

**EFEK EKSTRAK GAMBIR DENGAN ENZIM PEPAYA
TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA
REKUREN TIPE MINOR**

SKRIPSI



**Oleh:
Sutan Muhammad Firoos
04031281722042**

**BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2021**

**EFEK EKSTRAK GAMBIR DENGAN ENZIM PEPAYA
TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA
REKUREN TIPE MINOR**

**Diajukan sebagai persyaratan untuk memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran
Gigi Universitas Sriwijaya**

**Oleh:
Sutan Muhammad Firoos
04031281722042**

**BAGIAN KEDOKTERAN GIGI DAN MULUT
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2021**

**HALAMAN PERSETUJUAN
DOSEN PEMBIMBING**

Skripsi yang berjudul:

**EFEK EKSTRAK GAMBIR DENGAN ENZIM PEPAYA
TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA
REKUREN TIPE MINOR**

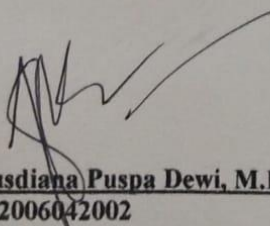
**Diajukan untuk memenuhi persyaratan memperoleh Gelar Sarjana
Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya**

Palembang, 7 September 2021

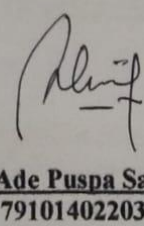
Menyetujui,

Dosen Pembimbing I,

Dosen Pembimbing II,



drg. Siti Rusdiana Puspa Dewi, M.Kes.
NIP. 198012006042002



drg. Ade Puspa Sari, Sp.PM.
NIP. 791014022035201802

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

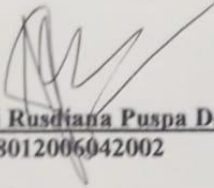
EFEK EKSTRAK GAMBIR DENGAN ENZIM PEPAYA
TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA
REKUREN TIPE MINOR

Disusun Oleh:
Sutan Muhammad Firoos
04031281722042

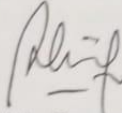
Skripsi ini telah diuji dan dipertahankan di depan Tim Penguji
Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut
Tanggal, 7 September 2021

Yang terdiri dari:


Dosen Pembimbing I,


drg. Siti Rusdiana Puspa Dewi, M.Kes.
NIP. 198012006042002

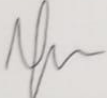
Dosen Pembimbing II,


drg. Ade Puspa Sari, Sp.PM.
NIP. 791014022035201802

Dosen Penguji I,


drg. Rahmatullah Irfani, Sp.PM.
NIP. 198308282012121001

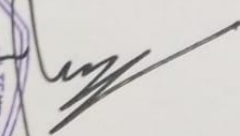
Dosen Penguji II,


drg. Tyas Hestiningsih, M.Biomed.
NIP. 198812022015042002



Mengetahui,

Ketua Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya


drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes, Sp.Prof.
NIP. 196911302000122001

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan:

1. Karya tulis saya, skripsi ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (SKG), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing dan masukan Tim Penguji.
3. Isi pada karya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustakan
4. Pelaksanaan prosedur penelitian yang dilakukan dalam proses pembuatan karya tulis ini adalah sesuai dengan prosedur yang tercantum.
5. Hasil penelitian yang dicantumkan pada karya tulis ini adalah benar hasil yang didapatkan saat penelitian, dan bukan hasil rekayasa.
6. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, September 2021

Yang membuat pernyataan,



Sutan Muhammad Firoos
04031281722042

HALAMAN PERSEMBAHAN

**“Setiap masalah pasti ada solusi, hanya dibutuhkan niat dan kerja keras
untuk mendapatkan solusi dari masalah tersebut”**

Skripsi ini dipersembahkan untuk:

Kedua orangtua dan seluruh keluarga besar saya

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas segala limpahan berkat dan rahmat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Ekstrak Gambir Dengan Enzim Pepaya Terhadap Penyembuhan Stomatitis Aftosa Rekuren Tipe Minor” ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi pada Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

Penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Tuhan Yang Maha Kuasa atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua tercinta dan keluarga besar yang senantiasa mendoakan, memberi semangat, kasih sayang, serta dukungan.
3. drg. Sri Wahyuningsih, M. Kes., Sp. Pros selaku Ketua Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya telah memfasilitasi dan mendukung segala keperluan di tingkat program studi sehingga skripsi ini berjalan dengan lancar.
4. drg. Siti Rusdiana Puspa Dewi, M.Kes. selaku dosen pembimbing skripsi pertama yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan bimbingan, saran, serta masukan sejak awal hingga selesainya penulisan skripsi ini.
5. drg. Ade Puspa Sari, Sp.PM. selaku dosen pembimbing skripsi kedua yang telah memberikan bimbingan, semangat, dan dukungan pada penulisan skripsi ini serta membantu penulis saat sedang melakukan penelitian.
6. drg. Rahmatullah Irfani, Sp.PM. selaku dosen penguji pertama yang telah meluangkan waktu, memberikan masukan, saran, dan dukungan dalam proses penyelesaian skripsi ini.
7. drg. Tyas Hestningsih, M.Biomed. selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu, membimbing, dan memberikan banyak masukan dalam proses penyelesaian skripsi ini.
8. Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPKK) Fakultas kedokteran Universitas Sriwijaya.
9. Kepala dan seluruh staff Laboratorium Kimia Politeknik Sriwijaya
10. Staff dosen pengajar Program Studi Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya telah memberikan ilmu dan kecakapan selama proses pendidikan.
11. Warga 17 yang terdiri dari Opal, Wisnu, Ariq, Ridwan, Mail, Yudi, Fira, Annis ATH, Ayu, Dapa, Ratu, Aul, Devi, Shela, Olap, Bianca.
12. COC yang terdiri dari Akmal, Rahmat, Panji, Alya, Aruna, Danti, Mira, Caca, Mutia.

13. Seluruh teman angkatan 2017 dan anggota BEM PSKG FK UNSRI Kabinet Retentif.
14. Semua pihak yang membantu secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis sangat berterimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam proses penulisan skripsi ini, semoga Allah membalas segala kebaikan selama ini. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi yang membacanya.

Palembang, 7 September 2021

Sutan Muhammad Firoos

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN	ii
DOSEN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB 1	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR)	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Faktor penyebab stomatitis aftosa rekuren (SAR)	5
2.1.3 Gambaran klinis dan klasifikasi	7
2.1.4 Pengobatan	10
2.2 Gambir.....	10
2.2.1 Kegunaan gambir	11
2.2.2 Kandungan senyawa kimia pada gambir.....	12
2.3 Pepaya.....	13

2.3.1	Kegunaan pepaya	14
2.3.2	Kandungan senyawa kimia pada pepaya.....	14
2.3.3	Enzim papain.....	16
2.3.4	Cara pembuatan enzim papain	17
2.4	Kerangka teori	18
2.5	Hipotesis	19
BAB 3	20
METODE PENELITIAN	20
3.1	Jenis Penelitian	20
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	20
3.2.1	Waktu Penelitian	20
3.2.2	Tempat Penelitian.....	20
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	20
3.3.1	Populasi Penelitian	20
3.3.2	Teknik Pengambilan Sampel.....	20
3.3.3	Sampel Penelitian.....	21
3.3.4	Jumlah Sampel	21
3.4	Variabel Penelitian	22
3.4.1	Variabel Bebas	22
3.4.2	Variabel Terikat	22
3.4.3	Variabel Tidak Terkendali	23
3.5	Kerangka Konsep	23
3.6	Definisi Operasional	24
3.7	Alat dan Bahan Penelitian	24
3.7.1	Alat Penelitian	24
3.7.2	Bahan Penelitian.....	25
3.8	Cara Kerja.....	26
3.8.1	<i>Ethical clearance</i>	26
3.8.2	Pembuatan Ekstrak Gambir.....	26
3.8.3	Pembuatan Enzim Papain.....	27
3.8.4	Pembuatan Salep	27

3.8.5	Cara kerja Pembuatan salep	28
3.8.6	Persiapan Subjek	29
3.9	Pengambilan Data.....	30
3.10	Analisis Data	31
3.11	Alur Penelitian.....	32
BAB 4.....	33
HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1	Hasil.....	33
4.2	Pembahasan	37
BAB 5.....	40
KESIMPULAN DAN SARAN	40
5.1	Kesimpulan.....	40
5.2	Saran	40
Daftar Pustaka.....	41
LAMPIRAN.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Bagian dari tanaman pepaya yang memiliki kandungan senyawa kimia.	15
Tabel 2 Definisi operasional	24
Tabel 3. Data demografi penelitian	33
Tabel 4. Rerata durasi penyembuhan dan luas lesi SAR	34
Tabel 5. Perbandingan luas lesi SAR <i>baseline</i> , Hari ke1, 3 , dan 7 pada kelompok salep ekstrak gambir dengan enzim pepaya, aloclair gel, dan salep plasebo.....	34
Tabel 6. Hasil uji data <i>Kruskal Wallis</i>	35
Tabel 7. Hasil uji data <i>Mann whitney</i>	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Stomatitis aftosa rekuren tipe minor ⁶	8
Gambar 2. Stomatitis aftosa rekuren tipe mayor ⁶	9
Gambar 3. Stomatitis aftosa rekuren tipe herpetiform ⁵	9
Gambar 4. Daun gambir ⁷	11
Gambar 5. Tumbuhan pepaya ³⁶	13
Gambar 6. Struktur papain ⁹	16

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Informed Consent	42
Lampiran 2. Kuisisioner	45
Lampiran 3. Surat Pernyataan Kelayakan Etik	48
Lampiran 4. Surat izin Penelitian	49
Lampiran 5. Surat izin Penelitian di Laboratorium Teknik Kimia Politeknik Negeri Sriwijaya.....	50
Lampiran 6. Tabel <i>Matching</i> Data Hasil Penelitian	51
Lampiran 7. Hasil penelitian	53
Lampiran 8. Tabel Pengolahan Data SPSS	55
Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian	60

EFEK EKSTRAK GAMBIR DENGAN ENZIM PEPAYA TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA REKUREN TIPE MINOR

Sutan Muhammad Firoos
Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

ABSTRAK

Latar belakang: Stomatitis aftosa rekuren merupakan lesi yang paling sering terdapat pada rongga mulut, lesi ini mengakibatkan kerusakan pada bagian jaringan mukosa di rongga mulut dan dapat menimbulkan rasa sakit pada daerah yang terkena sehingga perlu dilakukan pengobatan untuk mempercepat penyembuhan. Ekstrak gambir konsentrasi 10% diketahui memiliki kemampuan untuk mempercepat penyembuhan stomatitis aftosa rekuren tipe minor sedangkan enzim dari pepaya dilaporkan dapat meningkatkan kualitas dan daya simpan suatu bahan. **Tujuan:** Mengetahui efek dari ekstrak gambir dengan enzim pepaya terhadap penyembuhan stomatitis aftosa rekuren tipe minor. **Metode:** Penelitian ini dilakukan pada 27 mahasiswa Universitas Sriwijaya yang menderita stomatitis aftosa rekuren tipe minor yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok salep ekstrak gambir dengan enzim pepaya, *Aloclair gel*, dan plasebo yang digunakan 3 kali sehari selama 7 hari dan diukur secara mandiri menggunakan penggaris fleksibel pada hari ke-0, 1, 3 dan 7. **Hasil:** Luas lesi SAR pada hari ke 1 dibandingkan dengan hari ke 3 dan 7 menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelompok salep ekstrak gambir dengan enzim pepaya dan aloclair gel. Penyembuhan pada hari ke 3 dan 7 menunjukkan perbedaan luas lesi SAR yang signifikan pada kelompok salep ekstrak gambir dengan enzim pepaya sedangkan kelompok aloclair gel tidak menunjukkan signifikansi ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Salep ekstrak gambir dengan enzim pepaya efektif mempercepat durasi penyembuhan dan mengurangi ukuran lesi Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) tipe minor. **Kata kunci:** ekstrak gambir, enzim pepaya, penyembuhan, stomatitis aftosa rekuren.

THE EFFECT OF GAMBIR EXTRACT WITH PAPAYA ENZYMES ON HEALING MINOR TYPE OF RECURRENT APHTHOSE STOMATITIS

Sutan Muhammad Firoos
Dentistry study program
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

ABSTRACT

Background: Recurrent aphthous stomatitis is the most common lesion in the oral cavity, this lesion causes damage to the mucosal tissue in the oral cavity and can cause pain in the affected area so treatment is necessary to accelerate healing. Gambier extract with a concentration of 10% is known to have the ability to accelerate the healing of minor recurrent aphthous stomatitis, while enzymes from papaya are reported to improve the quality and shelf life of an ingredient. **Objective:** To determine the effect of gambier extract with papaya enzymes on the healing of minor recurrent aphthous stomatitis. **Methods:** This study was conducted on 27 Sriwijaya University students who suffered from minor recurrent aphthous stomatitis which were divided into 3 groups, namely the gambier extract ointment group with papaya enzymes, Aloclair gel, and placebo were used 3 times a day for 7 days and measured independently using a flexible ruler on days 0, 1, 3 and 7. **Results:** The RAS lesion area on day 1 compared with days 3 and 7 showed a difference, which was significant in the gambier extract ointment group with papaya enzymes and aloclair gel. Healing on days 3 and 7 showed a significant difference in SAR lesion area in the gambier extract ointment group with papaya enzymes while the aloclair gel group showed no significance ($p < 0.05$). **Conclusion:** Gambier extract ointment with papaya enzymes was effective in accelerating the duration of healing and reducing the size of minor type of recurrent aphthous stomatitis (RAS). **Keywords:** gambier extract, papaya enzymes, healing, recurrent aphthous stomatitis

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stomatitis merupakan lesi yang menyebabkan rasa sakit pada mukosa mulut yang disebabkan oleh berbagai faktor penyebab. Stomatitis aftosa rekuren merupakan lesi yang paling sering terdapat pada rongga mulut, lesi ini mengakibatkan kerusakan pada bagian jaringan mukosa di rongga mulut dan dapat menimbulkan rasa sakit pada daerah yang terkena sehingga menyebabkan terjadinya gangguan fungsi rongga mulut seperti gangguan fungsi bicara, menelan, dan mengunyah.¹ Lesi ini disebabkan oleh beberapa faktor seperti infeksi dan penurunan sistem imun tubuh.² Lesi ini juga dapat disebabkan oleh stress, faktor genetik, kekurangan nutrisi, dan kebersihan mulut yang buruk.³

Stomatitis aftosa rekuren (SAR) merupakan lesi ulserasi pada rongga mulut yang sering ditemui, biasanya terjadi pada pipi bagian dalam, bibir, dan lidah, berbentuk oval atau bulat, tidak beraturan, ditutupi dengan warna putih keabuan yang dikelilingi batas jelas berwarna merah (halo eritema), biasanya ditandai dengan sensasi rasa terbakar atau kesemutan saat mulai terbentuk dan biasanya berlangsung 7 sampai 10 hari dan sembuh tanpa terjadi komplikasi.⁴ Lesi ini diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu minor, mayor, dan hepetiform, akan tetapi klasifikasi ini tidak dapat didefinisikan dengan jelas dikarenakan adanya berbagai variasi pada gambaran klinis. Kriteria yang dapat digunakan untuk membedakannya yaitu ukuran, jumlah, lokalisasi, dan durasi lesi.⁵

Pengobatan pada lesi ini disesuaikan dengan tingkat keparahannya, pada lesi ulserasi ringan biasanya digunakan orabaseTM sedangkan untuk lesi ulserasi yang parah biasanya diberikan steroid topikal seperti fluocinonide, betamethasone, atau clobetasol langsung pada daerah yang terkena lesi ulserasi untuk mengurangi rasa nyeri/sakit, mengurangi ukuran lesi, dan mempersingkat waktu penyembuhan.⁶ Lesi ulserasi rongga mulut juga dapat diobati dengan berbagai macam tumbuhan seperti gambir, pepaya, dan berbagai macam tumbuhan lainnya.

Gambir merupakan ekstrak air daun dan ranting tanaman gambir. Tanaman ini dapat ditemukan di daerah tropis yang bervariasi berdasarkan wilayah.⁷ Tanaman gambir banyak dipergunakan oleh masyarakat sebagai obat herbal untuk mengobati penyakit seperti luka, radang gusi, radang tenggorokan, batuk, ulserasi, dan berbagai penyakit lainnya.

Gambir memiliki kandungan katekin dan tanin yang paling sering dimanfaatkan. Katekin merupakan golongan flavonoid yang memiliki sifat antibakteri sedangkan kandungan tanin pada gambir memiliki sifat antifungi, antibakteri, dan antiseptik. Hasil dari berbagai penelitian juga melaporkan bahwa gambir dapat digunakan sebagai obat antiinflamasi, analgetik, antioksidan, antimikroba, dan antinematoda.⁸

Tanaman pepaya (*Carica papaya*) sangat mudah tumbuh dan mudah untuk didapatkan salah satunya di negara seperti Indonesia.⁹ Pepaya mengandung papain yang merupakan enzim proteolitik yang mampu memecah molekul organik yang terbuat dari asam amino. Struktur unik pada papain sangat bermanfaat sehingga

banyak digunakan dalam keperluan industri, pembuatan obat, dan sediaan farmasi.¹⁰

Hasil dari beberapa penelitian melaporkan enzim papain mampu mendegradasi komponen protein dan memecah dinding sel.³⁴ Hasil penelitian juga menjelaskan bahwa enzim papain dapat mencegah masuknya bakteri dan mencegah penguapan CO₂ sehingga dapat digunakan dalam meningkatkan kualitas dan daya simpan. Contohnya dalam proses penyimpanan bir dan penyimpanan telur.¹¹

Berdasarkan penjelasan diatas lesi ulserasi dapat menyebabkan gangguan fungsi pada rongga mulut. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti efek ekstrak gambir dengan enzim pepaya terhadap penyembuhan lesi stomatitis aftosa rekuren tipe minor.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek ekstrak gambir dengan enzim pepaya terhadap penyembuhan lesi stomatitis aftosa rekuren tipe minor?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak gambir dengan ezim pepaya terhadap penyembuhan lesi stomatitis aftosa rekuren tipe minor.

1.3.2 Tujuan Khusus

Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengecilan ukuran dan penyembuhan lesi stomatitis aftosa tipe rekuren minor setelah diberikan ekstrak gambir dengan enzim pepaya.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Memberikan pengetahuan dan informasi tentang manfaat dari ekstrak gambir dengan enzim pepaya terhadap penyembuhan lesi stomatitis aftosa rekuren tipe minor.
- b. Memberikan pengetahuan dan informasi bagi masyarakat tentang pengolahan dan penggunaan ekstrak gambir dengan enzim pepaya terhadap penyembuhan lesi stomatitis aftosa rekuren tipe minor.
- c. Memberikan pengetahuan dan informasi bagi dokter gigi sebagai edukasi dan pilihan pengobatan alternatif terhadap penyembuhan lesi stomatitis aftosa rekuren tipe minor.

Daftar Pustaka

1. Witadiana HS, Nur'aeny N, Wahyuni IS. Tingkat pengetahuan dan sumber informasi mengenai lesi ulserasi mulut pada siswa sekolah dasar. *Padjadjaran J Dent Res Student*. 2020; 4(1): 27–35.
2. Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. *Head Neck Pathol*. 2019; 13(1): 91–102.
3. Mittal, Shubham, Ujjwal N. A review: herbal remedies used for the treatment of mouth ulcer. *International Journal of Health and Clinical Research*. 2019; 2. 1: 17-23.
4. Bruch, Jean M, Nathaniel S, Treister. *Clinical Oral Medicine and Pathology*. Humana Press; 2010. p. 66-68.
5. Tilakaratna WM. *Oral medicine & pathology: a guide to diagnosis and management*. JP Medical Ltd; 2013. p. 332-14.
6. Glick M. *Burket's oral medicine*. 12th Ed. USA: People's; 2014. p. 73-7.
7. Anggraini T, Yoshino T, Itani T. Antioxidative activity and catechin content of four kinds of *Uncaria gambir* extracts from West Sumatra, Indonesia. *African J Biochem*. 2011; 5(1): 33-8.
8. Handayani F, Siswanto E, Pangesti LAT. Uji aktivitas ekstrak etanol gambir (*Uncaria gambir* [Roxb.]) terhadap penyembuhan luka bakar pada kulit punggung mencit putih jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2015; 2(1): 133-139.
9. Indrawati R, Luthfi M, Fatmala YAE. The differences of effectiveness of β -1, 3-glukanase *Vigna unguiculata* and papain *Carica papaya* enzymes in hydrolysis of denture plaque. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*. 2016; 49(2): 81-86.
10. Mamboya, Amriand FE. Papain a plant enzyme of biological importance: a review. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*. 2012; 49(2): 99-104.
11. Mastanjević K, Krstanović V, Lukinac J, Jukić M, Vulin Z, Mastanjević K. Beer—the importance of colloidal stability (non-biological haze). *Fermentation*. 2018; 4(4).
12. Field A, Longman L. *Tyldesley's Oral medicine*. 5th Ed. New York: Oxford University Press; 2003. p. 52-8.
13. Cohen S, Deverts D, Doyle W, Miller G, Frank E, Rabin B, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *PNAS*. 2012; 109(16): 5995-9.
14. Chiappelli F, Cajulis OS. Psychobiologic views on stress-related oral ulcers. *Quintessence Int*. 2004; 35: 223-7.
15. Maheswaran T, Yamunadevi A, Ilayaraja V, Dineshshankar J, Yoithapprabhunath TR, Ganapathy N. Correlation between the menstrual cycle and the onset of recurrent aphthous stomatitis. *J Indian Acad Dent Spec Res*. 2015; 2: 25-6.
16. Balan U, Gonsalves N, Jose M, Girish KL. Symptomatic changes of oral mucosa during normal hormonal turnover in healthy young menstruating women. *J Contemp Dent Pract*. 2012; 13(2): 178-81.
17. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *India; Elsavier*. 2000; p. 569-78.

18. Soetiarto F, Maria A, Utami S. Hubungan antara recurrent aphthae stomatitis dan kadar hormon reproduksi wanita. *Buku Penelitian Kesehatan*. 2009; 37(2): 79-86.
19. Srivastava G. *Essential of oral medicine*. India: Jaypee; 2008. p. 131-3.
20. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *Shafer's textbook of oral pathology*. 6th Ed India : Elsevier; 2009. p. 592-6.
21. Wardhana, Datau EA. Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. *J Intern Med*. 2010; 42(4): 236-40.
22. Slebioda Z, Szponar E, Kowaiska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspect of etiology. *Postepy Dermatologi Alergologi*. 2013; 30(2): 96-102.
23. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2017; 10. 3: 2.
24. Namrata M, Abilasha R. Recurrent aphthous stomatitis. *International Journal of Orofacial Biology*. 2017; 1(2): 43.
25. Aditya M, Ariyanti, Ria P. Manfaat Gambir (*Uncaria gambir Roxb*) sebagai Antioksidan. *Jurnal Majority*. 2016; 5(3): 129-133.
26. Lutfi C, Asih T, Irianti, Dwi R. Formulasi tablet hisap ekstrak gambir (*Uncaria gambir (Hunter) Roxb.*) dengan variasi bahan pengikat gom arab (*Gummi acaciae*). *Majalah Obat Tradisional*. 2010; 15(2): 75-79.
27. Hendri M. Pengaruh penambahan garam natrium dalam proses pengendapan limbah pengolahan gambir terhadap rendemen tanin. *Jurnal Litbang Industri*. 2013; 3(1): 59-65.
28. Lukas A, Ngudiwaluyo S, Adinegoro H. Inovasi Teknologi Pengolahan Gambir dan Kajian SNI 01-3391-2000. In: *Pertemuan dan Presentasi Ilmiah Standardisasi Badan Standardisasi Nasional*. 2019. p. 241-250.
29. Sabarni. Teknik pembuatan gambir (*Uncaria gambir Robx*) secara tradisional. *Elkawni Journal of Islamic Science and Technology*. 2015; 1(1): 112-105.
30. Abu S, Mohammed M. Abu N, Samy S. Developing an expert system for papaya plant disease diagnosis. *J Artif Intell*. 2019.
31. Jesús FL, Castañeda D, Hormigo D. New trends for a classical enzyme: Papain, a biotechnological success story in the food industry. *Trends in Food Science & Technology*. 2017; 68: 91-101.
32. Dai H, Liu Z, Huang H. Pineapple peel carboxymethyl cellulose/polyvinyl alcohol/mesoporous silica SBA-15 hydrogel composites for papain immobilization. *Carbohydrate Polymers*. 2017; 169: 504-514.
33. Fei X, Yuan W, Zhao Y, Wang H, Bai S, Huang Q. Papain ameliorates the MPAs formation-mediated activation of monocytes by inhibiting Cox-2 expression via regulating the MAPKs and PI3K/Akt signal pathway. *BioMed Research International*. 2018.
34. Supamri, Kusrianty N. Pengaruh penggunaan getah pepaya (*Carica papaya*) terhadap kualitas telur ayam ras. *Tolis Ilmiah: Jurnal Penelitian*. 2019; 1. 2.
35. Ami MS, Candra EA. Identifikasi tumbuhan dalam masakan tradisional urap-urap sebagai materi penyusunan buku referensi taksonomi tumbuhan. *Edubiotik: Jurnal Pendidikan, Biologi dan Terapan*. 2019; 4. 02: 83-92.
36. Devaki CS, Samreen F, Prakash, J. A review on composition, processed products and medicinal uses of papaya (*Carica Papaya L.*). *Int J Food*. 2015; 3(3): 99–117.

37. Pardede BE, Adhitiyawarman SA. Pemanfaatan enzim papain dari getah buah pepaya (*carica papaya l*) dalam pembuatan keju cottage menggunakan bakteri *lactobacillus bulgaricus*. Jurnal Kimia Khatulistiwa. 2013; 2. 3.
38. Permata DA, Ikhwan HA. Aktivitas proteolitik papain kasar getah buah pepaya dengan berbagai metode pengeringan. Jurnal Teknologi Pertanian Andalas. 2016. 20. 2: 58-64.
39. Sundari F, Amalia L, Ekawidyan KR. Minuman cincau hijau (*Premna oblongifolia Merr.*) dapat menurunkan tekanan darah pada wanita dewasa penderita hipertensi ringan dan sedang. Jurnal Gizi dan Pangan. 2014. 9. 3.
40. Susanti. Efektifitas ekstrak daun pandan wangi (*Pandanus amaryllifolius Roxb*) terhadap kumbang beras (*Sitophylus oryzae L.*). Agroland: Jurnal Ilmu-ilmu Pertanian. 2017. 24(3), 208-213.
41. Sari RK, Ernawati DS, Soebadi B. Recurrent aphthous stomatitis related to psychological stress, food allergy and gerd. ODONTO: Dental Journal. 2019. 6. 1: 45-51.
42. Widyastutik O, Permadi A. Faktor yang berhubungan dengan Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) pada Mahasiswa di Pontianak. Jurnal Kesmas (Kesehatan Masyarakat) Khatulistiwa, 2017. 4. 3: 218-225.
43. Sari NNG dkk. Perbandingan efektivitas ekstrak daun binahong (*anredera cordifolia (ten.) steenis*) 25% dan 50% dibandingkan obat triamcinolone acetone terhadap penyembuhan recurrent aphthous stomatitis (ras) minor. Interdental: Jurnal Kedokteran Gigi. 2020. 16. 2: 44-48.
44. Dewi SRP dkk. Evaluation of the effect of gambier (*uncaria gambir*) extract for treatment of recurrent aphthous stomatitis. Int. Res. J, Pharm. 2019; 11(1) : 27-31
45. Halim S dkk. Efektivitas gel ekstrak etanol daun senggani (*Melastoma candidum D. Don.*) terhadap diameter luka pasca pencabutan gigi pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Bioma: Jurnal Ilmiah Biologi. 2021. 10.1: 44-54.
46. Boras VV, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: Presentation and management. Australian Dent J. 2007; 52: (1): 10-15.
47. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. The Journal of Int Med Res. 2009; 37: 1528-42
48. Agusmawanti P. Efektivitas pemberian ekstrak jahe merah (*Zingiber Officinale*) terhadap jumlah sel fibroblas dalam proses penyembuhan ulkus pada mukosa mulut tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*). ODONTO: Dental Journal, 2016, 3.2: 98-104.
49. Sulistiani A, Hernawati S. Prevalensi dan Distribusi Penderita Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) di Klinik Penyakit Mulut RSGM FKG Universitas Jember pada Tahun 2014 (Prevalence and Distribution of Patients Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) in Oral Medicine Departement of Dental. Pustaka Kesehatan, 2017. 5(1), 169-176.