

## Pemanfaatan obat herbal topikal pada *recurrent aphthous stomatitis* dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya (*Utilization of topical herbal medicine on recurrent aphthous stomatitis: their benefits and security considerations*)

**Anggun Mauliana Putri**

Departemen Oral Medicine

FKG Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

e-mail: [anggun\\_ganbatte@yahoo.co.id](mailto:anggun_ganbatte@yahoo.co.id)

### ABSTRAK

Sejak berabad-abad yang lalu, obat herbal telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat berbagai macam penyakit namun barulah beberapa dekade terakhir ini mulai ditelusuri pemanfaatannya secara ilmiah untuk pengobatan. Penggunaan obat herbal di kalangan masyarakat sebagai pengobatan alternatif semakin meningkat. Hal tersebut ditunjukkan oleh data dari *World Health Organization* yang menyatakan bahwa sekitar 80% penduduk dunia menggunakan obat yang berasal dari tanaman. Obat herbal alami sebagai terapi alternatif untuk *recurrent aphthous stomatitis* telah banyak digunakan di banyak negara termasuk Indonesia yang sangat kaya tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat, bahkan telah dianggap sebagai warisan leluhur. Pemanfaatan aneka ragam hayati yang mengandung zat alami berkhasiat mengobati stomatitis sehingga penderita RAS tidak perlu menjalani berbagai macam pengobatan medis yang rumit dan mahal dengan risiko timbulnya efek samping. Obat herbal secara umum lebih banyak digunakan oleh masyarakat selain karena lebih murah juga dinilai lebih aman daripada obat modern. Artikel ini membahas tentang khasiat dan keamanan pengobatan alternatif berupa obat herbal dalam penanganan RAS.

**Kata Kunci:** *recurrent aphthous stomatitis*, keamanan obat herbal, terapi alternatif

### ABSTRACT

*Since centuries ago, herbal medicine has been used as a cure for various diseases, but then only the last few decades their scientific utilization for treatment was explored. The use of herbal medicine as an alternative treatment is increasing. This is shown by data from the World Health Organization (WHO) which stated that approximately 80% of the world population uses drugs derived from plants. Natural herbal medicine as an alternative therapy for recurrent aphthous stomatitis has been widely used in many countries, including Indonesia which is very rich of wide variety of plants that can be used as medicine, even considered as heritage. Use of biodiversity that contains natural and beneficial curing substances can treat stomatitis so RAS patients do not need to undergo various kinds of complicated and expensive medical treatment is with the risk of side effects. Herbal medicines are generally used by people because it is cheaper also, and more secure than modern medicine. This article discusses the efficacy and safety of alternative treatments such as herbal medicine in the treatment of recurrent aphthous stomatitis.*

**Key words:** *recurrent aphthous stomatitis*, the safety of herbal medicine, alternative therapy

### PENDAHULUAN

*Recurrent aphthous stomatitis* (RAS) atau *recurrent aphthous ulcer* (RAU) adalah salah satu penyakit mulut yang paling umum, dengan estimasi prevalensi sebesar 25%. Hal ini terjadi di seluruh dunia, tetapi paling umum di negara maju. Banyak hal yang mungkin terlibat dalam perkembangannya, seperti predisposisi genetik, kelainan imunologi, infeksi mikroba, stres psikologis, kondisi hormon, dan defisiensi nutrisi. RAS merupakan ulser oval rekuren pada mukosa mulut tanpa adanya tanda-tanda penyakit lain dan salah satu kondisi ulseratif mukosa mulut yang paling menyakitkan terutama sewaktu makan, menelan, dan berbicara. Lesi ini

relatif ringan karena tidak bersifat membahayakan jiwa dan tidak menular. Akan tetapi, penderita RAS dengan frekuensi yang sangat tinggi akan merasa sangat terganggu, bahkan menghambat kemampuan untuk menelan makanan sehingga penderita tersebut rentan terhadap kekurangan gizi. Pengobatan bagi penderita RAS bersifat simptomatis yang bertujuan mengurangi inflamasi, mempercepat penyembuhan, dan mengurangi frekuensi berulangnya ulser. Kortikosteroid topikal, antibiotik, dan analgesik seringkali diresepkan untuk penderita RAS, namun penggunaan jangka panjang obat-obatan tersebut justru dapat menyebabkan infeksi jamur serta resistensi obat yang selanjutnya dapat menyebabkan

timbulnya efek samping yang lebih berat bahkan mengancam jiwa.<sup>1-3</sup>

Obat herbal alami sebagai terapi alternatif untuk RAS telah banyak digunakan di banyak negara selama beberapa dekade terakhir, termasuk Indonesia yang terkenal keanekaragaman hayatinya. Pengobatan tradisional dengan memanfaatkan keanekaragaman hayati dapat sangat membantu menyembuhkan ulser pada RAS sehingga penderita dapat sembuh tanpa menjalani berbagai macam pengobatan medis yang rumit, relatif mahal, dan mungkin menimbulkan risiko efek samping. Pengetahuan tentang tanaman berkhasiat obat berdasarkan pada pengalaman dan keterampilan yang turun-temurun telah diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya. Obat herbal adalah bagian yang penting tetapi sering diremehkan oleh pelayanan kesehatan. Di beberapa negara, obat tradisional atau obat non-konvensional sering dianggap sebagai pengobatan komplementer. Namun, obat tradisional memiliki riwayat pemakaian dalam pemeliharaan kesehatan baik pencegahan maupun pengobatan penyakit yang cukup panjang, terutama untuk penyakit kronis.<sup>4,5</sup>

Obat-obatan herbal memiliki efek samping yang minimal dan lebih aman untuk digunakan dibanding obat konvensional jika digunakan secara tepat, yang meliputi kebenaran bahan, ketepatan dosis, ketepatan waktu penggunaan, ketepatan cara penggunaan, ketepatan talaah informasi dan tanpa penyalahgunaan obat herbal itu sendiri. Penelitian yang telah dilakukan terhadap tanaman herbal sangat membantu dalam pemilihan bahan baku obat tradisional. Pengalaman empiris ditunjang dengan penelitian semakin memberikan keyakinan akan khasiat dan keamanan obat tradisional.<sup>6</sup>

Pada penulisan artikel ini dibahas mengenai pemanfaatan obat herbal topikal pada dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya

## TINJAUAN PUSTAKA

### *Recurrent aphthous stomatitis*

*Aphthous* berasal dari bahasa Yunani, yakni *apha* yang berarti ulser. Namun secara pleonasme, sejumlah literatur kesehatan menyebut lesi oral

tersebut sebagai *aphthous ulcer*. *Aphthous ulcer* biasa disebut juga *aphthous stomatitis* dan mungkin merupakan terminologi yang lebih tepat. RAS adalah suatu penyakit yang ditandai dengan munculnya ulser secara berulang pada mukosa mulut pasien tanpa adanya tanda-tanda penyakit lain. RAS adalah lesi oral yang paling umum terjadi di masyarakat dengan frekuensi 5-25% dan tingkat rekurensi tiap 3 bulan sebanyak 50%.<sup>7,8</sup>

RAS ditandai dengan munculnya ulser yang awalnya nekrotik, berbatas jelas, berwarna kuning keabu-abuan, dan dikelilingi oleh eritematosa dari mukosa yang terinflamasi. Setelah ulser tampak dalam waktu 24-48 jam, sejumlah pasien merasakan sensasi seperti tertusuk atau terbakar pada area yang terkena. Ulser biasanya terjadi pada mukosa oral non-keratinisasi, meliputi bibir, mukosa bukal, dasar mulut, palatum lunak, dan permukaan ventral lidah. Permukaan mukosa mulut yang berkeratin, antara lain palatum keras, gingiva, dan permukaan dorsal lidah merupakan lokasi yang tidak umum ditemukan ulser. Ulser ini menghasilkan luka pada epitel mulut dan menyebabkan rasa nyeri sehingga menghambat kemampuan pasien untuk makan, minum, dan menjaga kebersihan mulut.<sup>7,9</sup>

Gejala dari RAS umumnya berupa sensasi prodromal seperti rasa terbakar, gatal, menyengat, dan nyeri apabila berkontak fisik dengan makanan dan minuman asam. Nyeri yang paling sering terjadi diawali terbentuknya ulser dan kemudian mereda setelah berlangsung proses penyembuhan. Jika ada lesi di lidah, aktivitas berbicara dan mengunyah dapat menjadi tidak nyaman.<sup>10</sup>

Lesi RAS diklasifikasikan berdasarkan diameter lesi. Ulser minor berdiameter 3-10 mm, ulser yang terbentuk dapat berupa tunggal maupun jamak. Ulser ini akan sembuh secara spontan dalam waktu 2 minggu. Ulser major memiliki tampilan klinis yang sama dengan ulser minor, tetapi memiliki ukuran yang lebih besar, yaitu berdiameter 10 mm dan sangat nyeri. Ulser major memerlukan waktu penyembuhan lebih dari satu bulan, dan biasanya meninggalkan bekas luka. Ulser major terbentuk setelah usia pubertas dengan tingkat kekambuhan



**Gambar 1A** RAS tipe minor, **B** RAS tipe mayor, **C** RAS tipe herpetiformis (Sumber: Postepy Dermatol Alergol 2013; 30(2): 96-102)

yang berulang. Herpetiformis adalah bentuk ulcer yang sangat sering ditemukan, lebih banyak terjadi pada perempuan dengan karakteristik berukuran kecil dengan diameter 1-3 mm dan berjumlah banyak. Herpetiformis biasanya sembuh dalam waktu kurang dari satu bulan tanpa bekas.<sup>11</sup>

### Etiologi

Meskipun RAS merupakan penyakit mukosa oral yang paling sering terjadi pada manusia, namun penyebabnya masih belum dipahami. Walau telah tersedia pengobatan simptomatis, namun RAS tidak dapat dicegah. Selama etiologi RAS belum dapat ditentukan, penelitian difokuskan pada faktor-faktor predisposisi timbulnya RAS. Etiologi RAS adalah idiopatik tapi telah banyak dugaan mengenai faktor predisposisi RAS. Faktor-faktor yang dianggap sebagai predisposisi RAS, antara lain faktor genetik, faktor gangguan daya tahan tubuh, faktor hormon, faktor tekanan kejiwaan, defisiensi nutrisi, dan penyakit sistemik.

### Faktor genetik

Faktor genetik RAS mungkin didasarkan pada riwayat keluarga; mungkin lebih dari 40% pasien RAS memiliki riwayat keluarga yang tidak jelas terhadap munculnya ulserasi oral. Pasien dengan riwayat keluarga yang positif RAS lebih sering mendapatkan ulcer oral pada usia lebih dini dan memiliki gejala lebih parah daripada mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga.<sup>9</sup>

Peningkatan prevalensi *aphthae* pada keluarga dapat menunjukkan adanya latar belakang genetik. Warisan beberapa gen polimorfisme, khususnya sitokin proinflamasi, berperan dalam pembentukan ulcer *aphthous*, dapat menimbulkan kecenderungan RAS sehingga dapat timbul pada sejumlah anggota keluarga.<sup>12</sup>

### Gangguan imun

Tidak ada teori yang seragam berkaitan dengan imunopatogenesis dari RAS; adanya deregulasi imun dapat memegang peranan terjadinya RAS. Salah satu penelitian mengungkapkan bahwa adanya respon imun yang berlebih pada pasien RAS menyebabkan ulserasi lokal pada mukosa. Respon imun itu berupa aksi sitotoksik dari limfosit dan monosit yang pemicunya tidak diketahui. Menurut Bazrafshani dkk, terdapat pengaruh dari IL-1 $\beta$  dan IL-6 terhadap risiko terjadinya RAS. Menurut Martinez dkk, pada RAS terdapat hubungan dengan pengeluaran IgA, total protein, dan aliran saliva. Sedangkan menurut Albanidou-Farmaki dkk, terdapat karakteristik sel T tipe-1 dan tipe-2 pada penderita RAS.<sup>12</sup>

### Faktor hormon

Adanya hubungan siklus menstruasi dengan RAS ditunjukkan pada tingginya penderita RAS pada wanita yang mencapai dua kali dibandingkan pada pria. Kondisi ini mungkin disebabkan oleh fluktuasi kadar estrogen dan progesteron yang reseptornya dapat dijumpai di dalam rongga mulut, khususnya pada gingiva. Pada penderita RAS, berkurangnya kadar progesteron hingga 80% menyebabkan faktor *self limiting* juga berkurang, *polymorphonuclear leukocytes* menurun, serta permeabilitas vaskuler yang mengalami vasodilatasi oleh karena pengaruh estrogen, dan menjadi lebih permeabel oleh pengaruh progesteron. Perubahan permeabilitas ini menyebabkan mudahnya terjadi invasi bakteri yang menjadi penyebab iritasi atau infeksi di dalam rongga mulut serta akhirnya menyebabkan ulkus setiap periode pramenstruasi.<sup>13</sup>

### Faktor stres

Stres dapat menjadi jalur terjadinya penyakit karena stres dapat meregulasi fungsi neuroendokrin dalam sistem psikoneuroimunologi. Stres dialami oleh hampir setiap orang tapi reaksi setiap individu berbeda tergantung pada tipe kepribadian individu. Penanggulangan stres yang kurang adekuat akan dirasakan oleh susunan saraf pusat di hipotalamus sebagai respon yang memicu sekresi *corticotropic releasing hormone* (CRH) dan berlangsung kronis. CRH menstimulasi kelenjar pituitari, mensekresi hormon adrenokortikotropik (ACTH) yang akan menstimulasi korteks adrenal mengeluarkan kortisol; kortisol menurunkan fungsi imun termasuk SIgA, IgG, dan neutrofil. Proses tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan katabolisme protein sehingga sintesis protein menurun sehingga metabolisme sel menjadi terganggu dan rentan terhadap rangsangan.<sup>14</sup>

### Defisiensi nutrisi

Defisiensi hematinkik, yaitu zat besi, asam folat, vitamin B1, B2, B6, B12 kemungkinan dua kali lebih berisiko terkena RAS dibandingkan orang yang sehat. Sekitar 20% penderita RAS yang mengalami defisiensi hematinkik. Pada suatu penelitian di Jepang, ditemukan hubungan RAS dengan menurunnya asupan makanan yang mengandung zat besi dan vitamin B1. Defisiensi vitamin B1, B2, dan B6 telah ditemukan pada 28% penderita RAS. Defisiensi vitamin tersebut menyebabkan menurunnya kualitas mukosa sehingga bakteri menjadi mudah melekat pada mukosa dan menurunnya sintesis protein menyebabkan terhambatnya metabolisme sel.<sup>15</sup>

Kurangnya asupan makanan yang mengandung asam folat dan vitamin B12 pada seseorang dapat

menyebabkan terjadinya ulcer yang berulang. Terapi substitusi vitamin B12 menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan RAS. Kekurangan zat besi adalah predisposisi faktor lain yang dikaitkan dengan RAS.<sup>14</sup>

### Penyakit sistemik

Berdasarkan hasil berbagai penelitian, *aphthosa* yang berulang muncul lebih sering pada penderita gangguan gastrointestinalis, utamanya penderita penyakit radang usus kronik, seperti *crohn disease*, *choilitis ulcerative*, dan *celiac disease*. Hal ini dihubungkan dengan kurangnya asupan nutrisi dan mikronutrien pada pasien dengan kelompok ini sehingga menyebabkan area mukosa mudah terluka. *Celiac sprue* atau *sprue topical* merupakan sindroma malabsorbsi yang tidak diketahui penyebabnya. Penyakit ini berhubungan dengan kekurangan asam folat, vitamin B12, lemak, karbohidrat, dan nutrien lainnya. RAS juga sering terlihat pada pasien yang menderita gangguan sistem imun, seperti HIV yang ditandai dengan ketidakseimbangan sel CD4, CD8 dan penurunan neutrofil.<sup>9</sup>

Banyak strategi terapi yang direkomendasikan untuk *aphthous stomatitis*. Pilihan pengobatan tersebut meliputi agen topikal, sistemik dan steroid topikal, kauterisasi dan antibiotik, obat kumur yang mengandung enzim aktif, terapi laser, dan terapi kombinasi, namun tidak ada pengobatan yang definitif. Karena faktor etiologi yang tidak pasti tersebut, maka sulit untuk menemukan perawatan yang pasti dan saat ini pengobatan hanya ditujukan untuk mengurangi gejala dan mempercepat waktu penyembuhan.<sup>2</sup>

### Penegakan diagnosis RAS

Diagnosis RAS didasarkan pada manifestasi klinis dan anamnesis pasien. Tidak ada tes diagnostik khusus dan dalam banyak kasus tidak perlu untuk biopsi. Pemeriksaan kelenjar limfe juga dibutuhkan dalam pemeriksaan ekstraoral. Hal yang penting dicatat saat pemeriksaan pasien, terdiri dari riwayat keluarga, frekuensi ulserasi, durasi ulserasi, jumlah ulserasi, daerah yang mengalami ulserasi (non-keratin atau berkeratin), ukuran dan bentuk ulser, penggunaan obat, ulserasi genital, masalah kulit, gangguan gastrointestinal, riwayat penggunaan obat-obatan, tepi ulser, dasar ulser, dan jaringan sekitar.<sup>10,16</sup>

Disarankan untuk melakukan tes laboratorium terutama dalam kasus orang dewasa yang tiba-tiba mengalami RAS, pasien yang mengalami *aphtae* mayor atau jika lesi juga muncul di bagian lain dari tubuh, khususnya pada alat kelamin atau mata. Pemeriksaan pasien yang persisten RAS juga

membutuhkan pemeriksaan hemoglobin dan darah lengkap, tingkat sedimentasi eritrosit /C-reactive protein, serum vitamin B12, antigliadin, dan antibodi antiendomysial. Penilaian klinis dari ulser termasuk inspeksi dan palpasi akan saling melengkapi. Dasar dari ulser dapat berupa nekrosis, granular purulen atau tertutup dengan mucous.<sup>10,16</sup>

### Pengelompokan obat herbal

WHO mendefinisikan obat tradisional (termasuk obat herbal) sebagai terapi yang telah ada sejak ratusan tahun lalu, sebelum pengembangan dan penyebaran obat modern dan hingga saat ini masih digunakan. Secara khusus WHO mendefinisikan obat herbal sebagai bahan yang berasal dari tanaman atau bahan olahan dengan manfaat kesehatan terapeutik, mengandung bahan-bahan mentah atau olahan dari satu atau lebih tanaman.<sup>17,18</sup>

Obat herbal tradisional dapat dikategorikan sebagai obat yang aman apabila telah diteliti melalui penelitian dengan waktu yang panjang sehingga dapat diketahui unsur zat aktif, efek farmakologis, dosis, efek samping, serta higienitas dalam proses produksinya. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) mengelompokkan tanaman obat herbal dalam tiga kelompok, yaitu 1) jamu yang adalah ramuan dari bahan tanaman, hewani, sediaan galenik atau campuran tersebut yang secara turun-temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman dan belum ada penelitian ilmiah untuk mendapatkan bukti klinik mengenai khasiat tersebut; 2) obat herbal terstandar, yang adalah sediaan obat bahan alami yang telah diuji secara ilmiah (penelitian preklinik dengan menggunakan hewan uji) yang meliputi uji khasiat dan manfaat, serta bahan bakunya telah terstandarisasi; dan 3) fitofarmaka yang adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinis menggunakan hewan coba dan telah melalui uji klinik pada manusia serta bahan baku dan produksinya telah terstandarisasi melalui persyaratan mutu yang berlaku.<sup>19</sup>

### Pertimbangan keamanan penggunaan obat herbal

WHO merekomendasikan penggunaan obat-obatan tradisional termasuk obat herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker. Selain itu WHO mendukung upaya peningkatan keamanan dan khasiat dari obat tradisional. Penggunaan obat tradisional umumnya dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat

modern. Efek samping obat herbal relatif kecil apabila digunakan secara tepat, meliputi 1) kebenaran bahan, tanaman obat di Indonesia terdiri dari beragam spesies yang kadangkala sulit untuk dibedakan satu dengan yang lain. Kebenaran bahan menentukan tercapai atau tidaknya efek terapi yang diinginkan; 2) ketepatan dosis, tanaman obat seperti halnya obat buatan pabrik memang tidak dapat dikonsumsi sembarangan. Akan tetapi ada dosis yang harus dipatuhi, seperti halnya resep dokter. Misalnya daun sirih, baru berkhasiat sebagai antiseptik jika direbus sejumlah minimal 3 lembar pada takaran air tertentu. Takaran yang tepat dalam penggunaan obat tradisional memang belum banyak didukung oleh data penelitian. Peracikan secara tradisional menggunakan takaran sejumput, segenggam ataupun seruas yang sulit ditentukan ketepatannya. Penggunaan takaran yang lebih pasti dalam satuan gram dapat mengurangi kemungkinan terjadinya efek yang tidak diharapkan karena batas antara racun dan obat dalam bahan tradisional amatlah tipis. Dosis yang tepat membuat tanaman obat bisa menjadi obat, sedangkan jika berlebih bisa menjadi racun; 3) ketepatan cara penggunaan, satu tanaman obat dapat memiliki banyak zat aktif di dalamnya. Cara penggunaan yang tidak sesuai aturan justru dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan, misalnya, irisan tipis bawang putih apabila diletakkan lebih dari 15 menit tanpa dibilas dapat menimbulkan reaksi fibrinolitik, nausea, dan halitosis. Contoh lainnya yakni Goldenseal. Tanaman ini digunakan sebagai obat kumur untuk mengobati *aphthous ulcer*. Tanaman ini sangat ampuh dan hanya dapat digunakan sebagai obat kumur yang penggunaannya tidak lebih dari satu minggu hingga sepuluh hari karena dapat menyebabkan iritasi pada mukosa. Daun sirih dapat berkhasiat sebagai antiseptik yang dapat mencegah dan mengobati stomatitis serta mencegah karies jika digunakan sebagai obat kumur. Penggunaan obat kumur daun sirih jangka panjang justru dapat menyebabkan mukosa rongga mulut menjadi kering dan membunuh semua bakteri dalam rongga mulut, termasuk flora mikro normal yang bermanfaat. Selain itu, mengunyah daun sirih jangka panjang juga dikaitkan dengan kanker mulut dan pembentukan *squamous cell carcinoma* yang ganas; dan 4) ketepatan pemilihan obat untuk indikasi tertentu, dalam satu jenis tanaman dapat ditemukan beberapa zat aktif yang berkhasiat dalam terapi. Rasio antara keberhasilan terapi dan efek samping yang timbul harus menjadi pertimbangan dalam pemilihan jenis tanaman obat yang akan digunakan dalam terapi. Contohnya, Chamomile yang efektif dijadikan sebagai obat kumur untuk penanganan RAS. Akan tetapi pada seseorang yang menjalani

pengobatan dengan warfarin dapat mengaktifkan efek toksisitasnya sehingga menyebabkan perdarahan pada otak apabila diminum.<sup>4,20</sup>

### Pemanfaatan obat herbal pada RAS

Untuk mengurangi nyeri dan tingkat keparahan RAS, sejumlah medikasi dapat digunakan seperti steroid lokal atau sistemik, obat kumur tetrasiplin, gel atau obat kumur klorheksidin, levamisole sistemik, cholchicine, bahkan thalidomide. Meskipun demikian medikamen tersebut berpotensi menimbulkan efek samping. Diskolorasi pada gigi merupakan keluhan umum pasien yang menggunakan klorheksidin. Kandidiasis merupakan efek lanjutan tetrasiplin dan nausea dilaporkan pada sejumlah uji coba levamisole. Thalidomide bersifat toksik dan agen teratogenik.<sup>14</sup>

Pada beberapa dekade terakhir ini, obat herbal mulai ditelusuri pemanfaatannya untuk pengobatan RAS. Obat herbal meringankan nyeri, menurunkan inflamasi dan mencegah infeksi dalam pengobatan RAS. Terapi ini merupakan metode tambahan atau terapi konvensional pengganti yang digunakan sebagai terapi paliatif dengan efek samping minimal dan ekonomis.<sup>8</sup>

Terdapat sangat banyak varietas tanaman obat yang dapat digunakan dalam pengobatan ulser pada RAS, antara lain *Aloe vera* (lidah buaya), *Punica granatum* (delima), *Turmeric* (kunyit), *Liquorice* (akar manis), *Chamomile*, *Carica papaya L* (daun papaya), *Allium sativum L* (bawang putih), daun sirih<sup>2,3,7,21-23</sup>

### *Aloe vera* (lidah buaya)



Gambar 2. *Aloe Vera* (Sumber: <http://commons.wikimedia.org>)

Tanaman herbal ini kaya akan kandungan zat-zat seperti enzim, asam amino, mineral, vitamin, polisakarida dan komponen lain yang amat berguna bagi kesehatan. Selain itu, lidah buaya berkhasiat sebagai anti-inflamasi, antifungal, antibakteri dan membantu proses regenerasi sel. Agen anti-inflamasi yang dimiliki lidah buaya di antaranya adalah asam salisilat, indometasin yang dapat mengurangi edema, menghambat enzim siklooksigenase dan menghambat

motilitas leukosit *polymorphonuclear* (PMN) yang bila jumlahnya berlebihan dapat merusak jaringan), *manosa-6-fosfat*, *B-sitosterol*, juga komponen *lignin*, *saponin* dan *anthraquinone* yang terdiri atas *aloin*, *barbaloin*, *anthranol*, *anthracene*, *aloetic acid*, *aloe emodin* merupakan bahan dasar obat yang bersifat sebagai antibiotik dan penghilang rasa sakit.

Dalam bidang kedokteran gigi, gel *Aloe vera* sudah digunakan sebagai preparat untuk membantu pemulihan atau penyembuhan luka, sebagai anti-infeksi atau sebagai anti-inflamasi, seperti gingivitis dan periodontitis. Sebagai antiseptik, *Aloe vera* telah digunakan sebagai bahan irigasi saluran akar dan poket periodontal yang pada keadaan normal sulit dibersihkan, juga sebagai obat antijamur pada kondisi sariawan atau luka pada sudut mulut. *Aloe vera* juga telah diproduksi dalam bentuk pasta gigi atau obat kumur; gel untuk obat luka di kulit; obat semprot topikal untuk infeksi tenggorokan atau luka ekstraksi; jus, sebagai agen detoksifikasi lambung; suplemen dan antioksidan.

Lidah buaya memiliki sistem penghambat yang menghalangi rasa sakit dan peradangan serta sistem stimulasi yang meningkatkan penyembuhan luka. Pengujian laboratorium independen tentang lidah buaya menunjukkan aktivitas lidah buaya dalam modulasi antibodi dan kekebalan seluler. Lidah buaya dapat merangsang pertumbuhan fibroblas untuk meningkatkan penyembuhan luka dan menghalangi penyebaran infeksi. Penggunaan lidah buaya adalah didasari atas pertimbangan ekonomi yang signifikan. Kompleksitas komponen lidah buaya, membuat studi penelitian tentang aktivitas inflamasi dari lidah buaya sebagai sebuah tugas yang sulit.

Lidah buaya tidak memiliki mekanisme tunggal. Lidah buaya mengandung asam amino seperti *phenylalanine* dan *tryptophane* yang memiliki aktivitas anti-inflamasi. Asam salisilat dalam lidah buaya mencegah biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Hal ini menjelaskan bagaimana *Aloe vera* mengurangi vasodilatasi dan mengurangi efek vaskular dari histamin, serotonin dan mediator inflamasi lainnya. Prostaglandin memainkan peran integral dalam mengatur peradangan dan reaksi kekebalan tubuh. Lidah buaya dapat mempengaruhi kedua sistem dengan memblok sintesis prostaglandin. Efek analgesik lidah buaya sinergis dengan aspirin. Lidah buaya memiliki komponen stimulasi dan penghambatan. Lidah buaya dapat memodulasi baik reaksi kekebalan maupun reaksi inflamasi, dapat bertindak sebagai stimulator penyembuhan luka, produksi antibodi, memblok sintesis prostaglandin dan memodulasi produksi limfosit dan makrofag derivat mediator (limphokinin) termasuk interleukin

dan interferon. Lidah buaya, disamping memiliki efek pada reaksi inflamasi dan reaksi kekebalan, juga mengurangi oksigen radikal bebas yang dihasilkan oleh PMN. Vitamin C pada lidah buaya menghambat peradangan, mengambil oksigen radikal untuk memblok proses inflamasi. Vitamin E yang dikenal sebagai antioksidan juga merupakan komponen lidah buaya. Efek-efek biologis dari karya orkestra *A.vera* bekerjasama dengan konduktor polisakarida menghasilkan efek terapi yang berharga.

*Aloe vera* digunakan oleh masyarakat sebagai obat untuk lesi ulcer. Beberapa dokter pengobatan alami merekomendasikan 1-3 sendok makan jus *Aloe vera* digunakan sebagai obat kumur yang dikumur sebanyak tiga kali sehari.

### ***Punica granatum (delima)***



**Gambar 3** *Punica granatum* (Sumber: <http://commons.wikimedia.org>)

*Punica granatum* diperkenalkan sebagai obat alami bagis pencegahan dan terapi pada inflamasi dan kanker. PG adalah suplemen makanan yang mengandung flavonoid. Flavonoid yang terkandung di dalam PG menunjukkan ada aktivitas antimikroba, kemampuan menangkal radikal bebas, mengaktifasi sistem imun, serta sejumlah sifat antioksidan. Meski tidak terdapat penelitian mengenai efek pengobatan PG pada RAS, namun laporan ini berdasarkan pada efek terapeutik yang dimiliki tanaman ini. Karakteristik anti-inflamasi, antimikroba, antivirus, dan anti-candida pada PG dapat bermanfaat bagi pengobatan RAS. Zat pewarna *anthocyanin* merupakan senyawa fenol penting yang terdapat pada PG menunjukkan adanya efek anti-inflamasi. Selanjutnya, senyawa polyphenol dapat melindungi *host* melawan stres oksidatif dan kondisi patologis, seperti kanker, penyakit jantung kronis, dan penyakit vaskuler. Selain itu, tanaman ini juga dimanfaatkan sebagai *astringent*, penyembuh luka dan anti-inflamasi di Iran dan digunakan juga untuk menyembuhkan *aphthous ulcer*.

Karakteristik anti-inflamasi, antioksidan, dan antimikroba dari PG dapat menguntungkan dalam

pengobatan *aphthous ulcer*. Aktivitas antioksidan PG menetralkan oksigen radikal bebas, yang berperan penting dalam proses inflamasi dan pembentukan *aphthous ulcer*. Aktivitas itu dapat mempercepat proses penyembuhan dari *aphthous ulcer*. Braqa, dkk menunjukkan bahwa ekstrak PG dapat menjadi agen terapeutik antibakteri potensial karena memiliki kemampuan menghalangi produksi enterotoksin. Keefektifan PG dapat dihubungkan dengan efek perlindungan yang dimilikinya dalam mengurangi iritasi dan inflamasi. Hal ini juga memungkinkan pencegahan infeksi sekunder karena memiliki kemampuan sebagai anti-inflamasi, antibakteri dan antioksidan.

Pada sebuah penelitian bahwa aplikasi topikal ekstrak hydroalcoholic PG menunjukkan terapi efektif pada RAS minor. Perubahan klinis termasuk pengurangan nyeri dan waktu penyembuhan, kemudahan penggunaan, dan efek samping minimal menjadi keuntungan dalam penggunaan PG pada pengobatan RAS.

#### ***Turmeric (kunyit)***



**Gambar 4** Turmeric (Sumber: <http://en.wikipedia.org/wiki/Turmeric>)

Merupakan rimpang yang dibentuk menjadi bubuk kering dari tanaman *Curcuma longa*, sangat luas penggunaannya sebagai bahan pewarna, bumbu dapur, dan dalam pengobatan kasus inflamasi dan penyakit lainnya. Curcumin (diferuloylmethane), pigmen kuning pada kunyit merupakan antioksidan utama dan substansi anti-inflamasi. Mekanisme yang memungkinkan dari curcumin melibatkan penurunan tingkat pelepasan dan metabolisme asam arachidonic yang menurunnya aktivitas phospholipase A2, cyclooxygenase, lipoxygenase, serta menghambat produksi oksigen reaktif dan spesies nitrogen yang berperan sebagai intermediate pada sejumlah sinyal jalur transduksi.

Sejumlah studi eksperimen mengungkapkan bahwa curcumin merupakan antioksidan yang ampuh untuk mencegah atau mengobati proses inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa curcumin dapat mengatur regulasi ekspresi interleukin (IL)-6 protein, TNF, dan variasi lain chemokine yang dapat menekan inflamasi melalui berbagai jalur. Oleh sebab itu,

kunyit telah digunakan pada pengobatan ulser ringan, inflamasi sendi dan sebagai bahan antiseptik. Selain pada *turmeric*, Curcumin (diferuloylmethane) juga dapat ditemukan pada tanaman rimpang lainnya seperti temulawak dan temugiring.

#### ***Liquorice (akar manis)***



**Gambar 5** Liquorice (Sumber: <http://en.wikipedia.org/wiki/Liquorice>)

Merupakan akar *Glycyrrhizaglabra* asal rasa manis dapat diekstraksi. Mengandung tannin, dan senyawa glycyrrhetic-acid dan glycyrrhizin. Semua kandungan senyawa tersebut dapat membantu dalam penyembuhan luka. Pada sebuah studi mengenai manfaat hidrogel bioadesif akar manis diperoleh hasil bahwa akar manis dapat mengontrol nyeri dan mempercepat waktu penyembuhan dari *recurrent aphthous ulcer*. Hal tersebut mencakup tentang efektivitasnya dalam mereduksi nyeri dan ukuran *aphthous ulcer*.

Cara pemanfaatan *Liquorice* yakni campurkan 200 mg bubuk akar manis dan 200 ml air hangat lalu dijadikan sebagai obat kumur setiap pagi dan sore hari selama satu minggu.

#### ***Chamomile***



**Gambar 6** Chamomile (Sumber: <http://globe-iews.com/dcim/dreams/chamomile>)

*Chamomile* adalah bunga dalam family daisy. Merupakan tanaman asli Eropa dan Asia. Tanaman ini mengandung zat aktif flavonoid, chamazulene, dan coumarin yang bersifat antimikroba dan antiseptik.

Bunga ini digunakan secara medis yang dapat berupa kapsul, likuid, atau dalam bentuk teh, juga merupakan tanaman yang telah digunakan secara

tradisional sejak ribuan tahun yang lalu pada berbagai kondisi seperti batuk, gingivitis, eksim, psoriasis, *irritable bowel syndrome*, demam, abses, dan kolitis ulceratif. Tanaman ini juga dimanfaatkan untuk mengurangi nyeri pada pasien dengan RAS. Pada sebuah studi pendahuluan, terdapat 82% orang yang diberikan ekstrak *chamomile* dilaporkan mengalami pengurangan nyeri yang “sempurna”. Tanaman ini memiliki efek menenangkan pada membran mukosa, dan bahan yang memiliki efek menyembuhkan. Teh dari *chamomile* pekat dapat dimanfaatkan sebagai obat kumur; tiga atau empat kali sehari untuk pengobatan *aphthae*.

#### Daun papaya (*Carica papaya L.*)



**Gambar 7.** Daun pepaya (Sumber: <http://id.wikipedia.org>)

Mengunyah daun pepaya hingga lunak adalah cara tradisional bagi pengobatan ulser rongga mulut. Beberapa orang yakin bahwa tanaman ini bermanfaat dalam perawatan ulser rongga mulut.

Ekstrak etanol yang terkandung dalam daun pepaya mempunyai aktivitas farmakologi sebagai antibakteri dan anti-inflamasi serta enzim lisozim yang berperan sebagai antibakteri dengan cara memecah dinding sel pada bakteri sehingga dapat mempercepat penyembuhan lesi pada RAS. Penggunaan daun papaya terkadang menimbulkan ketidaknyamanan karena akan terasa pahit apabila dikunyah yang disebabkan oleh adanya kandungan senyawa alkaloid karpaainnya ( $C_{14}H_{25}NO_2$ ).

#### Bawang putih (*Allium sativum L.*)

Bawang putih memiliki banyak manfaat bagi kesehatan; salah satunya dapat dimanfaatkan untuk mengobati lesi RAS karena mengandung minyak atsiri yang berfungsi antibakteri dan antiseptik.

Untuk penggunaannya, letakkan irisan bawang putih pada lesi ulser selama 15 menit. Bilas mulut dengan air dingin; umumnya menimbulkan sedikit ketidaknyamanan berupa bau mulut, nausea, sensasi terbakar bahkan menimbulkan alergi dan fibrinolitik pada beberapa pasien, namun bawang putih sangat baik menyembuhkan lesi dan mengurangi nyeri.

Bawang putih juga mengandung alisin yang merupakan senyawa yang tidak stabil. Adanya pengaruh panas air, oksigen udara dan lingkungan basa, alisin akan berubah menjadi senyawa polisulfida, dialil disulfida yang menimbulkan bau tidak enak.



**Gambar 8** Bawang putih (*Allium sativum L.*) Sumber: <http://health.kompas.com>

#### Daun Sirih

Sirih merupakan tanaman asli Indonesia yang tumbuh merambat atau bersandar pada batang pohon lain. Minyak atsiri dari daun sirih mengandung minyak terbang (betolephenol), seskuiterpen, pati, diatase, dan kavikol yang memiliki sifat antibakteri, antioksidasi, dan antijamur.

Cara penggunaannya, ambil 2-3 lembar daun sirih, kemudian rebus dengan segelas air hingga mendidih. Tunggu hingga suhu menjadi suam-suam kuku kemudian gunakan sebagai obat kumur 2 kali sehari seusai menyikat gigi.



**Gambar 9** Daun sirih (Sumber: <http://id.wikipedia.org/wiki/Siri>)

#### Manfaat dan keamanan pengobatan RAS dengan obat herbal topikal

Ukuran utama yang dinilai dari keberhasilan/kemajuan suatu terapi RAS adalah ukuran ulser, durasi ulser, remisi sakit, dan efek samping.<sup>1</sup>

#### Ukuran ulser

Empat dari 13 percobaan yang dilaporkan dalam kepustakaan menunjukkan adanya perubahan ulser meskipun setiap percobaan menggunakan metode berbeda. Haghpanah, dkk mengevaluasi diameter rata-rata semua ulser, namun *Jiang*, dkk hanya mengevaluasi diameter maksimal ulser sedangkan

*Liu, dkk* menentukan ukuran ulser dengan memakai diameter maksimal dan diameter vertikal.

Namun demikian, semua studi melaporkan penurunan ukuran ulser secara statistik pada pasien yang menerima terapi obat herbal dibandingkan dengan kelompok kontrol. Akan tetapi, *Haghpanah, dkk* melaporkan bahwa perbedaan yang signifikan antara kelompok herbal dan kelompok kontrol hanya tampak pada hari pertama intervensi saja dan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok dalam waktu yang tersisa.

#### **Durasi ulser**

Empat percobaan melaporkan data mengenai durasi ulser. *Ghalayani, dkk* melaporkan perbedaan yang signifikan dalam rata-rata waktu penyembuhan antara plasebo dan pengobatan menggunakan ekstrak *Punica granatum*. Pada studi *Liu, dkk* ditemukan bahwa obat kumur *Tian-zhu* sangat mengurangi durasi ulser dibandingkan klorheksidin. Namun tidak ada informasi rinci yang dijelaskan.

Pada studi oleh *Amanlou, dkk*, rata-rata waktu penyembuhan lengkap pada pasien pengguna ekstrak *Satureja khuzestanica* atau minyak esensial lebih cepat dibandingkan pasien yang menerima plasebo. Selain itu, tidak ada beda signifikan antar kelompok eksperimen. Oleh studi *Wei dan Li*, penyembuhan dari lesi pasien yang menerima *Fufangjiao lianzhiji* secara signifikan lebih pendek daripada ketika pasien menerima obat kumur klorheksidin.

#### **Remisi nyeri**

Remisi nyeri digambarkan pada tiap percobaan dan digambarkan sebagai indeks hasil utama dari enam studi. Selain itu, skala analog visual (SAV) diterapkan di lima dari enam studi untuk merekam tingkat rasa sakit. Dalam studi ini SAV menurun signifikan pada obat herbal dari pada kelompok kontrol. Selain itu, dua uji coba melaporkan periode rata-rata eliminasi rasa nyeri yang secara signifikan lebih pendek pada pasien yang menerima obat herbal daripada pengobatan plasebo.

#### **Efek samping**

Data pada saat ini menunjukkan manfaat dari pengobatan topikal bagi RAS dengan obat herbal alami dan hanya tiga dari studi, termasuk melaporkan efek samping ringan dan/atau sementara masa uji coba klinis. Dengan demikian, ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa terapi pengobatan herbal topikal merupakan pilihan alternatif yang efektif dan aman untuk perawatan RAS.

### **PEMBAHASAN**

*Recurrent aphthous stomatitis* merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan munculnya ulser secara berulang pada mukosa rongga mulut tanpa adanya

tanda-tanda penyakit lain. Etiologi RAS hingga saat ini masih belum diketahui penyebabnya secara pasti sehingga bersifat idiopatik. Karena faktor etiologi yang belum diketahui pasti maka RAS tidak dapat disembuhkan sehingga prinsip perawatan yang selalu digunakan bersifat paliatif, bukan dengan *screening* etiologi dan pengobatan kuratif. Yang dimaksud paliatif adalah perawatan yang diberikan bertujuan untuk meminimalkan rasa nyeri, mempercepat waktu penyembuhan (durasi), mengurangi rekurensi, serta meningkatkan kualitas hidup penderita.

RAS merupakan salah satu gangguan oral yang paling umum ditemukan di masyarakat. Manajemen terutama diarahkan pada lesi ulser yang terbentuk melalui terapi suportif. Oleh karena itu, kortikosteroid dan analgesik berfungsi sebagai pilihan pertama untuk pasien RAS. Namun, waktu penggunaan yang relatif lama dan seringnya terpapar obat tersebut justru dapat menimbulkan komplikasi parah, seperti kandidiasis oral dan resistensi obat.

Untuk menghindari kemungkinan timbulnya efek samping maka obat herbal alami dapat menjadi terapi alternatif pilihan bagi RAS yang sebenarnya telah banyak digunakan di banyak negara selama beberapa dekade. Studi klinis yang telah banyak dilakukan menunjukkan bahwa obat herbal memiliki manfaat yang menguntungkan untuk pasien dengan mengurangi ketidaknyamanan dan durasi ulser. Secara umum, pengobatan tradisional menggunakan bahan herbal sangat bermanfaat dalam kesehatan, juga memiliki keuntungan yaitu mudah tersedia, mudah digunakan dengan peralatan minimal, murah, serta efek sampingnya minimal.

Obat-obat herbal memiliki efek samping yang minimal apabila digunakan sesuai aturan yang telah teruji dosis dan manfaatnya. Akan tetapi, obat herbal yang telah melalui uji praklinis maupun uji klinis masih sangat terbatas. Masyarakat di Indonesia sejauh ini masih memanfaatkan resep turun temurun dan menggunakan bahan baku yang belum terstandar keamanannya sehingga tidak jarang ditemukan kasus pasien yang mengalami peningkatan keparahan lesi bahkan intoksikasi obat herbal. Berbeda dengan beberapa negara maju lainnya, seperti Jepang yang telah memanfaatkan obat tradisional dalam *main stream* sistem pelayanan kesehatannya. Lebih dari 140 jenis obat herbal telah dimasukkan dalam *list* dari skema asuransi kesehatan nasional. Sejumlah besar dokter telah menggunakan obat herbal dalam praktek kedokteran modern.

Obat herbal di Indonesia harus terus-menerus dikembangkan dan didukung oleh penelitian yang berbasis ilmiah yang kuat sehingga dapat diintegrasikan secara tepat dan aman dalam pemanfaatannya. Budi

daya tanaman obat di Indonesia penting dilakukan selain untuk menjaga kelestariannya, juga untuk meningkatkan mutu obat herbal dengan nilai tambah ekonomi yang lebih besar. Standarisasi simplisia dan obat herbal Indonesia serta jaminan atas mutu, keamanan dan manfaatnya merupakan aspek strategis dalam perspektif medik maupun ekonomi.

Disimpulkan bahwa sejak berabad-abad yang lalu, obat herbal telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat berbagai macam penyakit namun barulah beberapa dekade terakhir ini mulai ditelusuri penggunaannya secara ilmiah untuk terapi aphthae.

Sebagian besar tanaman yang dijadikan obat herbal dalam menangani RAS memiliki fungsi yang sama dengan kandungan yang mirip. Beberapa kandungannya adalah asam salisilat, indometasin dapat mengurangi edema, menghambat enzim sikloksigenase dan menghambat motilitas dari leukosit PMN, *manosa-6-fosfat, B-sitosterol*, juga komponen lignin, saponin dan anthaquinone terdiri atas aloin, barbaloin, anhtranol, anthracene, aloetic acid, aloe emodin merupakan bahan dasar obat yang bersifat antibiotik dan penghilang sakit serta *patch hidrogel licorice bioadhesive* sebagai pengontrol rasa sakit.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Li C, Huang H, Wang W, Hua H. Efficacy and safety of topical herbal medicine treatment on recurrent aphthous stomatitis: a systemic review. *Drug Design Development Therapy* 2016; 10: 107-15
2. Subiksha PS. Various remedies for recurrent aphthous stomatitis ulcer-A review. *J Pharm Sci & Res* 2014; 6(6):251-3
3. Chindo NA. Benefits of aloe vera substance as anti-inflammatory of stomatitis. *J Majority* 2015; 4(3): 91-4
4. World Health Organization. WHO tradisional medicine strategy 2014-2023. 2013.p.11-3
5. Kumalasari LO. Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 2006; III(1): 1-7
6. Verma RK, Mishra G, Singho PKK, Khosa RL. *Alpinia galarga*-an important medical plant: a review. *Der Pharm Sin* 2011; 2(1): 142-8
7. Wardhawan R, Sharma S, Solanki G, Vaishnav R. Alternative medicine for aphthous stomatitis: a review. *Int J Adv Case Reports* 2014; 1(1): 5-10
8. Greenberg, Glick, Ship. *Burket's oral medicine*. Edisi ke-11. BC Decker Inc. Hamilton; 2008.p.57-8
9. Vale FA, Maria SM, Fernanda CS, Karen MR. Low-level laser therapy in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Sci World J* 2015: 1-8
10. Beguerie JR, Sabar M. Recurrent aphthous stomatitis: an update on etiopathogenia and treatment. *J Dermatol Nurse's Assoc* 2015; 7: 8-12
11. Scully C. *Handbook of oral disease: diagnosis and management*. London: Martin Dunitz; 2008.
12. Sleiboda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30(2): 96–102
13. Challacombe SJ, Alsahaf S, Tappuni A. Recurrent aphthous stomatitis: towards evidence-based treatment. *Curr Oral Health Rep* 2015; 2: 158-64
14. Tarakji B. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health* 2015; 7(5): 74-80
15. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin b12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010 39 (5): 420-3
16. Patekar D, Pravin M, Supriya K. Recurrent aphthous stomatitis: Clinician's perspective. *Clin Dent* 2015: 1-11
17. Pal SK, Shukla Y. Herbal medicine: current status and the future. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2003; 4:281-7
18. Staines SS. Herbal medicines: adverse effects and drug-herb interactions. *J Malta Coll Pharmacy Practice* 2011; 17: 38-41
19. Purwanto B. *Herbal dan keperawatan komplementer (teori, praktik, hokum dalam asuhan keperawatan)*. Yogyakarta: Nuha Medika. 2-13; p.55-9.
20. Kumalasari LO. Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 2006; III(1): 1-7
21. Sahba S, Mohammadipour SH. Evaluation of the effects of chamomill mouthrinse on recurrent aphthous stomatitis. *J Dent Tehran University of Medical Sciences* 2005; 2(4): 147-51
22. Ghalayani P. The efficacy of *Punica granatum* extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. *J Ethnopharmacol* 2007; 109: 177–206
23. Manifar S. Curcumin gel in the treatment of minor aphthous ulcer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Medical Plants* 2012; 11(41)