

Early detection and manifestation of leukemia in the oral cavity of the child

Deteksi dini dan manifestasi leukemia pada rongga mulut anak

¹Yayah Inayah, ²Sumintarti, ¹Sherly Horax, ¹Fajriani, ¹Marhamah

¹Departemen Kedokteran Gigi Anak

²Departemen Ilmu Penyakit Mulut

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Corresponding author: **Yayah Inayah**, E-mail: inayah.yayah@gmail.com

ABSTRACT

Cancer is a chronic disease and is the third leading cause of death in children aged 1-14 years. About one third of cancer in children is leukemia with an incidence of 9 cases per 100,000 population. Leukemia is a malignancy of blood cells originating from the bone marrow and can occur in children and adults. Early detection of oral lesions is very important for the prevention and treatment of complications that may arise during therapy, a better prognosis, lower morbidity and mortality for that disease. Oral manifestations of leukemia are gingival enlargement and spontaneous bleeding, oral ulceration, petechiae, hematoma and pale mucosa. Oral lesions occur in both acute and chronic forms of all types of leukemia and are more common in the acute stage. Dental care for patients with leukemia should be focused on preventing injury, local control of gingival bleeding by removing the biofilm, and prevention of oral infection. Oral hygiene by brushing teeth, use of fluoride, and a non-cariogenic diet should also be emphasized during treatment.

Keywords: leukemia, oral manifestation, treatment

ABSTRAK

Kanker merupakan penyakit kronis dan merupakan penyebab kematian ketiga pada anak usia 1-14 tahun. Sekitar sepertiga kanker pada anak adalah leukemia dengan kejadian 9 kasus per 100.000 penduduk. Leukemia merupakan salah satu keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang dan dapat terjadi pada anak dan orang dewasa. Deteksi dini lesi pada mulut sangat penting sebagai pencegahan dan pengobatan komplikasi yang mungkin timbul selama terapi, prognosis yang lebih baik, morbiditas dan mortalitas yang lebih rendah untuk penyakit tersebut. Manifestasi oral leukemia, yaitu pembesaran gingiva dan perdarahan spontan, ulserasi oral, petekie, hematoma serta mukosa pucat. Lesi rongga mulut timbul baik dalam bentuk akut maupun kronis dari semua jenis leukemia dan lebih sering pada stadium akut. Perawatan gigi untuk pasien dengan leukemia harus difokuskan pada pencegahan terjadinya luka, kontrol lokal perdarahan gingiva dengan menghilangkan *biofilm*, dan pencegahan infeksi rongga mulut. Kebersihan mulut dengan cara menyikat gigi, penggunaan fluoride, dan diet nonkariogenik juga harus ditekankan selama pengobatan.

Kata kunci: leukemia, manifestasi rongga mulut, pengobatan

Received: 20 October 2021

Accepted: 20 November 2021

Published: 1 December 2021

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia dengan angka kematian lebih tinggi di negara maju. Angka kejadian kematian akibat kanker semakin meningkat, dengan sedikitnya sekitar 8 juta kematian pertahun. Menurut data statistik WHO tahun 2007, angka kematian akibat kanker 45%, dan diperkirakan akan mencapai 65% pada tahun 2030. Pola kejadian berbagai jenis kanker bervariasi di antara populasi dan terkait dengan faktor-faktor seperti masalah pekerjaan, sosial, budaya, ras, geografis dan gizi.¹

Kanker sebagai penyakit kronis setelah kecelakaan dan kematian yang tidak disengaja, merupakan penyebab kematian ketiga pada anak usia 1-14 tahun. Sekitar sepertiga kanker pada anak adalah leukemia. Leukemia merupakan salah satu keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang yang dapat terjadi pada anak dan orang dewasa. Leukemia adalah tipe kanker yang paling sering diderita oleh anak-anak dan merupakan penyakit neoplastik tersering pada sel darah putih dengan kejadian 9 kasus per 100.000 penduduk.

Terhitung 41% dari keganasan pada anak di bawah usia 15 tahun, sekitar 3.000 anak-anak dan remaja di bawah usia 19 tahun menderita leukemia. Penyebab leukemia, salah satu keganasan paling umum dan sebagian besar masih belum diketahui.¹⁻³

Berbagai bentuk leukemia ditandai dengan tingginya insiden komplikasi dalam rongga mulut. Selain itu, kelainan yang terjadi pada mulut dapat menjadi prediktor pertama dari penyakit yang membantu mendiagnosa leukemia, bahkan pemeriksaan histologis sum-sum diperlukan untuk diagnosis tertentu. Sebenarnya diagnosis dini kelainan pada mulut sangat penting untuk pencegahan dan pengobatan komplikasi yang mungkin timbul selama terapi, sehingga prognosis yang lebih baik dan morbiditas serta mortalitas yang lebih rendah untuk terjadinya penyakit ini. Setelah remisi, pasien anak semakin membutuhkan pemantauan terus-menerus pada rongga mulut karena efek yang mungkin terjadi dari penyakit dan terapinya, karenanya program perawatan gigi untuk pasien hemato-onkologi pediatrik sangat penting untuk meningkatkan kuali-

tas hidup anak penderita leukemia.³

TINJAUAN PUSTAKA

Leukemia adalah penyakit yang ditandai dengan produksi leukosit progresif dan eksesif di sum-sum tulang, yang bentuknya *immature* mulai beredar dalam darah. Proliferasi menyebabkan substitusi unsur-unsur sumsum tulang normal, menghasilkan akumulasi sel yang *immature* dalam darah. Leukemia, suatu bentuk proliferasi abnormal dan atipikal dari sel darah putih yang tidak berkembang, adalah bentuk paling umum dari neoplasia ganas di masa kanak-kanak. Bentuk leukemia akut lebih sering terjadi pada masa kanak-kanak, sedangkan bentuk kronis lebih sering terjadi di masa dewasa. Etiologi leukemia masih belum pasti, tetapi banyak penelitian menunjukkan faktor seperti infeksi virus, radiasi dan paparan bahan kimia. Ada tiga subtipe limfosit yang berbeda, yang diklasifikasikan menurut sel yang terlibat, durasi dan karakteristik penyakit.³⁻⁵

Deteksi dini lesi pada mulut sangat penting untuk pencegahan dan pengobatan komplikasi yang mungkin timbul selama terapi, prognosis yang lebih baik, morbiditas dan mortalitas yang lebih rendah untuk penyakit ini terjadi. Lebih lanjut, bahkan setelah remisi, pasien muda semakin membutuhkan pemantauan terus-menerus pada rongga mulut karena efek tertunda dari penyakit dan terapi (peningkatan frekuensi karies gigi, anomali dalam pertumbuhan gigi dan tulang, kekambuhan penyakit).¹⁻⁵

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah kehamilan ibu, usia orang tua dan riwayat pemakaian kontrasepsi oleh ibu penderita leukemia akut pada anak. Angka kejadian relaps pada kelompok umur 5-10 tahun 0,35 kali pada kelompok umur di bawah 5 tahun. Anak penderita *down syndrome* lebih mungkin terkena leukemia. Kejadian leukemia pada subjek dengan golongan darah A, O dan Rh+ lebih tinggi dibandingkan kelompok lain. Menurut penelitian, riwayat penggunaan narkoba selama kehamilan, riwayat kanker dalam keluarga, riwayat anak dengan radiasi, dan menyusui dikaitkan dengan kejadian kanker.¹

Menurut beberapa hasil penelitian, terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah kehamilan ibu, usia orang tua, tingkat pendidikan orang tua dan riwayat penggunaan kontrasepsi ibu penderita leukemia akut pada anak. Dalam studi tersebut, faktor risiko signifikan yang terkait dengan leukemia akut pada masa kanak-kanak adalah pekerjaan ayah, merokok pada ibu selama kehamilan, merokok oleh ayah anak, provinsi tempat lahir dan tempat tinggal, kontak dengan hewan, tempat kerja ayah yang terpapar kimia. Jumlah anggota keluarga lebih dari 5 dan rasio relatif antara orang

tua, penyakit virus cacar air, dan gondongan dengan leukemia akut, memiliki korelasi negatif yang signifikan dan dianggap sebagai faktor pelindung.¹

Manifestasi *oral leukemia*

Manifestasi *oral leukemia* yaitu pembesaran gingiva dan perdarahan spontan, ulserasi oral, petekie, hematoma serta mukosa pucat. Lesi rongga mulut timbul baik dalam bentuk akut maupun kronis dari semua jenis leukemia. Meskipun demikian, jauh lebih sering pada stadium akut. Manifestasi oral ini dapat disebabkan oleh infiltrasi langsung sel leukemia primer atau sekunder akibat trombositopenia, neutropenia, atau gangguan fungsi granulosit. Gejala umum pasien termasuk perdarahan, kelelahan dan kelelahan, gejala pernafasan, dan demam. Sekitar 90% pasien mengalami anemia dan penurunan jumlah trombosit. Leukositosis dan peningkatan darah tepi dilaporkan pada 50% kasus. *Erythrocyte sedimentation rate* (ESR) meningkat pada 90% pasien. Limfanopati terlihat pada 7,5% kasus dan LED meningkat pada 90% kasus.^{1-3,5,6}

Ulkus pada mukosa rongga mulut adalah temuan umum pada pasien leukemia yang menerima kemoterapi dan sering disebabkan oleh efek langsung dari agen kemoterapi pada sel mukosa rongga mulut. Invasi bakteri pada kondisi neutropenia yang parah juga berperan dalam perkembangan ulkus pada rongga mulut, yang bisa menjadi tanda awal penyakit. Ulkus memiliki karakteristik besar, tidak teratur, berbau busuk, dan dikelilingi oleh mukosa pucat yang disebabkan oleh anemia dan kurangnya respons inflamasi secara normal. Penyebab paling umum stomatitis pada pasien leukemia yang menerima kemoterapi adalah infeksi HSV berulang. Infeksi ini melibatkan mukosa intraoral dan bibir. Lesi sering dimulai dengan kumpulan vesikula klasik khas HSV rekuren, dan dengan cepat menyebar menyebabkan ulkus besar yang sering memiliki tepi putih yang menonjol. Pada semua pasien yang menerima kemoterapi, HSV harus disingkirkan sebagai penyebab ulkus mulut dengan apusan sitologi yang diwarnai dengan antibodi fluoresen terhadap antibodi HSV dan kultur virus. Lesi merespon dengan baik terhadap *acyclovir* yang diberikan secara intravena atau melalui mulut (200 mg 5 kali sehari selama 5 hari, anak kurang 2 tahun setengah dosis). Infeksi virus terutama terjadinya reinfeksi virus herpes simpleks tipe I (HSV-I) karena dapat menyebabkan rasa sakit dan masalah dengan hidrasi dan nutrisi. Virus Herpes I atau disebut Herpes simplex memiliki tropisme yang kuat pada jaringan rongga mulut yang berwarna keemasan dan karakteristik klinis terhadap mukosa mulut, faring, okuler, dan kulit wajah di atas diafragma. Pada sekitar 90% subjek, kontak pertama tidak bergejala. Gingivostomatitis herpes ditandai dengan ulserasi gingiva, edema,

dan eritema. HSV-I adalah virus yang paling sering dikaitkan dengan timbulnya infeksi selama kemoterapi. Lesi dapat terjadi di hidung, bibir, kelopak mata, dan area kulit yang berbeda.³

Herpes zoster terjadi dengan frekuensi yang lebih tinggi pada pasien yang mengalami imunosupresi atau menjalani kemoterapi. Lesi rongga mulut jarang termasuk vesikula, lesi ulceratif. Dalam kasus yang jarang terjadi, juga diamati nekrosis jaringan orofasial. Pada anak-anak yang menjalani kemoterapi, lesi oral cacar air tampak lebih parah, disertai rasa sakit dan kesulitan makan. Perdarahan berkepanjangan akibat keganasan masa kanak-kanak dapat disebabkan oleh *myelosupresion* yang diinduksi kemoterapi, obat-obatan tertentu dan gangguan pembekuan dan trombosit yang terkait dengan penyakit dasar. Penurunan jumlah trombosit atau *trombositopenia* menyebabkan perdarahan oral spontan, yaitu ketika jumlah trombosit turun di bawah 20.000/cu.mm. Gejala khas lainnya, walaupun jenis kejadian ini lebih spesifik pada leukemia myeloid akut; pembengkakan umum pada gingiva karena infiltrasi leukemia di jaringan periodontal, petekie dan perdarahan yang tidak terkendali setelah pencabutan gigi. Kecenderungan perdarahan dapat dijelaskan dengan menghalangi produksi trombosit.



Gambar 1 Ecchymosis dan Hematoma pada daerah intraoral pada pasien dengan trombosiopenia (Sumber: Lauritano D, Petruzz M, Fumagalli T, Giacomello MS, Caccianiga G. Oral manifestations in children with acute lymphoblastic leukemia. Eur J Inflam 2012; 10(2):65-8).

Jenis-jenis leukemia

Terdapat beberapa jenis leukemia, antara lain 1) *acute myeloid leukemia* (AML); AML adalah penyakit yang relatif tidak biasa, terjadi sekitar 25% dari semua jenis leukemia pada orang dewasa di dunia barat. Meskipun kejadian leukemia akut kurang dari 3% dari semua keganasan, penyakit ini masih menjadi penyebab utama kematian pada masa kanak-kanak dan mewakili 1,2% dari kematian akibat kanker di Amerika Serikat. Sarkoma mieloid (SM) sangat terkait dengan AML, penyakit mieloproliferatif kronis, atau sindrom mielodisplastik. Satu hingga delapan persen pasien AML dipengaruhi oleh tumor ganas ekstrameduler langka yang terdiri atas sel-sel myeloid imatur.^{2,3}

Penderita AML umumnya datang dengan gejala yang berhubungan dengan komplikasi pansitopenia (anemia, neutropenia, dan trombositopenia), termasuk

kelemahan dan mudah lelah, infeksi dengan tingkat keparahan yang bervariasi, dan atau temuan hemoragik seperti perdarahan gingiva, ecchimosis, epistaksis atau menoragia. Dibandingkan dengan tipe leukemia lainnya, manifestasi oral biasanya terlihat pada AML.

Pemeriksaan fisik pada rongga mulut mungkin menunjukkan mukosa pucat yang berhubungan dengan anemia; perdarahan spontan dan perdarahan petekie pada gingiva, palatum, lidah atau bibir akibat trombositopenia; dan hiperplasia gingiva akibat infiltrasi leukemia. Ulserasi oral sering terjadi dan dapat terjadi setelah neutropenia atau infiltrasi langsung oleh sel leukemia. Pasien mungkin menunjukkan infeksi virus, bakteri dan jamur berulang (seperti herpes dan kandidiasis) sebagai konsekuensi dari imunosupresi.

Tanda dan gejala oral yang paling umum adalah perdarahan gingiva, ulserasi oral dan hiperplasia gingiva. Secara khusus, infiltrasi gingiva terjadi 5% komplikasi dini. Pertumbuhan berlebih gingiva bervariasi dalam tingkat keparahan dari minimal hingga menutupi gigi lengkap, mengganggu fungsi dan estetika. Selain itu, beberapa gejala dapat diamati dalam beberapa kasus, seperti mati rasa pada dagu, nyeri dan mobilitas gigi, bibir pecah-pecah dan bula hemoragik pada dorsum anterior lidah, mukosa bukal dan labial. Manifestasi oral yang jarang terjadi lainnya terkait dengan AML adalah lesi mirip noma. Pasien leukemia lebih mungkin mengembangkan noma selama kemoterapi karena hal ini dapat menyebabkan agranulositosis. Hanya ada lima kasus yang dilaporkan mengenai lesi seperti noma atau noma, pada pasien dengan keganasan hematologi di PubMED. Akhirnya, beberapa penulis mendukung bahwa SM intraoral melibatkan pasien dengan subtipe asal granulositik; 2) *chronic myeloid leukemia* (CML). Leukemia kronis ditandai dengan sejumlah besar sel yang berdiferensiasi baik di sumsum tulang, darah tepi, dan jaringan dengan perjalanan klinis yang berkepanjangan, bahkan tanpa terapi. Di sisi lain, sel yang belum matang mendominasi leukemia akut, dan perjalanan klinis yang tidak diobati menyebabkan kematian dalam beberapa bulan. *Chronic myeloid leukemia* adalah salah satu kelainan mieloproliferatif yang paling sering terlihat pada orang dewasa pada usia 30-50 tahun, menyumbang sekitar 20% dari semua kasus leukemia. Pasien yang terkena mengalami hepatosplenomegali, dengan pembesaran limpa yang masif karena infiltrasi sel leukemia. Darah tepi menunjukkan leukositosis dengan neutrofil, mielosit, dan metamyelosit berlebih.^{2,3}

Manifestasi oral dari leukemia kronis atau akut seringkali melibatkan pembesaran jaringan gingiva dan mukosa dari infiltrasi sel leukemia langsung. Laporan kasus menunjukkan reaksi sel inflamasi di rongga mulut pasien CML. Namun, keterlibatan oral dari sarkoma

granulositik jarang terjadi dan hanya 38 kasus yang telah dilaporkan dalam literatur ilmiah sampai saat ini. Tanda oral jarang terjadi dan terutama terkait dengan penekanan sumsum tulang normal pada fase akselerasi penyakit, dengan pengecualian pembesaran jaringan gingiva dan mukosa, manifestasi oral reguler pada periode ini. Demikian pula, sarkoma granulositik pada rahang adalah temuan yang cukup umum yang diamati selama fase kronis penyakit ini. Ini mewakili deposit sel myeloid terlokalisasi yang memiliki warna keputihan atau semburat hijau yang terkait dengan sintesis myeloperoxidase.^{2,3}

Sarkoma granulositik dilaporkan pada pasien CML, ketika pemeriksaan fisik menunjukkan pertumbuhan gingiva yang berlebihan, penyakit periodontal dan apikal, serta gusi berdarah, yang melibatkan RA dan RB akibat krisis blastik CML. Meskipun diagnosis CML telah ditegakkan sebelumnya, biopsi rongga mulut dilakukan untuk memastikan diagnosis tumor; 3) *acute lymphoblastic leukemia* (ALL). Penyakit ini adalah keganasan yang ditandai dengan proliferasi klonal yang tidak terkontrol dari limfoblas yang berubah dengan pertumbuhan berlebihan dan perpindahan prekursor sumsum tulang normal. Biasanya terdiri dari 97% dari semua jenis leukemia, dan 80% dari subtipe akut, dan memiliki kecenderungan terjadi pada laki-laki. ALL mewakili sebagian besar jenis leukemia pada masa kanak-kanak (75% dari semua leukemia yang baru didiagnosis dan 25% dari semua keganasan pada masa kanak-kanak) dan 20% leukemia dewasa dengan insiden tertinggi di antara orang berusia dari 2-5 tahun diikuti oleh puncak kedua setelah usia 50 tahun, menjadikan distribusi bimodal. Banyak terjadi pada anak dan orang dewasa berusia 65 tahun.^{2,3}

Gejala awal mungkin terkait dengan pancytopenia (anemia, neutropenia atau trombositopenia), termasuk yang tidak spesifik, seperti kelelahan, dispnea, demam, pucat, penurunan berat badan atau pendarahan. Ledakan juga dapat menyusup ke organ atau kelenjar getah bening, menyebabkan hepatosplenomegali, limfadenopati, atau nyeri tulang. Gejala keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) jarang ditemukan saat diagnosis. Selain itu, ALL diduga melibatkan jaringan bantalan limfoid di daerah orofasial termasuk amandel. Secara intraoral, mukosa pucat, perdarahan gingiva, atau ekimosis dapat ditemukan, sedangkan limfadenopati pada daerah kepala dan leher merupakan tanda yang konsisten. Perikoritis mungkin juga berhubungan dengan manifestasi awal ALL. Katz dan Peretz melaporkan trismus sebagai presentasi pertama ALL pada anak laki-laki berusia 6 tahun, ketika pemeriksaan intraoral dan radiografi panoramik tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi dan atau patologi lain. Trismus dapat dijelaskan sebagai infiltrasi intensif sel leukemia ke ba-

gian dalam otot pengunyahan.^{2,3}

Beberapa penelitian telah melaporkan peningkatan kejadian anomali mukosa yang ditandai dengan ulkus yang luas, lidah dilapisi, oris janin, papila dangkal, mukosa mulut yang lembut dan infeksi mukosa mulut (mucositis, kandidiasis, herpes simpleks, varicella/zoster dan cytomegalovirus) pada semua pasien. Martini, dkk menggambarkan kasus langka dari beberapa ulkus tidak teratur di dasar mulut, mukosa labial dan lidah, yang menunjukkan tanda-tanda awal ALL. Dalam kasus ini, ulserasi oral tidak disebabkan oleh leukopenia atau infiltrasi neoplastik. Beberapa kasus lain menggambarkan pembengkakan gingiva sebagai manifestasi pertama dari ALL. Salah satunya menunjukkan pembengkakan diskrit tanpa rasa sakit dari konsistensi fibrosa di area antara gigi seri tengah kanan atas dan gigi kaninus kiri dengan batas yang tidak jelas dan sekitar 30 mm, yang mengarah ke relaksasi sulkus gingivolabial; 4) *chronic lymphoblastic leukemia* (CLL). *Chronic lymphoblastic leukemia* paling sering terjadi di negara-negara barat, terdiri atas 25-35% dari semua jenis leukemia, dengan hanya 5% keterlibatan mukosa oral. Insiden tahunan berkisar 5-15 kasus per 100.000 penduduk. Angka kejadian usia di atas 80 tahun, melebihi 30 kasus per 100.000 penduduk setahun. Usia rata-rata saat diagnosis adalah 72 tahun. Sekitar 10% pasien CLL dilaporkan berusia di bawah 55 tahun. CLL dapat salah didiagnosis karena gambaran klinis yang mirip dengan penyakit lain, misalnya fibroma, penyakit periodontal). Leukemia limfositik granular besar sel T (T-LGL), subtipe spesifik CLL, biasanya merupakan kelainan lamban dengan waktu kelangsungan hidup rata-rata lebih dari 10 tahun. Diagnosis dibuat dengan studi histologis dan imunofenotipe. Biopsi sumsum tulang memungkinkan penentuan stadium penyakit.^{2,3}

CLL memiliki kecenderungan khusus untuk melibatkan jaringan tonsil serta jaringan lunak pembawa limfoid lainnya di mukosa mulut. Situs oral CLL menyumbang 5% dari semua kasus. Tujuh belas persen lesi oral terletak di sulkus labialis dan gingiva. Area gingiva dan palatal secara teratur terpengaruh, sedangkan keterlibatan alveolus dan sulkus bukalis jarang terjadi. Biasanya, manifestasi oral CLL berhubungan dengan stadium lanjut dari penyakit yang didiagnosis, sehingga tidak dapat dimanfaatkan untuk membuat diagnosis dini.^{2,3}

Lebih lanjut, CLL bisa muncul sebagai pembengkakan lokal, dengan atau tanpa ulserasi dan nyeri. Gejala lokal ini juga dapat dikaitkan dengan perdarahan oral berulang. Purpura dan perdarahan gingiva sekunder akibat trombositopenia dapat ditemukan. Meskipun perdarahan terkait CLL jarang diisolasi, kasus epistaksis rekuren yang jarang terjadi dan pembengkakan intraoral asimptomatis sebagai gejala pertama

CLL dilaporkan. Mimisan yang terisolasi, intermiten, dan parah mungkin terkait dengan trombositopenia parah pada pasien ini. Pembesaran palatal dan infiltrasi leukemia gingiva juga terkait dengan CLL.^{2,3}

Penatalaksanaan manifestasi leukemia oral

Manifestasi leukemia oral merupakan karakteristik pasien berisiko tinggi untuk perawatan gigi sejauh peningkatan kadar sel *blast* ditemukan pada sumsum tulang dan darah tepi sebelum onset terapeutik. Oleh karena itu, perawatan gigi untuk pasien ini harus difokuskan pada pencegahan terjadinya luka, kontrol lokal perdarahan gingiva dengan menghilangkan biofilm,

dan pencegahan infeksi rongga mulut yang disebabkan oleh leukopenia. Kebersihan mulut dengan cara menyikat gigi, penggunaan fluoride, dan diet nonkariogenik juga harus ditekankan selama pengobatan.²

Leukemia merupakan salah satu keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang dan bisa terjadi pada anak dan orang dewasa. Terdapat manifestasi oral yang bisa ditemukan pada pasien anak dengan riwayat leukemia seperti perdarahan spontan, pembesaran gingiva, petekie, ulserasi oral, hematom dan mukosa pucat. Oleh karena itu, diperlukan penanganan yang khusus untuk perawatan gigi dan menjaga kebersihan mulutnya dengan baik dan benar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Madmoli M. Clinical and laboratory finding in children with leukemia: a systematic review. *Int J Res Studies in Sci Eng Technol* 2018; 5(10):1-6.
2. Francisconi CF, Caldas RJ, Lazara Joyce Oliveira Martin, Cassia Maria Fischer Rubira, Paulo Sergio da Silva Santos. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev*. 17(3). 911-915.
3. Lauritano D, Petruzz M, Fumagalli T, Giacomello MS, Caccianiga G. Oral manifestations in children with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Inflam* 2012; 10(2):65-8.
4. Mathur VP, Dhillon JK, Kalra G. Oral health in children with leukemia. *Indian J Palliat Care* 2021; 18(1):12-8.
5. de Moraes EF, da Silva Lira JA, de Paiva Macedo RA, dos Santos KS, Elias CTV, de Arruda Morais MdLS. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014; 80: 78-85.
6. Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood J* 2019; 133(22):2374-84.
7. Scully C, Welbury R. Color atlas of oral diseases in children and adolescents. Philadelphia: Mosby-Wolfe; 1994.
8. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2007; 115 (1):138-45.
9. Greiner J, Schrappa M, Claviez A, Zimmermann M, Niemeyer C, Koib R, et al. Thrombotech-a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2019; 104(4):756-65.
10. Mao XQ, Xue YC, Devidas M, Wen JY, Cheng C, Yun FD, et al. TP53 germline variations influence the predisposition and prognosis of B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *J Clin Oncol* 2018; 36(6):582-90.