)*. 42(1): 64-68.
- [5] Chainani-Wu, N., Madden, E., Cox, D., Sroussi, H., Epstein, J., Silverman Jr, S. 2015. Toluidine blue aids in detection of dysplasia and carcinoma in suspicious oral lesions. *Oral Dis*. 21(7):879-85.
- [6] Gurvits, GE and Tan A. Black Hairy Tongue Syndrome. 2014. *World J Gastroenterol*. 20 (31): 10845–10850
- [7] Hasibuan, N. 2006. Peran Pewarnaan Toluidine Blue 1% Dalam Deteksi Dini Kanker Rongga Mulut. *Dentika Dental Journal* ; 11 (1) : 35-40.
- [8] Lin, WJ., Jiang, RS., Wu, SH., Chen, FJ and Liu, SA. 2011. Smoking, Alcohol, and Betel Quid and Oral Cancer. A Prospective Cohort Study. *Journal of Oncology*. 1-5
- [9] Mashberg A. 1981. Tolonium (Tolonium Blue) Rinse- A Screening Method for Recognition of Squamous Carcinoma. *J Pak Med Assoc* ; 245: 2408-10.
- [10] Patel, U., Shah, R., Patel, A., Shah, S., Patel, D., and Patel, A. 2020. Effect of tobacco in human oral leukoplakia: a cytomorphometric analysis. *Med Pharm Rep*. 93(3): 273–279.
- [11] Ram, H., Sarkar, J., Kumar, H., Konwar, R., Bhatt, M. L. B., and Mohammad, S. 2011. Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *J Maxillofac Oral Surg*. 10(2): 132–137.
- [12] Regezie, JA., Sciubba, JJ., Jordan RCK. *Oral pathology: Clinical pathologic Correlations*. 2003. Elsevier Co. USA. P. 80.
- [13] Sari, RK., Ganesha, R., & Kurniawati, E. 2023. Early Detection of Verrucous Carcinoma Using Methylene Blue Staining in Suspected Leukoplakia Lesion: A Case Report. *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG)*, 19(1): 22–28.
- [14] Syafridi, M. 2008. *Patologi Mulut: Lesi Neoplastik dan Neoplastik*. Yogyakarta : Percetakan Andy
- [15] Vijayakumar, V., Reghunathan D., Edacheriyan, B., Mukundan, A. 2017. Role of Toluidine Blue Staining in Suspicious Lesions of Oral Cavity and Oropharynx. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 71(Suppl 1): S142–S146; DOI 10.1007/s12070-017-1161-y