

RESEARCH ARTICLE

Efektivitas Pemberian Ekstrak Ikan Haruan (*Channa Striata*) Terhadap Jumlah Neutrofil Pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus *Rattus Novergicus Strain Wistar*

*(Effectivity of Haruan (*Channa Striata*) Extract to Total of Neutrophil in Wistar Traumatic Ulcer Healing of *Rattus Novergicus Strain Wistar*)*

Farhana Nur Fadhila*, Isidora Karsini S, Nafi'ah****

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

**Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Background: *Channa striata* contains important compounds in the process of tissue synthesis and important role in wound healing, such as albumin, zinc (Zn), copper (Cu), iron (Fe) and unsaturated fat acids. **Purpose :** To determine the effect of *Channa striata* extract to the amount of neutrophil in healing process of traumatic ulcer. **Material and Method :** The design of this study used randomized post test only control group design. 18 wistar rats were divided into 6 groups, i.e: K-1 (no treatment for 1 day), K-3 (no treatment for 3 days), K+1 (giving hyaluronic acid 0.2% for 1 day), K+3 (giving hyaluronic acid 0.2% for 3 days), P1 (giving *Channa striata* extract 100% for 1 day), P3 (giving *Channa striata* extract 100% for 3 days). **Results :** There was a decrease in the number of neutrophil in the treatment group. The mean and standart deviation of the number of neutrophil in the K-1 group (75,96±3,65), K-3 (50,76±2,04), K+1(72,96±2,97),K+3(45,06±2,83),P1(54,20±1,31),P3(32,50±,85). **Conclusion :** The using of *Channa striata* extract 100% for 3 days are the most effective in decreasing the amount of neutrophil in healing process of traumatic ulcer of *Rattus Novergicus Strain Wistar*.

Keywords: Traumatic ulcer, Neutrophil, *Channa striata*.

Correspondence: Isidora Karsini S, Department of Oral Medecine, Faculty of Dentistry, Universitas Hang Tuah, Arief Rachman Hakim 150, Sukolilo, Surabaya, Phone 031-5912191, Email: isidora_karsini_drg@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang masalah: Kandungan pada ikan haruan (*Channa striata*) berupa senyawa penting pada proses sintesis jaringan dan peranan penting dalam proses penyembuhan luka berupa albumin yang cukup tinggi, mineral seng (Zn), tembaga (Cu), dan juga besi (Fe) serta asam lemak tak jenuh. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ikan haruan (*Channa Striata*) terhadap jumlah neutrofil pada proses penyembuhan ulkus traumatikus. **Bahan dan Metode:** Rancangan penelitian adalah post test only control group design. 18 tikus wistar dibagi menjadi 6 kelompok K-1 (tanpa perlakuan selama 1 hari), K-3(tanpa perlakuan selama 3 hari), K+1(pemberian asam hialuronat 0,2% selama 1 hari), K+3(pemberian asam hialuronat 0,2% selama 3 hari), P1(pemberian *Channa Striata* 100% selama 1 hari), P3(pemberian *Channa Striata* 100% selama 3 hari). Hasil: Terdapat penurunan neutrofil pada kelompok perlakuan. Rerata dan simpangan baku jumlah neutrofil pada kelompok K-1($75,96 \pm 3,65$), K-3($50,76 \pm 2,04$), K+1($72,96 \pm 2,97$), K+3($45,06 \pm 2,83$), P1($54,20 \pm 1,31$), P3($32,50 \pm 0,85$). **Kesimpulan:** Pemberian ekstrak ikan haruan (*Channa Striata*) konsentrasi 100% selama 3 hari yang paling efektif terhadap menurunkan jumlah neutrofil pada proses penyembuhan ulkus traumatikus *Rattus Novergicus Strain Wistar*.

Kata kunci: Ulkus traumatikus, Neutrofil, *Channa striata*

Korespondensi: Isidora Karsini S, Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Arief Rachman Hakim 150, Sukolilo, Surabaya, Telp 031-5912191, Email: isidora.karsini.drg@yahoo.com

PENDAHULUAN

Ulkus atau ulserasi merupakan salah satu kelainan di dalam rongga mulut dan sering kali terasa nyeri, banyak dikeluhkan oleh masyarakat. Re-rata prevalensi ulkus dalam rongga mulut berkisar antara 15-30%.¹ Ulkus merupakan hilangnya struktur epitel mukosa rongga mulut yang melebihi membran basalis.² Penyebab Ulkus Traumatikus bisa karena trauma fisik maupun mekanik. Trauma fisik seperti bagian yang tajam pada perangkat ortodontik ataupun restorasi gigi yang tajam yang mengenai mukosa rongga mulut. Ulkus traumatikus bisa juga disebabkan karena bahan kimia seperti obat aspirin. Ulkus Traumatikus memiliki gejala klinik berupa ulserasi akut dan kronis pada mukosa.³⁴ Adanya trauma pada mukosa mulut dapat menimbulkan ulkus, menyebabkan rasa

nyeri, kesulitan mulut untuk beraktivitas dan ketidak nyamanan pasien.⁵

Ulkus Traumatikus dapat sembuh dengan menghilangkan faktor penyebabnya.^{3,4} Terapi ulkus traumatikus dengan menghilangkan faktor lokal bila perlu menggunakan obat kumur mengandung antiseptik seperti khloreksidin glukonat 0,2%, asam hialuronat 0,2%, kortikosteroid topikal.⁶ Proses penyembuhan luka yaitu proses biologis berhubungan dengan fenomena pertumbuhan atau regenerasi jaringan.⁷ Proses biologis pada penyembuhan luka pada umumnya dibagi menjadi beberapa fase yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Inflamasi merupakan fase pertama dari proses penyembuhan luka.⁸ Fase ini berlangsung pada 24 jam pertama sampai hari ke-3, dengan adanya pergerakan neutrofil ke

pembuluh darah ke luka meningkat pada 24-48 jam dan penurunan setelah hari ke-3. Fase ditandai dengan peningkatan aliran darah dan permeabilitas kapiler darah diikuti dengan vasodilatasi pembuluh darah. Hal ini memungkinkan terjadinya migrasi leukosit fagositik seperti neutrofil, makrofag, platelet dan limfosit T ke tempat luka. Neutrofil merupakan sel pertama yang dilepaskan saat terjadi luka.⁷ Neutrofil berperan penting dalam memfagositosis dan mensekresi protease yang dapat membunuh bakteri disekitar jaringan yang terluka.⁹

Pada awal setelah terjadi perlukaan sel neutrofil merupakan pertahanan seluler pertama yang jumlahnya meningkat. Makrofag akan meneruskan memfagositosis benda asing yang tidak terfagositosis oleh sel neutrofil.¹⁰ Setelah fase inflamasi dilanjutkan dengan fase proliferasi, fase ini dapat terjadi sekitar hari ke-4 sampai hari ke-10, dan tujuan utama pada fase ini untuk penutupan luka yang dibentuk dari proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, dan fibronectin yang akan membentuk basis dari matriks jaringan ikat baru sehingga dapat menutup jaringan yang terluka.⁹

Potensi sumber daya alam tumbuhan dan hewan sangat penting dalam perkembangan pengobatan terbaru. Sumber daya alam di Indonesia memiliki potensi yang besar terutama ikan, tetapi belum dimanfaatkan secara maksimal. Salah satunya yaitu Ikan haruan (*Channa striata*) yang memiliki potensi sebagai obat.¹¹ Ikan haruan (*Channa striata*) merupakan jenis ikan yang berpotensi dalam penyembuhan luka. Ikan haruan sering dikonsumsi terutama pasien pasca operasi seperti pasca melahirkan karena memiliki

khasiat mempercepat penyembuhan luka dalam maupun luka luar.¹⁰

Ekstrak ikan haruan memiliki kandungan senyawa penting pada proses sintesis jaringan berupa albumin, mineral seng (Zn), tembaga(Cu), dan juga besi(Fe) serta asam lemak tak jenuh. Albumin, Zn, Cu, Fe, dan asam lemak memiliki peranan yang penting yaitu untuk mempercepat proses penyembuhan luka berfungsi sebagai antiinflamasi dan mempercepat dalam proses proliferasi.⁷

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Setiawan (2015), pada tikus yang diberi ekstrak Ikan Haruan (*Channa Striata*) didapatkan ekstrak dengan konsentrasi 100% dapat mempengaruhi peningkatan jumlah neokapiler.¹² Dengan adanya hasil penelitian tersebut diatas, maka akan dilakukan penelitian bagaimana mengetahui efek pemberian ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) terhadap jumlah *Neutrofil* pada proses penyembuhan ulkus traumatikus pada tikus Wistar dengan konsentrasi 100%.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian *true* eksperimental laboratoris.¹³ Rancangan penelitian adalah *Post test only control grup design* untuk kelompok dibagi 6 yaitu kelompok K-1 (tanpa perlakuan selama 1 hari) K-3 (tanpa perlakuan selama 3hari), K+1 (diberi obat yang mengandung asam hyaluronat 0,2% selama 1 hari) K+3 (diberi obat yang mengandung asam hyaluronat 0,2% selama 3hari), P1 (kelompok perlakuan yang diberi ekstrak *Channa Striata* dengan konsentrasi 100% selama 1 hari) P3 (kelompok perlakuan yang diberi ekstrak *Channa Striata* dengan konsentrasi 100% selama 3 hari), pada

penelitian ini menggunakan 18 ekor tikus. Parameter yang digunakan yaitu neutrofil.

Pembentukan Ulkus Traumatikus mukosa bibir bawah tikus dioles dengan *clorhexidine gluconate* 0,12 %. Kemudian mukosa bibir bawah tikus dilukai dengan amalgam stopper dengan penampang 2 mm yang dipanaskan selama 1 menit dan disentuh selama 3 detik.¹⁴

Ikan Haruan dibersihkan dari sisik dan isi perut dibuang lalu dagingnya dipotong dalam ukuran kecil dengan potongan melintang dan ketebalannya +1 cm tanpa membuang tulangnya.¹⁰ Ekstrak haruan didapatkan dengan cara dikukus dengan perbandingan akuades dan ikan haruan 1:1. Akuades dimasukkan terlebih dahulu ke dalam panci kukus kemudian ditutup dengan saringan, dan ikan haruan diletakkan di atas saringan, dikukus dengan suhu 70 °C dengan api sedang selama 50 menit sehingga diperoleh cairan kuning. Cairan tersebut kemudian dirotari selama 5 jam untuk memisahkan akuades dan ekstrak sehingga dihasilkan cairan yang pekat berupa cairan berwarna kuning muda pekat kemudian disaring agar bersih dari kotoran, lalu disimpan dalam wadah.¹²

Gel *Channa Striata* dibuat dengan cara mencampurkan dari hasil ekstraksi *Channa Striata* dengan Na CMC 0,6%. Untuk pembuatan gel *Channa Striata* dengan konsentrasi 100% mencampurkan 25ml ekstrak *Channa Striata* pada 100ml Na CMC.

Pemeriksaan terhadap jumlah Neutrofil mukosa bibir tikus *Wistar* diamati dengan mikroskop CX31 kemudian dihitung berdasarkan tiga lapangan pandang. Perhitungan dilakukan dengan pembesaran 400x, yang nantinya hasil masing-masing kelompok perlakuan tersebut

dimasukkan dalam tabel banyak Rerata jumlah neutrofil pada tiap perlakuan.⁷

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah neutrofil terhadap pemberian ekstrak ikan haruan (*channa striata*) pada hari ke-1 dan hari ke-3 proses penyembuhan ulkus traumatikus mukosa rongga mulut tikus *Wistar*. Data hasil penelitian dianalisis dengan uji statistik parametrik *One-Way Anova* dan *PostHoc LSD*, dan diolah dengan program SPSS.

Tabel 1. Rerata dan simpangan baku jumlah neutrofil pada hari ke-1

Kelompok	Rerata±Standar Deviasi
K-	75,96±3,65
K+	72,96±2,97
P1	54,20±1,31

Tabel 2. Rerata dan simpangan baku jumlah neutrofil pada hari ke-3

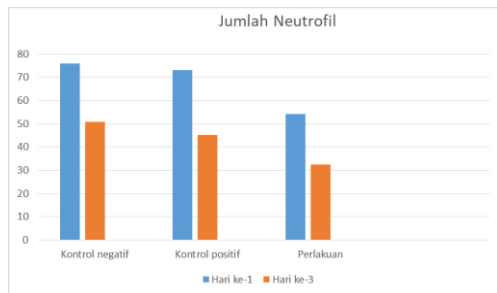
Kelompok	Rerata±Standar Deviasi
K-	50,76±2,04
K+	45,06±2,83
P1	32,50±,85

Keterangan :

K-:Kelompok Kontrol Negatif (ulkus traumatikus tanpa perlakuan)

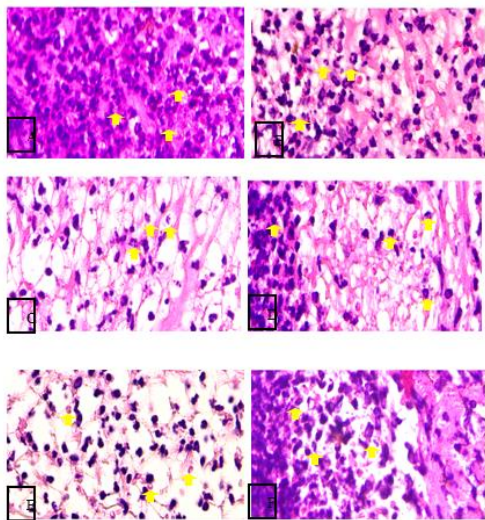
K+:Kelompok Kontrol Positif (ulkus traumatikus dengan aplikasi gel asam hyaluronat 0,2% secara topikal).

P1:Kelompok Perlakuan (ulkus traumatikus dengan aplikasi gel ekstrak *Channa Striata* 100% secara topikal)



Gambar 5.1. Rerata jumlah neutrofil

Berdasarkan tabel 1 dan 2 dan serta gambar 1. diketahui bahwa pada kelompok Perlakuan pada hari ke-3 menunjukkan jumlah neutrofil yang paling sedikit, sedangkan pada kelompok Kontrol negatif pada hari ke-1 menunjukkan jumlah neutrofil yang paling besar.



Gambar 5.2 Gambaran histologi jumlah neutrofil

Gambaran histologi jumlah neutrofil terlihat pada (a) Gambaran histologi neutrofil pada kontrol negatif hari ke-1(b) Gambaran histologi neutrofil pada kontrol negatif hari ke-3 (c) Gambaran histologi neutrofil pada kontrol positif hari ke-1(d) Gambaran histologi neutrofil pada kontrol positif

hari ke-3 (e) Gambaran histologi neutrofil pada perlakuan hari ke-1 (f) Gambaran histologi neutrofil pada perlakuan hari ke-3.

Tabel 2. Hasil uji statistik *One-way Annona*

Variabel	Sig.
Jumlah Neutrofil	0,000*

Tabel 2. Hasil Uji *LSD*

Kelompok	K(-)1	K(-)3	K(+)1	K(+)3	P1	P3
K(-)1		0,000*	0,164	0,000*	0,000*	0,000*
K(-)3			0,000*	0,016*	0,115	0,000*
K(+)1				0,000*	0,000*	0,000*
K(+)3					0,001*	0,000*
P1						0,000*
P3						

Keterangan: * $p < 0,05$

Dari hasil uji *PostHoc LSD* pada tabel 5.5. didapatkan nilai signifikansi $p < 0.05$ pada kelompok K(-)1 dibandingkan dengan kelompok K(-)3, K(+)3, P1 dan P3; kelompok K(-)3 dibandingkan dengan kelompok K(+)1, K(+)3, dan P3; kelompok K(+)1 dibandingkan dengan kelompok K(+)3, P1, dan P3; K(+)3 dibandingkan dengan kelompok P1, dan P3 terdapat perbedaan yang signifikan $p < 0.05$; kelompok P1 apabila dibandingkan dengan kelompok P3 terdapat perbedaan yang signifikan $p < 0.05$.

PEMBAHASAN

Ulkus traumatikus merupakan salah satu lesi yang sering terjadi pada mukosa mulut dapat terjadi akibat trauma mekanik, fisik, kimia, maupun

thermis. Lesi ini ditandai dengan ulkus dengan dasar berwarna kuning pada bagian tengah tampak fibrin dan pinggiran tampak berwarna merah yang mengalami peradangan tanpa adanya indurasi.¹⁵ Adanya trauma pada mukosa mulut dapat menimbulkan rasa nyeri, kesulitan mulut untuk beraktivitas dan ketidak nyamanan pasien.⁵

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dengan konsentrasi 100% terhadap jumlah Neutrofil pada proses penyembuhan ulkus traumatikus. Pemilihan konsentrasi ini berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Setiawan (2015), dengan khasiat ekstrak ikan Haruan (*Channa striata*) pada tikus yang diberi ekstrak Ikan Haruan (*Channa Striata*) didapatkan ekstrak dengan konsentrasi 100% dapat mempengaruhi peningkatan jumlah neokapiler pada proses penyembuhan ulkus traumatikus .

Pada pembuatan ulkus peneliti memilih lokasi pada mukosa labial tikus karena lokasi tersebut merupakan daerah yang mudah diamati dan mudah pengaplikasian obatnya. Pemberian obat pada penelitian ini dilakukan secara topikal karena secara topikal banyak keuntungan dibandingkan secara sistemik, yaitu seperti menurunkan resiko efek samping, lebih mudah dalam pengaplikasian, dan biaya obat lebih murah.¹⁶

Berdasarkan statistik deskriptif pada rerata hasil penelitian, didapatkan bahwa kelompok hari ke-1 hari memiliki jumlah neutrofil lebih tinggi daripada kelompok hari ke-3 pada seluruh kelompok kontrol dan perlakuan. Pada proses penyembuhan ulkus traumatikus inflamasi merupakan fase pertama dari proses penyembuhan

luka.⁸ Neutrofil merupakan sel pertama yang dilepaskan saat terjadi luka. Fase ini berlangsung pada 24 jam pertama sampai hari ke-3, dengan adanya pergerakan neutrofil ke pembuluh darah menuju luka meningkat pada 24-48 jam dan penurunan setelah hari ke-3, sehingga jumlah neutrofil hari ke-1 lebih banyak dibandingkan dengan hari ke-3.⁷

Berdasarkan penelitian (Tabel 5.5) didapatkan nilai signifikansi $p < 0.05$ pada kelompok K(-)1 dibandingkan dengan kelompok K(-)3, K(+)3, P1 dan P3; kelompok K(-)3 dibandingkan dengan kelompok K(+)1, K(+)3, dan P3, hal ini berarti ada perbedaan yang bermakna pada jumlah neutrofil. Pada kontrol negatif yang hanya diberi pakan dan aquades, hal ini dikarenakan tidak mengandung apapun. Proses penyembuhan ulkus tetap terjadi walaupun membutuhkan waktu yang lama, karena adanya fase inflamasi dari dalam tubuh terhadap ulkus tersebut.¹⁷

Terlihat perbedaan yang tidak signifikan nilai $p > 0.05$ antara kelompok perlakuan K(-)1 dan K(+)1 ($p = 0,164$) dan ; K(-)3 dan P1 ($p = 0,115$). Tidak adanya nilai yang signifikan karena waktu pemberian obat hanya 1hari, terhadap abrobsi obat kurang berefek. Pada kontrol negatif yang hanya diberi pakan dan aquades, hal ini dikarenakan tidak mengandung apapun, sehingga tidak memberikan efek pada proses penyembuhan.¹⁷

Berdasarkan penelitian (Tabel 5.5) didapatkan nilai signifikansi $p < 0.05$ pada kelompok K(+)1 dibandingkan dengan kelompok K(+)3, P1, dan P3; hal ini berarti ada perbedaan yang bermakna pada jumlah neutrofil. Asam hialuronat 0,2% merupakan salah satu obat untuk ulkus traumatikus, yang merupakan suatu bagian matriks ekstrasel dan

merupakan glikosaminoglikan utama yang disekresikan selama perbaikan jaringan.² Asam hialuronat dengan mekanisme aktivasi mampu dalam peningkatan proses penyembuhan luka dan modulasi respon inflamasi yaitu memicu proses peningkatan migrasi sel radang serta pemicu proliferasi, migrasi sel fibroblas dan sel epitel.¹⁸

Berdasarkan penelitian (Tabel 5.5) didapatkan nilai signifikansi $p < 0.05$ pada kelompok P1 apabila dibandingkan dengan kelompok P3, hal ini berarti ada perbedaan yang bermakna pada jumlah neutrofil. Kelompok hewan coba pada P1 dan P3 diberi terapi berupa ekstrak *Channa Striata* dengan konsentrasi 100%. Pemilihan *Channa Striata* sebagai alternatif terapi karena adanya kandungan pada ikan haruan (*channa striata*) berupa senyawa penting pada proses sintesis jaringan dan peranan penting dalam proses penyembuhan luka berupa albumin yang cukup tinggi, mineral seng (Zn), tembaga (Cu), dan juga besi (Fe) serta asam lemak tak jenuh. Albumin, Zn, Cu, Fe, dan asam lemak memiliki peranan yang penting yaitu untuk mempercepat proses penyembuhan luka berfungsi sebagai antiinflamasi dan mempercepat dalam proses proliferasi. Pada fase inflamasi banyak produk radang disekitar jaringan, seperti neutrofil yang meningkat sehingga menimbulkan pembengkakan atau edema.^{7,12}

Kandungan asam lemak tak jenuh pada ekstrak ikan haruan pada fase inflamasi dapat meregulasi sintesis prostaglandin dan dapat menginduksi penyembuhan. Prostaglandin yaitu salah satu produk jaringan yang timbul saat inflamasi yang mengaktifkan sistem makrofag dan memfagositosis benda-benda asing didaerah luka. Kandungan albumin pada ekstrak ikan haruan dapat meningkatkan albumin

dalam tubuh. Albumin yang rendah dapat menyebabkan rendahnya tekanan osmotik darah, yang menyebabkan edema.⁷ Kandungan mineral seng (Zn) dapat menstimulasi reepitelisasi dan berperan mempercepat penyembuhan dengan mengurangi peradangan.¹⁹ Kandungan tembaga (Cu) dan besi (Fe) merupakan senyawa yang membantu sintesis kolagen.⁷

Albumin memiliki fungsi yaitu menjaga tekanan osmotik antara cairan didalam dan diluar sel pada fase inflamasi. Albumin bermanfaat sebagai bahan dasar dalam pembentukan jaringan pada tubuh yang baru melalui proses katabolik dengan memecah albumin menjadi asam amino yang digunakan sebagai pembentukan jaringan baru.²⁰ Protein darah berupa albumin mampu mengikat Zn dan memiliki fungsi sebagai alat angkut utama Zn dalam plasma darah. Zn merupakan mineral mikro yang memiliki peran penting dalam proses biologis tubuh. Zn memiliki peran dalam proses epitelialisasi, proliferasi sel, dan kekuatan kolagen.⁷

Tembaga (Cu) bertanggung jawab untuk menjaga integritas membrane myelin, pembentukan tulang, dan pembentukan jaringan ikat, memiliki peranan penting dalam penyatuan kolagen dan elastin. Defisiensi Cu dapat menyebabkan gangguan pada fungsi dan aktivitas fagosit pada inflamasi, serta dapat menurunkan kekebalan tubuh.⁷ Pengiriman oksigen dan sintesis kolagen merupakan peranan dari Fe. Besi memiliki fungsi spesifik dalam metabolisme sintesis kolagen oleh prokolagen-prolin dioksigenase, dan besi adalah *co-factor* untuk protein dan enzim yang terlibat dalam metabolisme energy, apoptosis dan sintesis DNA.²¹ Asam lemak tak jenuh berfungsi sebagai antiinflamasi meregulasi

sintesis prostaglandin dan aktivasi neutrophil pada proses inflamasi dan menginduksi penyembuhan luka.¹⁰

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini secara umum dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak ikan haruan (*channa striata*), berpengaruh terhadap jumlah neutrofil pada proses penyembuhan ulkus traumatikus. Pemberian ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) dengan konsentrasi 100% paling efektif dalam menurunkan jumlah Neutrofil pada proses penyembuhan ulkus traumatikus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sunarjo Lanny, Ratnawati H. Hermien R., Manfaat Xanthone Terhadap Kesembuhan Ulkus Rongga Mulut Dilihat dari Jumlah Sel PMN dan Fiboblast. *Odonto dental journal*. 2015: 2(2): 14-21.
2. Mendrofa, A.N., S, I.K. & Mulawarmanti, D., (Extract of mangrove leaf (*A . marina*) accelerates the healing of traumatic ulcer); 2015. 14. pp.11–14.
3. Lewis, MAO & Jordan, RCK. A Colour Handbook Oral Medicine Second Edition, United Kingdom, Manson Publishing, p: 2012: 23-5.
4. Glick, M. Burket's Oral medicine 12th ed. People Medical publishing House, Connecticut-USA. 2015. P. 86-8.
5. Anindita P.S, Hutagalung B, Manoppo S.K.P, Gambaran Ulkus Traumatikus pada Mahasiswa Penggunaan Alat Ortodontik Cekat di Progam Studi Kedokteran Gigi Fakulta Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia. 2013.
6. Sunarjo Lanny, Ratnawati H. Hermien R., Manfaat Xanthone Terhadap Kesembuhan Ulkus Rongga Mulut Dilihat dari Jumlah Sel PMN dan Fiboblast. *Odonto dental journal*. 2015: 2(2): 14-21.
7. Agustin, R., Dewi, N. & Rahardja, S.D., Laporan Penelitian Efektivitas Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) dan Ibuprofen Terhadap Jumlah Sel Neutrofil Pada Proses Penyembuhan Luka Studi in Vivo pada Mukosa Bukal Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar. 2016: I(1).
8. Tamales, D.A.M., Dewi, N. & Rosida, L., Extract of haruan (*channa striata*) extract increasing reepithelialization count in wound healing process on wistar rat' s buccal mucosa Introduction. , 2016. 1(1), pp.12
9. Reinke & Sorg, wound repair and regeneration. Review Articles; Systematic Reviews and Meta-Analyses. 2012, Vol.49 pp:35-43
10. Sura, G.M., Carabelly, A.N. & Apriasari, L., luka punggung mencit (*Mus musculus*) terhadap jumlah neutrofil dan makrofag., 2013. 62(2), pp.41–44.
11. Siswanto, A., Dewi, N. & Hayatie, L., Effect of haruan (*channa striata*) extract on fibroblast cells count in wound healing. , 2016. 1(2), pp.1–6.
12. Setiawan, Reza. Ekstrak Ikan Haruan (*Channa Striata*) Meningkatkan Jumlah Neokapiler pada Penyembuhan Luka. Banjarmasin. Kalimantan Selatan. 2015. 14, (1).
13. Sudibyo. Metodologi Penelitian Aplikasi Penelitian Bidang Kesehatan cetakan ke 2 ISBN 978-979-028-096-0. Surabaya UNESA University Press. P 129-131, 137-138.
14. Damaiyanti DW. Aplikasi Ekstrak Air Teripang Emas sebagai Akselerator Proliferasi Fibroblast dan Kolagen Tipe I Ulkus Traumatikus Rongga Mulut Tikus Wistar. *Tesis*. FKG Universitas Airlangga: Surabaya. 2012. P. 45
15. Apriasari Maharani L. The Management of Chronic Traumatic Ulcer in Oral Cavity. Kalimantan Selatan. Faculty of Medicine, Lambung Mangkurat University. 2012. 45. (2).
16. Sartorius K., Boer J., Jemec G.B.E.. Topical Treaatment. In: Jemec G.B.E., Revus J., Leyden J.J. (eds) Hidradenitis Suppurativa. Springer : Berlin, Heidelberg. 2006. p.150
17. Rezeki S, Rachmi F.H., Putri R. Pengaruh Ekstrak Daun Pacar Kuku (*Lawsonia Inermis*) 7,5% Terhadap Penyembuhan Ulkus Traumatikus Pada Mukosa Oral. Progam Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala. Cakradonya Dent J ; 2012: 4(2):475-542.
18. Wulandari D.T. Isidora K. Dian W. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun

- Mangrove Api-Api Putih (*Avicennia Alba*) Terhadap Kesembuhan Ulkus Traumatikus. Surabaya. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah. 2015. 9 (1).
19. Santoso AH. Uji potensi Ikan Haruan (*channa strita*) sebagai hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi parasetamol. Tesis. Bogor: IPB, 2009. H. 1-3.
 20. Andrie Mohamad & Dies Sihombing., Efektivitas Sediaan Salep yang Mengandung Ekstrak Ikan Gabus (*Channa triata*) pada Proses Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka pada Tikus Jantan Galur Wistar. Pontianak. Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura. 2017. 4 (2).
 22. Wright JA, Richards T, Srai SS, The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. *Frontiers in Pharmacology* 2014. 2 (15).