

RECURRENT ORAL ULCERATION (ROU) IN MICROCYTIC HYPOCHROMIC ANEMIA (A CASE REPORT)

Astrid Marinna*, Muhammad Yusri*

*Oral Medicine Department, Faculty of Dentistry Airlangga University

Correspondence: astridmarinna@gmail.com**Keywords:**Anemia; Ulceration;
Recurrence**ABSTRACT**

Background: Anemia is a systemic disorder that manifestation in oral cavity; one of the manifestation is ulcerated lesions. It is difficult to heal and the frequency of recurrence is also high, because in anemic condition the oral mucosa susceptible to irritation.

Method: This case report tells about oral mucosal ulceration with a systemic background of Microcytic Hypochromic Anemia triggered by trauma due to orthodontic appliances. **Case:** A 21-year-old girl with a chief complaint of multiple ulcerated lesions on the upper and lower labial mucosa. The Ulceration has suffered along her childhood. This lesion was diagnosed as Recurrent Oral Ulceration (ROU) with a systemic background of Microcytic Hypochromic Anemia. The treatment are Benzidamine Hcl mouthwash, Triamcinolone Acetonide 0.1% in ora base, Systemic prednisone, Immunomodulators, and Multivitamins.

Result: Decreased recurrence rate of ulcerated lesions

Conclusion: Recurrent Oral Ulceration will easily appear in anemic conditions and difficult to treat

PENDAHULUAN

Ulserasi rongga mulut dapat disebabkan oleh berbagai penyebab, mulai dari gangguan sistemik seperti kelainan darah, infeksi, penyakit pencernaan dan kulit, autoimun, malignansi, trauma lokal, alergi, sampai penyebab yang tidak diketahui *Recurrent Oral Ulceration* (ROU) merupakan lesi ulserasi rongga mulut (RM) yang rekuren atau kambuhan. Insidens terjadinya cukup tinggi karena paling sering terjadi diantara lesi ulserasi yang lain sekitar dua dari tiga orang pernah mengalami lesi ini. Anemia hipokromik mikrositik adalah suatu keadaan penurunan kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit di bawah nilai normal yang ditandai dengan defisiensi pada ukuran dan jumlah eritrosit atau kadar hemoglobin yang tidak mencukupi untuk fungsi pertukaran O₂ dan CO₂ di antara jaringan dan

darah dengan melihat indeks eritrosit dimana nilai MCV < 80 µm³, MCH < 26 pg dan MCHC < 32 pg¹.

Salah satu penyebab ROU adalah anemia yang merupakan salah satu jenis kelainan darah yang didefinisikan sebagai penurunan jumlah massa sel darah merah / eritrosit dan atau haemoglobin sehingga tidak mampu memenuhi fungsinya membawa oksigen dengan jumlah yang cukup ke jaringan perifer².

Insidens terjadinya ulserasi RM pada pasien anemia menurut Patton dari data 12 pasien adalah 8%. Gambaran klinisnya yaitu ulser rekuren, tunggal atau multipel, sakit, berbentuk bulat atau oval, ditutupi oleh pseudomembran putih, kuning atau abu-abu, berbatas jelas dengan eritema halo¹. Umumnya terjadi pada daerah yang tidak berkeratin, misalnya mukosa bukal, mukosa labial, permukaan ventral lidah, dan *palatum molle*².

Faktor-faktor penyulit yang menimbulkan kambuhan dari ulserasi ini diantaranya adalah trauma, *tobacco*, obat-obatan, hormonal, stress, dan alergi. Trauma merupakan penyebab lesi ulserasi yang paling sering terjadi di kedokteran gigi, penyebab ulser traumatik dapat berupa trauma mekanik, fisis, dan kimiawi. Trauma mekanis misalnya benturan, gigitan, piranti Gigi Tiruan Palsu (GTL), serta ortodonsia, pada trauma fisis misalnya *thermis* (panas, dingin), elektrik (arus galvanis antara dua tumpatan misalnya logam yang berbeda, sedangkan pada trauma kimiawi misalnya bahan arsen, fenol, eugenol, serta cairan dengan tingkat keasaman yang kuat³.

Pada laporan kasus ini melaporkan tentang pasien dengan ulserasi pada RM yang berulang, disertai riwayat anemia yang diketahui melalui pemeriksaan laboratorium sejak tahun 2011.

KASUS

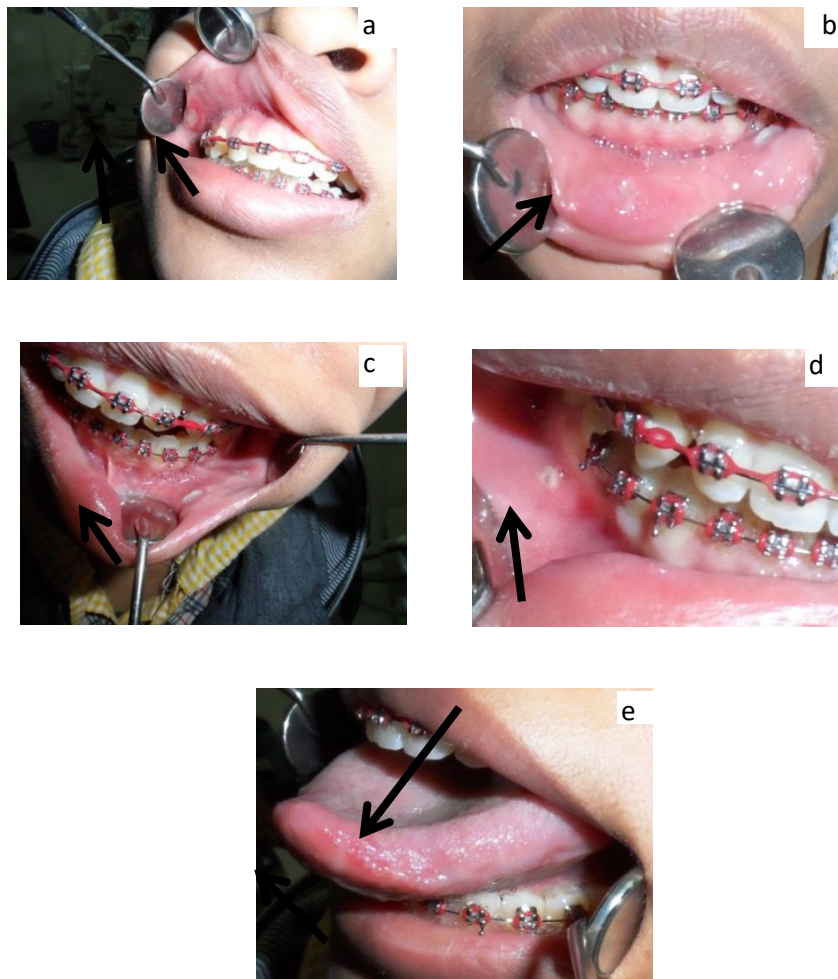
Pada tanggal 8 Mei 2013 datang seorang pasien, wanita usia 21 tahun ditemani ibunya ke Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Airlangga dengan keluhan, adanya sariawan pada mukosa mukosa bukal dan bibir atas dan bawah. Sariawan tersebut timbul 3 hari yang lalu, muncul kurang lebih setiap 2 minggu ditempat yang berbeda, intensitas terjadinya meningkat sejak pemakaian piranti ortodonsia cekat sejak 1 tahun yang lalu, dan tidak kunjung sembuh. Riwayat ulserasi sejak masih anak-anak, dan sudah berobat mulai dari puskesmas sampai dokter spesialis dan diberi terapi obat topikal maupun sistemik. Pasien mengeluh sering pusing, apabila menstruasi sering berlebihan dan pernah transfusi darah saat kondisi Hb 4 g/dl tahun 2011 yang lalu. Sampai sekarang pasien masih dalam perawatan dokter spesialis

Penyakit Dalam divisi Hematologi, dan tidak ada riwayat penyakit anemia maupun alergi pada keluarga.

Keadaan umum pasien datang pada kunjungan pertama letih, lemah, lesu, dan pucat, berat badan 52 kg dengan tinggi badan 157cm, tekanan darah 90/50mmHg.

Pada pemeriksaan ekstra oral, konjungtiva terlihat pucat, akral tangan serta kaki dingin, pucat, dan pada kelenjar limfe, palpasi teraba, lunak dan sakit.

Pada pemeriksaan intra oral didapatkan ulser di bagian mukosa labial atas diameter 6 mm bentuk oval, dengan dasar warna putih keabuan, batas jelas, eritema halo, disertai rasa sakit (gambar a), pada labial bawah, ulser diameter 6 mm bentuk oval, dasar warna putih keabuan, batas jelas, eritema halo, disertai rasa sakit (gambar b), lalu di mukosa mukosa bukal kiri terdapat 2 ulser dengan diameter 5 dan 4 mm dasar warna putih keabuan, batas jelas, eritema halo, disertai rasa sakit (gambar c), pada mukosa bukal kanan, terdapat lesi erosi, warna putih, diameter 3 mm, batas jelas, bentuk oval, tidak sakit (gambar d), serta terdapat makula bentuk tidak teratur, batas irregular, pada lateral lidah kiri, warna kemerahan, tidak sakit (gambar e).



Gambar 1 : kunjungan I , Ulser di bagian mukosa labial atas (a), bibir bawah (b), mukosa pipi kiri (c), kanan (d), makula di lidah kiri (e)

Dari anamnesa dan pemeriksaan klinis pada kunjungan pertama (8 Mei 2013) diagnosis sementara saat kunjungan pertama adalah *Recurrent Oral Ulceration* dengan diagnosis bandingnya *Traumatic Ulcer*.

MANAGEMENT KASUS

Pasien dirujuk untuk pemeriksaan darah lengkap, tes SGOT, SGPT, Bilirubin Total, pemeriksaan urine dan faeces lengkap, BUN dan kreatinin, dan Ig E total. Dirujuk ke dokter gigi spesialis ortodonsia yang merawat untuk perawatan alat ortodonsia pada piranti yang tajam. Terapi yang diberikan adalah obat kumur Benzidamin HCL yang digunakan 3 kali 15 ml,

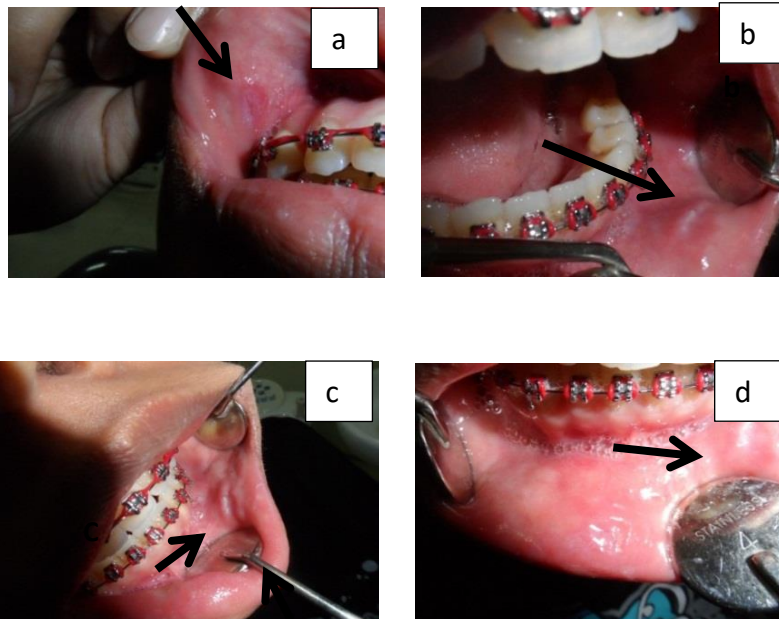
Triamcinolone Acetonide 0,1% in ora base topikal 3 kali sehari, serta di anjurkan untuk membawa hasil data pemeriksaan laboratorium sebelumnya.

Kontrol I

5 Hari kemudian tanggal 13 Mei 2013 pasien datang dengan membawa hasil laboratorium dan kondisi pasien lebih baik dibandingkan sebelumnya, obat kumur dan obat topikal digunakan sesuai anjuran, pada pemeriksaan intra oral, ulser pada mukosa labial atas dan bawah diameter ulser berkurang menjadi 5 mm (gambar a, b), pada mukosa pipi kanan lesi menjadi erosi dengan diameter masing-masing 3 mm dengan bentuk oval, warna putih, tidak tampak

tepi kemerahan lagi, tidak sakit (c), pada mukosa bukannya sudah tidak nampak adanya lesi (d). Berdasarkan hasil laboratorium pada tanggal 10 mei 2013 didapatkan hasil nilai Hb dibawah nilai normal: 10,6 g/dl, nilai eritrosit: 4,4juta/ul, HCT: 34,8 %, MCV 78,4 μm^3 , MCH 23,9 pg, MCHC:

30,g/dl , Limf 41 %, Monosit 10 %, LED 43 mm/jam, SGOT: 15,4 $\mu\text{g/dl}$, SGPT: 9 $\mu\text{g/dl}$. Kesan dalam pembacaan hasil laboratorium adalah kondisi Anemia Hipokromik Mikrositik. Penanganan kasus dengan instruksi obat kumur serta *Triamcinolone Acetonic* 0,1 % *in ora base* dilanjutkan.



Gambar 2 : Kontrol 1 hari ke 5, ulser pada mukosa labial atas (a), labial bawah (b), mukosa bukal kiri (c), tidak ada lesi pada mukosa bukal kanan (d)

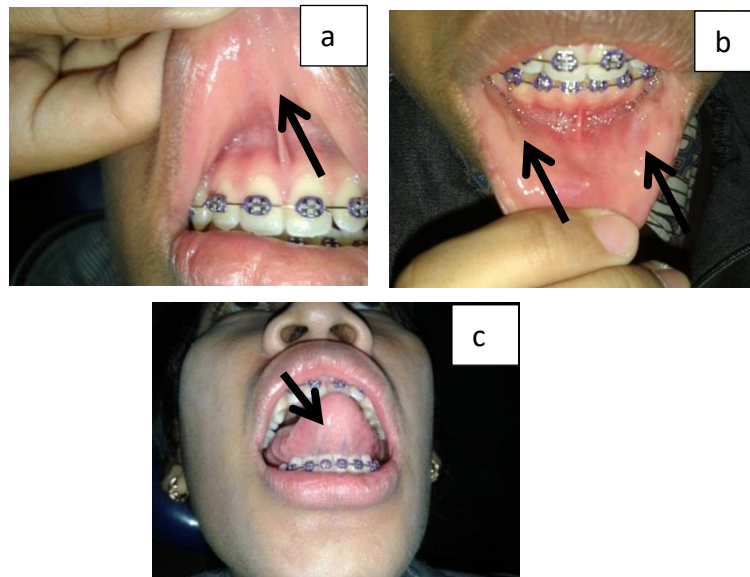
Pada kunjungan ini pasien juga membawa hasil laboratorium tanggal tanggal 27 april 2011, melalui hasil hapusan darah pasien didiagnosis Anemia jenis Hipokromik Anisopoikilositosis.

Kontrol II

Hari ke-14, tanggal 22 mei 2013, pasien datang dengan keadaan yang lebih baik, sudah tidak ada keluhan sariawan lagi, obat kumur yang diresepkan sudah habis, dan pasien membeli obat kumur tersebut apabila timbul sariawan lagi. Pada

pemeriksaan RM, bagian mukosa labial atas tidak tampak adanya lesi (a), pada labial bawah dan mukosa bukal kiri tampak erosi, warna sama dengan jaringan sekitar, bentuk irregular, diameter sekitar 3 mm, tidak sakit. (gambar b), dan tidak ada lesi pada lateral lidah (gambar c)

Dilakukan konsultasi ke dokter spesialis Penyakit Dalam yang merawat untuk perawatan dan evaluasi lebih lanjut. Instruksi melanjutkan obat sebelumnya.

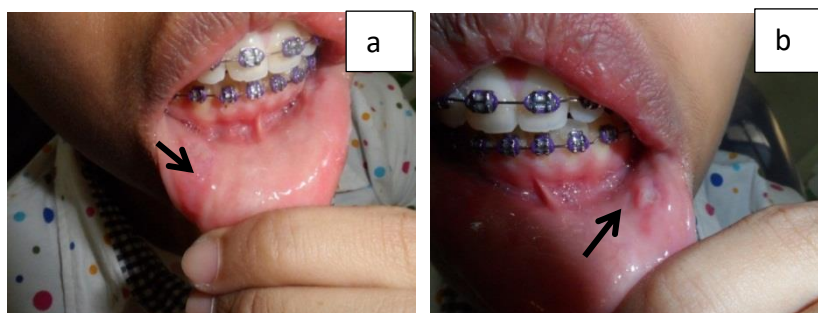


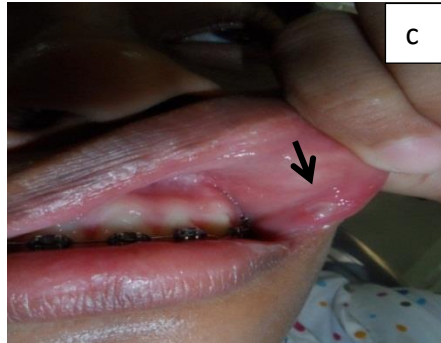
Gambar 3 : Kontrol II hari ke 14, tidak ada lesi pada mukosa labial atas (a) erosi pada mukosa labial bawah dan mukosa bukal kiri (b), lidah lateral kiri tidak ada lesi (c)

Kontrol III

Pasien kali ini datang pada kontrol ke-3, hari ke-60, tanggal 08-07-2013 dengan keluhan sariawan muncul 1 minggu yang lalu pada bibir atas, dan bawah. Sariawan sudah diobati dengan obat kumur yang pernah diresepkan, namun rasa sakit dan sariawan masih ada. Pada pemeriksaan intra oral didapatkan pada mukosa labial atas terdapat lesi ulserasi, dengan diameter 7 mm, bentuk oval, warna putih keabuan, dengan tepi eritema dan sakit, sedangkan pada mukosa labial bawah didapatkan 2 lesi ulserasi dengan diameter

6 mm dan 10 mm, bentuk oval, dasar warna putih keabuan, batas jelas, eritema halo, disertai rasa sakit. Terapi yang diberikan prednisone 10 mg selama 3 hari, dosis terbagi 3 kali satu tablet sehari, disertai hepatoprotektor yang mengandung kombinasi Silybum marianum, Cynara scolymus, and Curcuma longa selama 3 hari dengan dosis satu kali sehari dan multivitamin yang berisi asam folat 400 mcg; Vitamin B1, B2 15 mg; Vitamin B12 12 mcg; Vitamin B3 (Niacin) 100 mg; Vitamin B5 20 mg; Vitamin B6 20 mg; Vitamin C 750 mg; Vitamin E 30 IU; Zinc 22.5 mg.



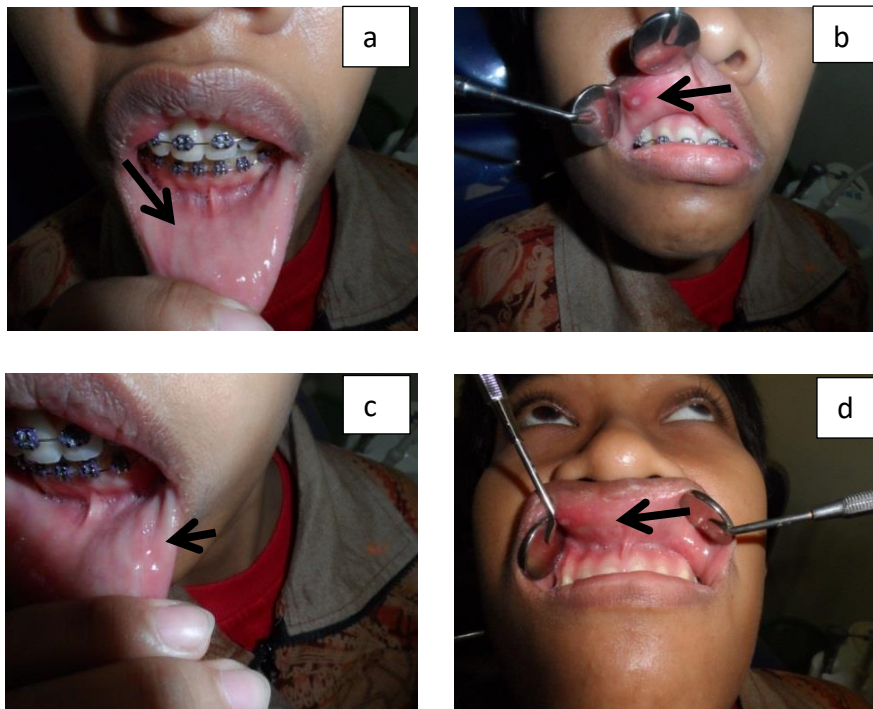


Gambar 4 Tampak ulser pada labial bawah kanan (a), kiri (b) dan atas kiri (c)

Kontrol Ke-4

Pasien datang kembali hari ke 74, tanggal 22-07-2013, dan merasa sudah lebih baik dari sebelumnya, obat diminum teratur dan sudah habis, terdapat sariawan baru muncul di bibir atas 3 hari yang lalu. Pemeriksaan intra oral, ulser pada labial atas kiri menyembuh, tampak makula, warna kemerahan batas dan bentuk irregular, tidak sakit, pada labial atas kanan tampak ulser dengan dasar

warna putih keabuan, batas jelas, eritema halo, diameter 5 mm, sakit. Di labial bawah kanan, ulser menyembuh tampak makula warna putih dengan tepi kemerahan bentuk oval, diameter 5mm, tidak sakit. Pada mukosa labial bawah kiri tidak tampak adanya lesi. Terapi yang diberikan melanjutkan pemberian kortikosteroid secara *tapering* yaitu prednisone 5mg tab dengan dosis 3 kali sehari selama 5 hari.

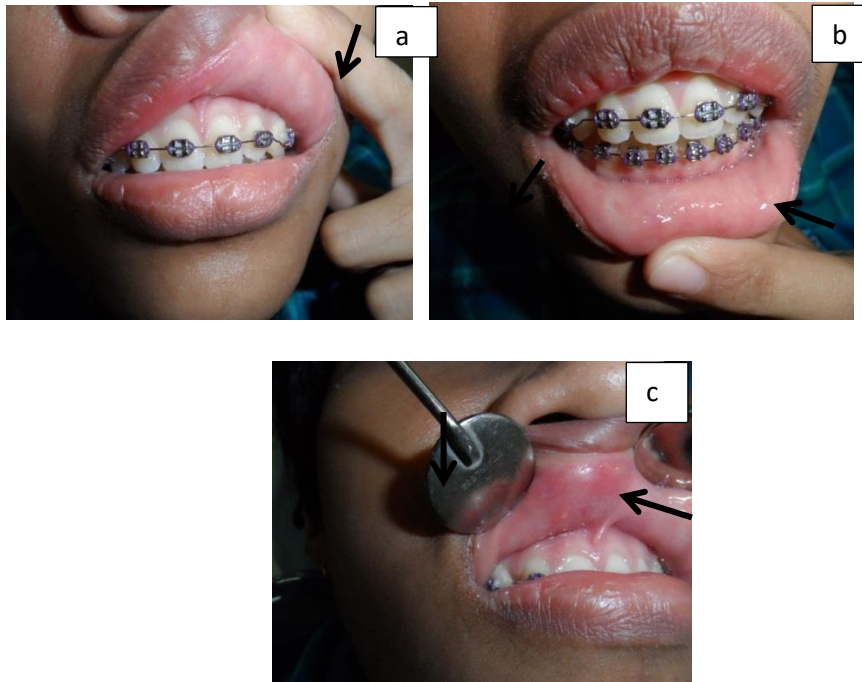


Gambar 4 tampak makula sebagai proses penyembuhan ulser pada labial bawah kanan(a), ulser baru pada mukosa labial kanan atas (b), makula pada mukosa labial bawah kiri (c), pada labial atas kiri sudah tidak nampak adanya lesi.

Kontrol ke 5 ,

Pasien datang kembali hari ke 84 tanggal 29-7-2013 dengan keadaan yang lebih baik dari sebelumnya, sariawan yang diderita sebelumnya telah berkurang rasa sakitnya, obat masih ada dan tidak diminum teratur, terdapat 2 sariawan kecil yang muncul 2 hari yang lalu, pada labial atas kanan. Pemeriksaan intra oral terdapat 3 lesi ulserasi pada labial atas kanan, bentuk oval, dasar warna putih keabuan, batas jelas, eritema halo,

disertai rasa sakit. Terdapat piranti ortodontia yang tajam melukai mukosa labial atas kanan. Tata laksana terapi diberikan pengobatan dengan obat immunomodulator yang mengandung Echinacea 250 mg dan Zn picolinate 10 mg, diberikan 1 kali sehari selama 10 hari dan obat topikal steroid yaitu triamcinolone acetonide 0,1 % pasta in ora base. Serta instruksi untuk kontrol ke drg sp ortodontia, untuk penanganan piranti ortodontia yang tajam dan anjuran untuk kontrol rutin kepada dokter spesialis penyakit dalam.

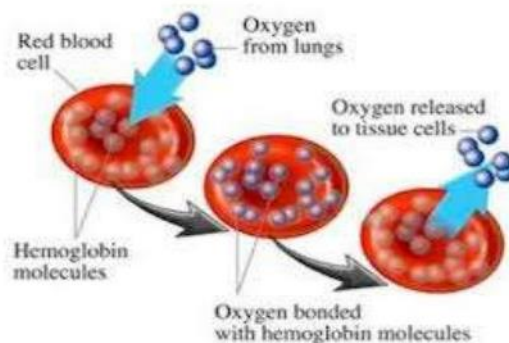


Gambar 5 Tampak pada mukosa labial atas kiri (a) dan bawah (b) lesi ulserasi sudah tidak nampak lagi, ulser pada labial atas kanan sebelumnya sudah remisi, dan 2 lesi ulserasi baru muncul pada mukosa labial atas.

PEMBAHASAN

Sel sel pada sistem hematopoetik terdiri sel darah merah, sel darah putih serta sel pada *interstitial space* pada plasma. Darah mendistribusikan

oksigen, nutrisi, garam, dan hormon ke seluruh sel sel tubuh dan mengangkut sisa metabolisme. Eritosit atau sel darah merah dan platelet dibuat di sumsum tulang, sedangkan leukosit atau sel darah putih dibuat di sumsum tulang dan jaringan limfe.²²



Gambar 6. Mekanisme oksigenasi pada sel darah merah²²

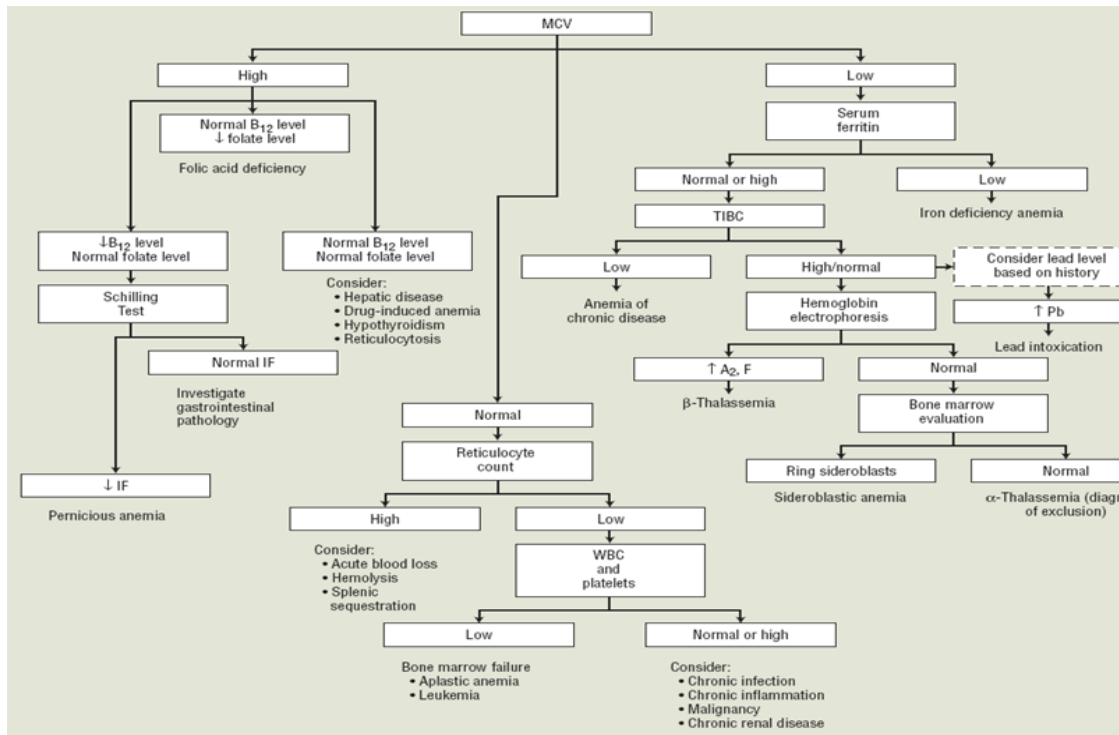
Fungsi utama eritrosit adalah untuk mengangkut oksigen dari paru paru ke jaringan tubuh, mengangkut CO₂ dari jaringan tubuh ke paru paru oleh Hb serta mengikat *iron* / zat besi/fe. Eritrosit yang berbentuk cakram bikonkaf mempunyai area permukaan yang luas sehingga jumlah oksigen yang terikat dengan Hb dapat lebih banyak²⁰. Eritrosit membawa oksigen ke seluruh tubuh untuk memberi makan jaringan dan mempertahankan hidup. Oksigen digunakan di mitokondria, sumber daya dari semua sel. Setiap eritrosit mengandung 200-300 molekul Hb . Hb adalah molekul kompleks, dan merupakan komponen penting dari eritrosit yang terdiri dari protein (globulin) dan molekul (heme), yang mengikat zat besi⁸⁻⁹. Oksigenasi jaringan yang dibawa Hb menurun pada orang yang menderita anemia, kapasitas pembawa oksigen tidak lagi memadai untuk mempertahankan PO₂ dalam kapiler, menyebabkan menurunnya ketersediaan oksigen dan nutrisi sehingga meningkatkan resiko kerusakan epitel mukosa dan menurunkan

resistensi mukosa sehingga mukosa tidak bisa menjadi *Anatomical Barrier* yang baik^{11,24}

Pada penderita anemia di dalam RM sering disertai dengan timbulnya penyakit penyakit sebagai berikut: ^{1,2,15-16,23}

- Glossitis : licin, depapilasi pada anemia defisiensi zat besi.
- *Raw, beefy tongue* pada anemia defisiensi vit B12 dan Asam folat
- *Plummer-Vinson (Patterson Kelly) Syndrome* atau *Siderophenic Dysphagia* dengan 3 tanda klasik yaitu Dysphagia, anemia defisiensi zat besi, serta penyempitan esophagus bagian atas karena adanya fibrosis.
- Oral candidiasis termasuk Angular Cheilitis
- Peningkatan kejadian RAS/ ROU

Pada kasus ini, riwayat pemeriksaan laboratorium didapatkan nilai MCV < 80 µm³ dan nilai MCH < 26 pg, sehingga dapat digolongkan pada anemia jenis hipokromik mikrositik.



Gambar 7. Analisa berbagai penyebab anemia dilihat dari nilai MCV²⁸

Pada pasien dengan anemia hipokrom mikrositik, kemungkinan penyebabnya adalah defisiensi besi, talasemia, anemia karena radang kronik, keracunan timbal, dan anemia sideroblastik.

Tabel 1. Analisa kemungkinan penyebab anemia jenis hipokromik mikrositik yang bisa dilihat melalui hasil tes serum iron, TIBC, % Saturation dan ferritin²⁸

Condition / Test (normal values)	Iron deficiency	Thalassemia	Sideroblastic anemia	Anemia of chronic disease
Smear	Microcytic hypochromic	Microcytic hypochromic	Microcytic hypochromic	Normocytic normochromic > Micro/hypochromic (but Micro/Hypo may be present)
Serum iron (50-150 µg/dl)	Low (<30)	Normal	Normal	↓ (<50)
TIBC (300-600 µg/dl)	High (>360)	Normal	Normal (Chandrasoma Taylor)	↓ (<300)
% Saturation (30-50%)	< 10 (↓ ^{ed})	N or ↑ ^{ed} (30-80)	N or ↑ (30-80)	↓ (10-20)
Ferritin (µg/l) (50-200 µg/L)	< 15 (↓ ^{ed})	↑ (50-300)	↑ (50-300)	Normal or ↑ (30-200)
Hemoglobin pattern	Normal	Abnormal	Normal	Normal
Free Erythrocyte Protoporphrin	↑ ^{ed}	Normal	↑ ^{ed}	↑ ^{ed}

Diantara penyebab tersebut yang mempunyai insidens paling tinggi menimbulkan anemia jenis hipokromik Mikrositik adalah defisiensi

zat besi^{5,8,18,26-28}. dan merupakan kemungkinan penyebab anemia jenis hipokromik mikrositik pada kasus ini berdasarkan analisa melalui hasil tes

serum iron, TIBC, % Saturation dan ferritin²⁵⁻²⁷ tanggal 06-11-2013.

Anemia defisiensi besi adalah anemia akibat kosongnya cadangan besi tubuh (*depleted iron store*) sehingga penyediaan besi untuk eritropoesis berkurang. Kelainan ini ditandai dengan serum besi menurun, TIBC (*Total Iron Binding Capacity*) meningkat, saturasi transferin menurun, serum ferritin menurun²⁷. Anemia defisiensi zat besi dikaitkan dengan ketika tubuh kekurangan zat besi dan mineral untuk menghasilkan Hb yang dibutuhkan untuk membuat eritrosit, penurunan kadar Hb atau penurunan jumlah Hb yang beredar ini mengurangi kapasitas transportasi oksigen dan nutrisi, sehingga terjadi *hypoxia* jaringan⁹, menurunkan resistensi mukosa sehingga mukosa tidak bisa menjadi *Anatomical Barrier* yang baik sehingga rekurensi ulserasi pada mukosa akan meningkat^{10,23}.

Perlunya kerja sama dengan dokter spesialis Penyakit Dalam divisi Hematologi untuk penanganan kasus ini. Pasien ini sudah dalam perawatan dokter spesialis penyakit dalam sub.hematologi sejak tahun 2011 sampai sekarang. Terapi lokal yang diberikan di RSGM UNAIR pada kunjungan pertama yaitu obat kumur Benzidamin HCL 3 kali sehari 15 ml yang terdapat bahan anastesi dan analgesik yang berfungsi sebagai *relief of pain* dan bahan anti inflamasi untuk mengatasi inflamasi, dan triamcinolone acetone 0,1% yang berfungsi sebagai antiinflamasi, immunosupresif, dan *covering agent* sebagai *mechanical protector* sehingga dapat meningkatkan reepitalisasi optimal. Pada kontrol pertama dan kedua tetap dilanjutkan terapi untuk meningkatkan kesembuhan. Pada kontrol ke 3 dan ke 4 terjadi rekurensi ulser dan sudah di terapi obat kortikosteroid topikal, namun tidak memberikan efek terapi, maka diberikan kortikosteroid secara oral secara *tapering of dose*. Pada kontrol ke-5

terjadi remisi, terdapat 2 ulser minor pada labial atas, namun disayangkan pasien tidak tertib dalam mengkonsumsi obat. Pada kunjungan ini diberikan terapi suportif berupa immunomodulator yang mengandung Echinacea 250 mg dan Zn picolinate 10 mg untuk meningkatkan sistem imun tubuh.

KESIMPULAN

Oksigen dan nutrisi jaringan yang dibawa Hb menurun pada kondisi anemia, manifestasi dari hal tersebut menyebabkan perubahan metabolisme sel epitel rongga mulut. Perubahan ini menghambat proses regenerasi sel epitel RM, menimbulkan kelainan struktur sel dan pola keratinisasi epitel RM (atrofi), menurunkan resistensi mukosa sehingga tidak bisa menjadi *Anatomical Barrier* yang baik, meningkatkan resiko kerusakan epitel mukosa dan hal tersebut yang menyebabkan rekurensi ulserasi meningkat^{10,23}. Perlunya kerjasama dengan dokter spesialis penyakit dalam divisi hematologi untuk penanganan terapi anemia, sehingga rekurensi terjadinya ulserasi RM dapat menurun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Scully C. Mouth Ulceration. Ent News, Jul/Aug. 2008; Vol 17(3): 40-42.
2. Patton L. Hematology Disease, In Greenberg MS and Glick M. Burket's. Oral medicine diagnosis & treatment. 11th ed. Hamilton: BC Decker. 2008: 385-410.
3. Woo S.B and Greenberg MS. Ulcerative, vesicular, and bullous lesions of the Oral mucosa, In Greenberg MS and Glick M. Burket's. Oral medicine diagnosis & treatment. 11th ed. Hamilton: BC Decker. 2008: 57-60.
4. Scully C and Porter S. Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. British Journal of oral and Maxillofacial Surgery. 2008; 46: 198-206.
5. Shashy R and Ridley M. Aphthous Ulcers: A Difficult Clinical Entity. American Journal of Otolaryngology. 2000; 21(6): 389-393.
6. Field A and Longman L. Oral Ulceration, in Tyldesley's Oral medicine. 5th ed. Oxford: University Press; New York. 2003: 50-56.

7. Preeti L. Recurrent Aphthous Stomatitis, in *Journal of Oral Maxillofacial Pathology*. 2011; 13 : 252-256.
8. Ganda K. Anemia. Available at <http://www.ocw.tufts.edu/Content/24/lecturenotes/312664.htm>. Accessed July 10, 2009.
9. Conrad ME. Anemia. Available at <http://www.emedicine.com/med/topic132.htm>. Accessed January 15, 2008.
10. Thongprasom K, Youngnak P and Aneksuk V. Hematologic abnormalities, in *Recurrent Oral Ulceration*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002; Vol 33(4): 872-7.
11. Chakrabarty A .Aphthous Ulcers Associated With Imiquimod And The Treatment Of Actinic Cheilitis. *The American Academy of Dermatology, Inc.* doi:10.1016/j.jaad. 2004; 6:45.
12. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*. 2007; 75: 671-8.
13. Scully C. Aphthous ulceration. *New England Journal Med*. 2006; 355(2): 165-172.
14. Anonymous Recurrent Oral Ulceration. Available at: <http://www.baoms.org.uk.document.html.pdf>. Accessed July 15, 2009.
15. Simon H. Anemia. Available at <http://www.adam.about.com/reports/Anemia.htm>. Accessed July 28, 2008.
16. Neville BW, Damm DD, Allen CM and Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Co. 2002: 285-90.
17. Garcia, A Case Report Of Pernicious Anemia And Recurrent Aphthous Stomatitis, *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2009, Vol 10(2): 223-226.
18. Titilope A Adeyemo, Wasiu L Adeyemo, Adewumi Adediran, Abd Jaleel A Akinbami and Alani S Akanmu. Orofacial Manifestations Of Hematological Disorders, In *Anemia and hemostatic disorders*. Departments of Haematology and Blood Transfusion and Oral and Maxillofacial Surgery. College of Medicine. University of Lagos, Nigeria. 2011; Vol 22 (3): 454-461.
19. Vikrant Kale and Abdur Rahman Aftab. Diagnostic Evaluation of Anaemia, in *Anemia*. 2012: 75-91.
20. Simon H. Health Guide Anemia, in *New York times*. Available at <http://www.nytimes.com/health/guides/disease/anemia/complications.html> (Accessed : 16/5/2014).
21. Pedoman Interpretasi Data Klinik, Surat Keputusan Direktur Jenderal Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan Nomor : Hk.03.05/11i/571/II Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, Pada tanggal : 19 Oktober 2011.
22. Sabari N. Anemia. Medical Officer at Sugavazhvu Health Care Private Limited on Aug 09. Available at <http://www.slideshare.net/sabisiddh/anemia-25085879> (Accessed: 30/10/14)
23. Koss W. Anemias of abnormal iron Metabolism and Hemochromatosis, In: Koepke JA, Martin EA, Steininger CA eds. *Clinical Haematology, Principles Procedures and Correlation*, 9th edition, Lippincot Philadelphia. 1998: 979-1010.
24. Delong L. *General and Oral Pathology for the Dental Hyginest,*. Wolrwes Kluwer Health. The point. Colombi. 2009: 57,2011.
25. Terapi Hiperbaric Oxygen Therapy. Terdapat di: <http://kesehatan.kompasiana.com/2012/02/25/terapi-hiperbarik-oksigen-solusi-sehat-tni-angkatan-laut-surabaya/> diakses tanggal 19 Mei 2014.
26. Bakta IM. *Hematologi Klinik*. Jakarta. EGC; 2007: 26-42.
27. Muhammad Dan Sianipar. Penentuan Defisiensi Besi Anemia Penyakit Kronis Menggunakan Peran Indeks Stfr-F (Determination Of Iron Deficiency In Chronic Disease Anemia By The Role Of Stfr-F Index) *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*, Vol.12 (1); Nov 2005: 9-15.
28. Kasper L.D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S.L, Longo D.L, and Jameson, J.L. *Harrison's Manual of Medicine 16thed*. McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2005; 12: 615-807.