

**PENGARUH EKSTRAK IKAN GABUS (*Channa striata*)
TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA
REKUREN**

SKRIPSI



Oleh:
LEO SAPUTRA
04111004050

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWLJAYA**

2017

614.116
leo
P
2017

50099475

**PENGARUH EKSTRAK IKAN GABUS (*Channa striata*)
TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA
REKUREN**

SKRIPSI



Oleh:

LEO SAPUTRA

04111004050

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2017**

G.Y. 146
leo
p
2017

**PENGARUH EKSTRAK IKAN GABUS (*Channa striata*)
TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA
REKUREN**

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

**Oleh:
LEO SAPUTRA
04111004050**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2017**

HALAMAN PERSETUJUAN

DOSEN PEMBIMBING

SKRIPSI YANG BERJUDUL

**PENGARUH EKSTRAK IKAN GABUS (*Channa striata*)
TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA
REKUREN**

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

Palembang, 17 Maret 2017

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II



drg. Shanty Chairani, M.Si

NIP.198010022005012001



drg. Tyas Hestiningih

NIP.198812022015042002

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

PENGARUH EKSTRAK IKAN GABUS (*Channa striata*) TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA REKUREN

Disusun oleh:
LEO SAPUTRA
04111004050

Skrripsi ini telah diuji dan dipertahankan didepan Tim Penguji
Program Studi Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya
Tanggal 6 Maret 2017

Yang terdiri dari :

Ketua

drg. Shanty Chairani, M.Si
NIP.198010022005012001

Anggota

drg. Tyas Hestningsih
NIP.198812022015042002

Anggota

drg. Siti Rusdiana Puspa Dewi, M.Kes
NIP.198012022006042002

Anggota

drg. Valentino Haksallwo, M.Kes., Sp.BM
NIP.3100122012



Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

drg. Sri Widyandingsih Rais, M.Kes., Sp.Prof
NIP.19691102000122001



HALAMAN PERSEMBAHAN

“Sebab itu jangan lah kamu khawatir akan hari besok, karena hari besok mempunyai kesusahannya sendiri. Kesusahan sehari cukuplah untuk sehari.”

Matius 6:34

Untuk :

*Papa dan Mama tercinta yang selalu memberikan kasih sayang,
Ce Lena tersayang yang selalu mendukung dan memberikan semangat,*

Keluarga Besarku,

Almamater PSKG FK UNSRI

“Matamu adalah pelita tubuhmu. Jika matamu baik, teranglah seluruh tubuhmu, tetapi jika matamu jahat, gelaplah tubuhmu. Karena itu perhatikanlah supaya terang yang ada padamu jangan menjadi kegelapan. Jika seluruh tubuhmu terang dan tidak ada bagian yang gelap, maka seluruhnya akan terang, sama seperti apabila pelita menerangi engkau dengan cahayanya”

Lukas 11:34-36

*“Berusahalah menjadi pribadi yang baik, jujur, mengasihi semua orang, dan selalu waspada”
(Leo Saputra)*

KATA PENGANTAR

Puji syukur dan kemuliaan kepada Allah Yang Maha Kuasa atas limpahan rahmat, berkah, dan Karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Terpujilah nama Yesus Kristus, Bunda Maria, Santo Yoseph, dan Para Rasul sekarang dan selama-lamanya

Penulisan skripsi yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) terhadap Penyembuhan Stomatitis Aftosa Rekuren” 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, pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:


1. drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes., Sp.Pros selaku Ketua Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.
2. drg. Shanty Chairani, M.Si dan drg. Tyas Hestningsih selaku dosen pembimbing saya atas bimbingan, pengajaran, dan dukungan yang diberikan dengan sepenuh hati, kesabaran dan ketelatenan dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. drg. Siti Rusdiana Puspa Dewi, M.Kes dan drg. Valentino Haksajiwo, M.Kes., Sp.BM selaku dosen penguji atas saran dan tambahan ilmu yang bermanfaat dalam penyusunan skripsi ini.
4. Staf dosen pengajar di Program Studi Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya yang telah memberikan banyak ilmu dan kecakapan selama proses pendidikan.
5. Staf pegawai Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya yang telah memberikan bantuan dalam mengurus berkas-berkas, membantu proses penelitian, menyediakan sarana pendukung yang dibutuhkan selama proses pendidikan dan penyelesaian skripsi.

6. Kedua orangtua saya, Bapak Filipus Eddy Saputra dan Ibu Cicilia Lai Siau Ling, juga kakak perempuan saya Maria Magdalena, S.E yang telah memberikan doa dan motivasi yang tulus setiap hari.
7. Kakak-kakak, teman-teman, dan adik-adik di Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya angkatan 2010-2013 yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam proses penelitian saya, baik menjadi sampel maupun bantuan dalam jalannya penelitian.
8. Sahabat karib saya, Adiguna, Tenten, Iik, dan Ko Ben yang selalu menyemangati dan menghibur saya selama proses penyusunan skripsi.
9. Sahabat seperjuangan di KG (Alfa, Yosefa, Marput, Fitra, Amel, Erinda, Rizka, Fadlun, Widi, Kak Adi, Kak Echa, Kak Sherly), teman-teman satu bidang skripsi *Oral Biology* (Tiara, Aisyah, Ummul, Sischa, Cindy, Yurika, Dea, Kika, Alvi, Bintang, Afif, Nabil, Malmal, Kak Suci, Kak Aisyah, Kak Wahyu), teman-teman KKN (Diana, Anis, Seftria, Miftah, Winda, Rozalia), teman-teman satu ikatan (KG Unsri 2011, DPM PSKG), dan lingkungan gereja (Romo Frido, Suster Felicia, Suster Hen, Suster Ambrosia, Koor Cantemus, Misdinar Kapel Santo Immanuel) atas semangat dan doa yang dikirimkan selama ini.
10. Semua pihak yang telah ikut membantu baik secara langsung maupun tak langsung yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Semoga Allah membalas segala kebaikan dan bantuan yang telah diberikan selama ini. Akhirnya kritik dan saran sangat diharapkan untuk perbaikan skripsi ini di masa yang akan datang.

Palembang, 17 Maret 2017

Penulis,



Leo Saputra

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN DOSEN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
BAB 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. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Stomatitis Aftosa Rekuren	5

2.1.1 Etiologi	5
2.1.2 Patogenesis	11
2.1.3 Gambaran Klinis	12
2.1.4 Perawatan	16
2.2 Ikan Gabus	17
2.2.1 Taksonomi	18
2.2.2 Karakteristik Umum	18
2.2.3 Kandungan dan Manfaat	19
2.2.4 Manfaat dalam Bidang Kesehatan	23
2.3 Kerangka Teori	26
2.4 Hipotesis	26
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1 Jenis Penelitian	27
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	27
3.2.1 Tempat Penelitian	27
3.2.2 Waktu Penelitian	27
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	27
3.3.1 Populasi Penelitian	27
3.3.2 Teknik Pengambilan Sampel Penelitian	28
3.3.3 Sampel Penelitian	29
3.4 Variabel Penelitian	30
3.4.1 Variabel Bebas	30

3.4.2 Variabel Terikat	30
3.4.3 Variabel Tidak Terkendali	30
3.5 Kerangka Konsep	30
3.6 Definisi Operasional	30
3.7. Alat dan Bahan Penelitian	31
3.7.1 Alat Penelitian	31
3.7.2 Bahan Penelitian	32
3.8 Prosedur Penelitian	32
3.8.1 <i>Ethical Cleareance</i>	32
3.8.2 Pembuatan Ekstrak Ikan Gabus	33
3.8.3 Persiapan Subjek	33
3.8.4 Pengambilan Data	35
3.9 Analisis Data.....	36
3.10 Alur Penelitian	37
BAB 4. Hasil dan Pembahasan	
4.1 Hasil	38
4.2 Pembahasan	40
BAB 5. Kesimpulan dan Saran	
5.1 Kesimpulan	44
5.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Stomatitis aftosa rekuren minor	13
Gambar 2.2. Stomatitis aftosa rekuren mayor	14
Gambar 2.3. Stomatitis aftosa rekuren herpetiformis	15
Gambar 2.4. Ikan gabus	19
Gambar 3.1. Penampilan <i>Visual Analog scale</i> (VAS) secara vertikal	36

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Perbandingan SAR minor, mayor, dan herpetiformis.....	15
Tabel 2.2. Kandungan kadar asam amino dalam 100 gram ikan gabus.....	20
Tabel 2.3. Kandungan asam lemak ekstrak akuades ikan gabus (w:v=1:1).....	21
Tabel 2.4. Kandungan mineral dalam 100 mL ekstrak ikan gabus.....	22
Tabel 4.1. Perbandingan durasi penyembuhan SAR dan skor VAS antara kelompok ekstrak ikan gabus dan kelompok akuades	39
Tabel 4.2. Perbandingan skor VAS baseline, hari ketiga, dan hari ketujuh pada kelompok ekstrak ikan gabus dan kelompok akuades	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Prosedur <i>Matchng</i> Subjek.....	50
Lampiran 2. Data Hasil Penelitian	54
Lampiran 3. Hasil Uji Statistik.....	56
Lampiran 4. Gambar Alat dan Bahan Penelitian	62
Lampiran 5. Gambar Prosedur Pembuatan Ekstrak Ikan Gabus.....	63
Lampiran 6. Gambar Prosedur Penelitian	64
Lampiran 7. Proses Penyembuhan SAR	65
Lampiran 8. Lembar Persetujuan Setelah Penjelasan	66
Lampiran 9. Lembar Isian	72
Lampiran 10. Sertifikat Persetujuan Etik	78
Lampiran 11. Surat Izin Penelitian	79
Lampiran 12. Surat Keterangan Selesai Penelitian	81
Lampiran 13. Lembar Bimbingan	83

PENGARUH EKSTRAK IKAN GABUS (*Channa striata*) TERHADAP PENYEMBUHAN STOMATITIS AFTOSA REKUREN

Leo Saputra
Program Studi Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Abstrak

Stomatitis aftosa rekuren (SAR) merupakan salah satu penyakit mukosa mulut yang sering ditemui. SAR dapat mengganggu dan menurunkan kualitas hidup sehingga diperlukan perawatan yang adekuat sehingga dapat mempercepat penyembuhan dan mengurangi rasa nyeri. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak ikan gabus terhadap durasi penyembuhan dan pengurangan rasa nyeri dari SAR. Penelitian eksperimental dengan rancangan *pretest-posttest with control group* melibatkan 38 mahasiswi PSKG FK UNSRI dengan SAR minor yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan yang diberi ekstrak ikan gabus dan kelompok kontrol yang diberi akuades. Subjek tiap kelompok diinstruksikan untuk mengaplikasikan ekstrak ikan gabus atau akuades sebanyak 3 kali sehari selama 7 hari. Durasi penyembuhan SAR diamati sampai sembuh dan rasa nyeri SAR diukur menggunakan *visual analog scale* (VAS) pada baseline, hari ketiga, dan hari ketujuh. Hasil menunjukkan bahwa durasi penyembuhan SAR pada kelompok ekstrak ikan gabus lebih cepat secara signifikan dari kelompok akuades ($P < 0.05$). Skor VAS hari ketiga dan hari ketujuh pada kelompok ekstrak ikan gabus memiliki pengurangan rasa nyeri yang signifikan dari kelompok akuades ($P < 0.05$). Terdapat perbedaan yang signifikan dari perbandingan skor VAS baseline, hari ketiga, dan hari ketujuh pada kedua kelompok ($P < 0.05$). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa penggunaan ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) dapat mempercepat durasi penyembuhan SAR dan dapat mengurangi rasa nyeri dari SAR.

Kata Kunci : stomatitis aftosa rekuren, durasi penyembuhan, rasa nyeri, ekstrak ikan gabus.

THE EFFECT OF SNAKEHEAD FISH (*Channa striata*) EXTRACT ON HEALING OF RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Leo Saputra
Dentistry Study Program
Medical Faculty of Sriwijaya University

Abstract

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is one of the most common oral mucosal diseases. RAS could make patients feel discomfort and it would reduce the quality of life, therefore it need an adequate treatment to accelerate healing and reduce pain. The purpose of this study was to evaluate the effect of snakehead fish extract on healing duration and pain reduction of RAS. This experimental study was using pretest-posttest with control group consisted of 38 female students of Dentistry Study Program Medical Faculty of Sriwijaya University with minor RAS. Subjects were divided into two groups : snakehead fish extract group and aquadest group as control. The subject of each groups were instructed to apply snakehead fish extract or aquadest three times a day for seven days. Healing duration of RAS was observed until recover and pain was measured by using visual analog scale (VAS) at days 0, 3, and 7. The results showed that healing duration of RAS was significantly faster in snakehead fish extract group compared to aquadest group ($P < 0.05$). VAS scores at days 3 and 7 in snakehead fish extract group were significantly lower than aquadest group ($P < 0.05$). There were significant differences of VAS scores at days 0, 3 and 7 in both groups ($P < 0.05$). It can be concluded that snakehead fish extract improve healing potential and pain reduction of RAS

Key Words : *recurrent aphthous stomatitis, duration of healing, pain, snakehead fish extract.*

BAB 1

PENDAHULUAN



1.1 Latar Belakang

Stomatitis aftosa rekuren (SAR) yang sering juga disebut sebagai sariawan merupakan salah satu penyakit mukosa mulut yang paling umum ditemui.¹ Prevalensi SAR di Indonesia sampai saat ini belum diketahui, tetapi prevalensi secara global menunjukkan 20% populasi dunia pernah mengalaminya.² SAR dapat terjadi pada semua orang, namun perempuan dan dewasa muda sedikit lebih rentan terkena SAR.³ SAR juga banyak ditemui pada kelompok mahasiswa, seperti yang dilaporkan Jurge dkk.⁴ bahwa lebih dari separuh mahasiswa kedokteran gigi di Amerika mengalami SAR. Beberapa faktor penyebab SAR antaranya adalah trauma lokal, menstruasi, defisiensi nutrisi, penurunan daya tahan tubuh, dan paparan antigen.³

SAR cenderung sering terjadi pada permukaan mukosa bukal, mukosa labial, ventral lidah, dasar mulut, palatum lunak, dan mukosa faringeal.^{5,6} SAR umumnya memiliki gambaran klinis yaitu ulser berbentuk bulat, oval atau tidak beraturan, berjumlah satu atau lebih, dan tepi dibatasi oleh halo eritematosa dan dasar berwarna kuning atau abu-abu.⁴ Karakteristik utama SAR adalah ulser yang sering rekuren atau berkambuh. Berdasarkan gambaran klinis, SAR dibagi menjadi aftosa minor, aftosa mayor, dan aftosa herpetiformis.⁷ Aftosa minor memiliki prevalensi 80-87% dari total kejadian SAR, sedangkan aftosa mayor sebesar 10-15%, dan aftosa herpetiformis sebesar 5-10%.⁸

Gejala prodromal SAR ditandai dengan rasa terbakar yang terlokalisasi sebelum terjadi pembentukan ulser selama 24-48 jam.⁹ SAR yang kronis sangat menyakitkan dan tidak nyaman untuk berbicara, makan atau minum. Rasa nyeri akan mereda setelah tiga atau empat hari pada saat terjadi re-epitelisasi.⁷ Ulser akan menghilang dalam 10 sampai 14 hari.⁴

Terapi perawatan SAR saat ini belum definitif dan seragam.¹⁰ Terapi yang sering diberikan adalah secara topikal seperti gel anestesi dan obat kumur, namun pada kondisi SAR yang parah terapi sistemik menjadi pilihan utama, contohnya agen imunomodulator dan antibiotik.¹¹ Bahan kimia sintesis yang terdapat pada obat topikal dan sistemik dapat menyebabkan berbagai efek samping yang menjadi alasan utama pengembangan dan penggunaan obat tradisional berbahan alami. Beberapa penelitian uji klinis yang menggunakan bahan alami herbal terhadap perawatan SAR antara lain *zataria*, *chamomile*, *myrtle*, *licorice*, dan *gum Arabic tree*.^{12,13} Sampai saat ini masih sedikit yang menggunakan bahan hewani dalam perawatan SAR. Bahan hewani secara umum memiliki protein, asam amino, asam lemak, vitamin, dan mineral yang berguna dalam proses penyembuhan. Salah satu contoh bahan hewani yang dapat digunakan sebagai alternatif penyembuhan adalah ikan gabus (*Channa striata*).

Ikan gabus tersebar di penjuru dunia terutama Indonesia, Malaysia, Brunei dan negara Asia Tenggara lainnya. Ikan gabus mudah untuk didapat sehingga sering dikonsumsi. Masyarakat percaya bahwa mengonsumsi ikan gabus dapat menyembuhkan, mengurangi rasa nyeri, dan peradangan.¹⁴ Ikan gabus memiliki

komposisi umum kandungan albumin yang tinggi, berbagai macam asam amino, asam lemak, dan mineral.¹⁵ Asam amino yang terdapat pada ikan gabus seperti asam aspartat, arginin, leusin, asam glutamat, dan metionin memiliki peranan penting dalam proses penyembuhan. Asam lemak pada ikan gabus seperti asam stearat, asam oleat, asam eikosapentanoat (EPA), dan asam dokosaheksanoat (DHA) berperan dalam menekan proses inflamasi, asam arakidonat (AA) dan asam palmitat berperan dalam menekan rasa nyeri. Mineral yang terkandung dalam ikan gabus seperti zat besi, zat seng, dan tembaga memiliki peranan dalam regulasi oksigen, tempat perlekatan protein, dan sintesis asam nukleat.^{15,16}

Manfaat dari kandungan ikan gabus telah diteliti oleh beberapa peneliti. Penelitian oleh Abedi, dkk.¹⁷ melaporkan krim oles ekstrak ikan gabus dapat mengurangi aktivitas neutrofil dan edema pada telinga tikus yang diinduksi stimulus radang. Khan, dkk.¹⁸ juga membuktikan bahwa ekstrak air ikan gabus yang diberikan secara oral memiliki efek antiulser pada tikus wistar albino jantan yang diinduksi dengan aspirin. Hasil penelitian dari Zakaria, dkk.¹⁹ menunjukkan ekstrak air supernatan ikan gabus yang diberikan melalui subkutan memiliki aktivitas antinosisseptif pada tikus jantan yang diinduksi dengan asam asetat. Pada penelitian klinis oleh Wahab, dkk.²⁰ pada pasien pasca operasi caesar yang mengonsumsi 500 mg ekstrak ikan gabus selama 6 minggu menunjukkan bahwa tampilan luka pasca operasi caesar yang lebih baik dan tidak menimbulkan efek samping.

SAR dapat mengganggu dan menurunkan kualitas hidup sehingga diperlukan perawatan memadai yang dapat mempercepat penyembuhan dan mengurangi rasa

nyeri. Ikan gabus secara *in vivo* dan uji klinis memiliki pengaruh terhadap penyembuhan luka dan pengurangan rasa nyeri, namun belum ada uji klinis yang dilakukan pada SAR.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak ikan gabus berpengaruh terhadap penyembuhan SAR?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak ikan gabus terhadap penyembuhan SAR.

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak ikan gabus terhadap durasi penyembuhan SAR.
- b. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak ikan gabus terhadap pengurangan rasa nyeri dari SAR.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Sebagai dasar pengetahuan mengenai pengaruh ekstrak ikan gabus terhadap penyembuhan SAR
- b. Sebagai pertimbangan klinis bagi lembaga dan instansi terkait obat-obatan dan bahan pangan dalam pengembangan ikan gabus sebagai bahan baku obat.
- c. Menambah pengetahuan masyarakat luas mengenai manfaat ikan gabus untuk penyembuhan SAR.



DAFTAR PUSTAKA

1. Wray D. Oral manifestation of food allergy and intolerance. 2nd Ed. London : Saunders. 2002. p.561-70.
2. Vadivelu N, Vadivelu A, Kaye AD. Orofacial pain, a clinician's guide. Switzerland : Springer. 2014. p. 105.
3. Langlais RP, Miller CS, Nield-Gehrig JS. Color atlas of common lesion disease. 4th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 2012. p. 172.
4. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis. 2006; 12: 1–21.
5. Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Immonen RH. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004; 33: 221–34.
6. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008; 46: 198–206.
7. Srivastava G. Essential of oral medicine. India : Jaypee. 2008. p.131-3
8. Hamdy AAEM, Ibrahim MAE. Management of aphthous ulceration with topical quecertin : a randomized clinical trial. J Contemp Dent Pract. 2010; 11(4): 1-8.
9. Glick M. Burket's oral medicine. 12th Ed. USA : People's. 2014. p. 73-7
10. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. J Oral Maxillofac Pathol. 2011; 15(3): 252-6
11. Jiang XW, Hsu W, Mian FI. A new therapeutic candidate for oral aphthous ulcer: allicin. Medical Hypotheses. 2008; 71: 897-9.
12. Jafari S, Amanlou M, Mojabi KB, Farsam H. Comparative study of *Zataria multiflora* and *Anthemis nobelis* extracts with *Myrthus communis* preparation in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. DARU. 2003; 11(1): 1-5.
13. Galal M, Nasry SA, Mostafa DM, Ammar NM. Therapeutic efficiacy of herbal formulation for recurrent aphthous ulcer. Correlation with salivary epidermal growth factor. Life Sci J. 2012; 9(2); 2398-406.
14. Dahlan-Daud CK, Jais AMM, Ahmad Z, Akim AMD, Adam A. Amino and fatty acid composition in haruan traditional extract (HTE). Boletin latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas. 2010; 9(5): 414-29.
15. Mustafa A, Sujuti H, Permatasari N, Widodo MA. Determination of nutrient content and amino acid composition of pasuruan *Channa striata* extract. IJSTE. 2013; 2(4): 1-11.
16. Shai A, Maibach HI. Wound healing and ulcer of the skin. Diagnosis and therapy - the practical approach. Germany : Springer. 2005. p. 225.
17. Abedi S, Far FA, Hussain MK, Ahmad Z, Jais AMM. Effects of haruan (*Channa striata*) based cream on acute inflammation in croton oil induced mice ear edema model. Res J Bio Sci. 2012; 7(4): 181-7.

18. Khan MSA, Reddy AG, Shivakumar P, Jais AMM, Madhuri D. Gastroprotective effect of freeze dried stripped snakehead fish (*Channa striata* Bloch.) aqueous extract against aspirin induced ulcerogenesis in pylorus ligated rats. *ISRN Pharmacol.* 2014; 1-8
19. Zakaria ZA, Sulaiman MR, Somchit MN, Jais AMM, Ali DI. The effects of l-arginine, d-arginine, l-name and methylene blue on *Channa striatus*-induced peripheral antinociception in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2005; 8(2): 199-206.
20. Wahab SZA, Omar J, Kadir AA, Yunus R, Hassan II, Baie S, et al. The effect of *Channa striatus* (haruan) extract on pain and wound healing of post-lower segment caesarean section women. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015; 1-6
21. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. Shafer's textbook of oral pathology. 6th Ed India : Elsevier. 2009. p.592, 662-6
22. Swain N, Pathak J, Poonja LS, Penkar Y. Etiological factors of recurrent aphthous stomatitis. *J Contemp Dent.* 2012; 2(3): 96-100.
23. Pekiner FN, Aytugar E, Demirel GY, Borahan MO. Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behcet's disease and recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41(1):73-9.
24. Boras VV, Lukac J, Brailo V, Picek P, Kordic D, Zilic IA. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35(4):241-3.
25. Guimaraes AL, Correia-Silvia JF, de Sa AR, Victoria JM, Diniz MG, Costa FO, et al. Investigation of functional gene polymorphism IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Biol.* 2007; 52: 268-72
26. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. IL-1 β and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immune.* 2002; 3: 302-5
27. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014; 58(2): 281-97
28. Gallo CDB, Mimura MAM, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics.* 2009; 64(7): 645-8
29. Chiappelli F, Cajulis OS. Psychobiologic views on stress-related oral ulcers. *Quintessence Int.* 2004; 35: 223-7
30. Nadendla LK, Meduri V, Paramkusam G, Pachava KR. Relationship of salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *Indian J Endocr Metab.* 2015; 19(1): 56-9
31. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B₁₂ in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JABFM.* 2009; 22(1): 9-16

32. Orbak R, Cicek Y, Tezel A, Dogru Y. Effect of zinc treatment in patients recurrent aphthous stomatitis. *Dent Mat J*. 2003; 22(1): 21-9
33. Medeiros DM, Wildman RE. *Advanced human nutrition*. 3th Ed. USA : Jones and Bartlett. 2015. p. 330-9
34. 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
35. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. *Recurrent aphthous stomatitis*. India : Elsevier. 2000. p. 569-78
36. Soetiarto F, Maria A, Utami S. The relationship between recurrent aphthous stomatitis and reproductive hormones levels. *Health Res Bul*. 2009. 37(2): 79-86
37. Shim YJ, Choi JH, Ahn HJ, Kwon JS. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Dis*. 2012; 18(7): 655-60.
38. Cawson RA, Odell EW. *Cawson's essential of pathology and oral medicine*. 7th Ed. Spain : Elsevier. 2002. p.192-5
39. Boras VV, Savage NW. *Recurrent aphthous ulceration disease : presentation and management*. *Aud Dent J*
40. Warrell DA, Cox TM, Firth JD. *Oxford textbook of medicine*. 4th Ed. Vol.1. New York : Oxford University Press. 2003. p. 533-5
41. James J, Burks W. *Food allergies. Patterson's allergic diseases*. 7th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p.315-32
42. Fujisawa K, Miyamoto Y, Nagayama M. Basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor reverse impaired ulcer healing of the rabbit oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2003; 32: 358-66
43. Srinivas-Rao P. *Recurrent aphthous stomatitis: a review*. *J Orofac Sci*. 2010; 2(3): 60-5
44. Barrons RW. *Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers*. *Am J Health-Syst Pharm*. 2001; 58: 41-53
45. Mustafa A, Widodo MA, Kristianto Y. Albumin and zinc content of snakehead fish (*Channa striata*) extract and its role in health. *IJSTE*. 2012; 1(2): 1-8
46. Courtney WR, Williams JD. *Snakeheads (pisces; Channidae): a biological synopsis and risk assessment*. Florida: US Geological Survey Circular. 2004. p. 4-5
47. Shafri MAM, Jais AMM. *Therapeutic potential of the haruan (Channa striatus): from food to medical uses*. *Mal J Nutr*. 2012; 18(1): 125-36.
48. Sulistiyati, TD. *The influence of temperature and heating time with vacuum extraction into Ophiocephalus striatus crude albumin*. *J Protein*. 2010; 15(2): 166-75

49. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acid EPA and DHA : health benefits throughout life. *Adv Nutr.* 2012; 3: 1-7
50. Molnar JA. Nutrition and wound healing. USA : CRC Press. 2007. p.183-6
51. Pravina P, Sayaji D, Avinash M. Calcium and its role in human body. *IJRPBS.* 2013; 4(2): 659-68
52. Jais AMM, Zakaria ZA, Luo A, Song YX. Antifungal activity of *Channa striatus* (Haruan) crude extract. *Intl J Trop Med.* 2008; 3(3): 43-8
53. Wei OY, Xavier R, Marimuthu K. Screening of antibacterial activity of mucus extract of snakehead fish, *Channa striatus* (Bloch). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010; 14(8): 675-81
54. Dhanaraj M, Haniffa MA, Singh SVA, Ramakrishnan CM, Manikandaraja D, Milton MJ. Antibacterial activity of skin and mucus of five different freshwater fish species viz. *C. striatus*, *C. micropeltes*, *C. marulius*, *C. punctatus* and *C. gachua*. *Mal J Sci.* 2009; 28(3): 257-62
55. Baie SH, Sheikh KA. The wound healing properties of *Channa striatus* cetrimide cream tensile strength measurement. *J Ethnopharmacol.* 2000; 71: 93-100
56. Baie SH, Sheikh KA. The wound healing properties of *Channa striatus* cetrimide cream wound contraction and glycosaminoglycan measurement. *J Ethnopharmacol.* 2000; 73: 15-30
57. Somcit MN, Solihah MH, Israf DA, Zuraini A, Arifah AK, Jais AMM. Effects of three local malaysian *Channa sp.* fish on chronic inflammation. *J Orient Pharm Exp Med.* 2004; 5(1): 91-4
58. Zakaria ZA, Kumar GH, Jais AMM, Sulaiman MR, Somchit MN. Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic properties of *Channa striatus* fillet aqueous and lipid-based extracts in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008; 30(5): 355-62
59. Al-Saffar FJ, Ganabadi S, Fakuraz S. Response of *Channa striatus* extract against monosodium iodoacetate induced osteoarthritis in rats. *J Anim Vet Adv.* 2011; 10(4): 460-9
60. Radzak AH, Akim AM, Sazali SS, Baharum Z, Jalil AA, Sumasundram TS, et al. Total phenolic content, antioxidant, cytotoxicity and hepatoprotective activities of aqueous extract of *Channa striatus* (haruan). *IOSR-JHNS.* 2014; 3(6): 52-9
61. Karmakar S, Dasgupta SC, Gomes A. Pharmacological and haematological study of shol fish (*Channa striatus*) skin extract on experimental animals. *Indian J Exp Biol.* 2002; 40(1): 115-8
62. Saleem AM, Hidayat MT, Jais AMM, Fakurazi S, Moklas MAM, Sulaiman MR, et al. Antidepressant-like effect of aqueous extract of *Channa striatus* fillet in mice models of depression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 15(7): 795-802
63. Shafri MAM, Jais AMM, Kyu MK. Neuroregenerative properties of haruan (*Channa striatus spp.*) traditional extract. *Jurnal Intelek.* 2011; 6 (1): 77-83

64. Zakaria ZA, Sulaiman MR, Somchit MN, Jais AMM, Israf DA. The role of peripheral L-Arginine/Nitric Oxide/Cyclic GMP pathway in haruan (*Channa striatus*) induced antinociception. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2005; 8(2): 199-206
65. Zakaria ZA, Sulaiman MR, Jais AMM, Somchit MN. Effect of various antagonists on the *Channa striatus* fillet extract antinociception in mice. *Can J Physiol Pharmacol.* 2005; 83(7): 635-42
66. Notoatmodjo S. *Metodologi penelitian kesehatan.* Jakarta: Rineka Cipta. 2012. hal. 124-5.
67. Meng WX, Dong Y, Liu J, Wang Z, Zhong XB, Chen RY, et al. A clinical evaluation of amlexanox oral adhesive pellicles in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and comparison with amlexanox oral tablets: a randomized, placebo controlled, blinded, multicenter clinical trial. *Trials.* 2009; 10(30): 1-7
68. Sura GM, Carabelly AN, Apriasari ML. Aplikasi ekstrak haruan (*Channa striata*) 100% pada luka punggung mencit (*Mus musculus*) terhadap jumlah neutrophil dan makrofag. *Jurnal PDGI.* 2013; 62(2): 41-4.
69. Nugroho M. Isolasi albumin dan karakteristik berat molekul hasil ekstraksi secara pengukusan ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*). *Jurnal Teknologi Pangan.* 2012; 4(1): 1-18.
70. Souza TOF, Bussadori SK, Tanji EY, Martins MAT, Fernandes KPS, Ferrari RAM, et al. Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. *Photomedicine and Laser Surg.* 2010; 28(2): 85-8.
71. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plas Recon surg.* 2006; 117(7): 42-58.
72. Huang SM, Bisogno T, Petros TJ, Chang SY, Zavitsanos PA, Zipkin RE, et al. Identification of a new class of molecules, the arachidonyl amino acids, and characterization of one member that inhibits pain. *J Biol Chem.* 2001; 276(46): 42639-4
73. Griffin G, Tao Q, Abood ME. Cloning and pharmacological characterization of rat sb_2 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 292(3): 886-94