

# Insiden Recurrent Aphthous Stomatitis dengan Riwayat Keluarga di Klinik Oral Medicine Rumah Sakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Dyah Indartini Setyowati, Leni Rokhma Dewi, Ayu Mashartini Prihanti

Laboratorium Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Univ. Jember

**Korespondensi:** Dyah Indartini Setyowati. Laboratorium Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. email : [dyahartadi.fkg@unej.ac.id](mailto:dyahartadi.fkg@unej.ac.id)

## ABSTRACT

**Background.** Family history is thought to play a role in patients suffering from Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS). The presence of RAS with family history is helpful in determining the possibility of hereditary factors in patients with RAS. Hereditary or genetic is one of the predisposing factors of RAS that still can not be fully explained. **Purpose.** The aim of this study is to determine the incidence of RAS patients with family history at the clinic OM RSGM FKG UNEJ. **Methods.** This study used descriptive analysis on data obtained from the results of tests conducted on patients at the Oral Medicine clinic. **Results.** RAS patients constituted 28.45% of the total nine groups of cases in patients who came at the Oral Medicine Clinic. Later, 73% of RAS patients with a history of parents or siblings suffering from RAS, 18% was due to hormonal predisposing factors and 9% due to other predisposing factors. **Conclusion** RAS patients were the most common cases of nine case groups. The RAS with family history is the largest percentage of patients coming to the OM RSGM UNEJ clinic.

Keyword: Recurrent Aphthous Stomatitis, Herediter, Genetik, Oral Medicine

## Pendahuluan

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) atau Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) masih merupakan salah satu kasus yang menarik untuk diteliti. Hal tersebut disebabkan karena banyak faktor yang berhubungan dengan RAS yang sampai saat ini belum bisa dijelaskan, seperti etiologi dari RAS itu sendiri, faktor predisposisi, kemudian adanya kontroversi pada penatalaksanaan RAS. RAS adalah suatu kondisi peradangan mukosa rongga mulut dengan karakteristik ulserasi yang berulang atau kambuhan dan kemudian ada masa bebas ulkus selama beberapa hari hingga minggu (gambar1). Disebut bebas ulkus oleh karena penderita peradangan ini tidak bisa dikatakan sembuh total karena akan mengalami peradangan yang sama atau berulang<sup>1,2</sup>.

Kata "aphthous" berasal dari bahasa Yunani yang diperkenalkan

oleh Hippocrates (450-370 SM) sebagai suatu kelainan di dalam rongga mulut. Dalam penggunaannya kata "aphthous" mengacu pada adanya ulser yang tidak diketahui penyebabnya<sup>1</sup>. Meskipun kenyataannya stomatitis aphthous merupakan penyakit mukosa oral yang paling sering terjadi pada manusia, namun penyebabnya masih belum bisa dijelaskan. Walaupun telah tersedia pengobatan simptomatik, namun RAS tidak dapat dicegah. Selama etiologi RAS belum dapat ditentukan, maka penelitian difokuskan pada faktor-faktor predisposisi timbulnya RAS. Semakin banyaknya penelitian dan teori-teori baru mengenai faktor predisposisi RAS maka memungkinkan suatu saat nanti apa yang saat ini masih kita anggap faktor predisposisi dapat dibuktikan sebagai etiologi<sup>1,2,3</sup>.



**Gambar 1. Gambaran klinis RAS pada mukosa mulut <sup>7</sup>**

Secara klinis RAS dibagi menjadi 3 bentuk umum, yaitu RAS minor, ulsernya berukuran kecil (< 1cm) dapat sembuh sekitar 7-10 hari. Bentuk yang kedua yaitu RAS mayor merupakan jenis ulser yang jarang terjadi (sekitar 10%), tetapi merupakan ulser yang paling parah karena berdiameter besar ( $\geq$  1cm), dapat timbul di dorsum lidah, *masticatory* mukosa atau gingiva dan bila sembuh dapat menimbulkan jaringan parut. Kemudian RAS herpetiformis. RAS herpetiform merupakan jenis ulser yang paling jarang terjadi (sekitar 5-10%), berdiameter sangat kecil tidak lebih besar dari 1mm, namun timbul dalam kelompok 10-100 buah lesi ini hampir menyerupai lesi ulserasi karena infeksi virus. <sup>3,4,5</sup>. RAS minor merupakan jenis ulser yang paling sering terjadi (sekitar 80%) dari semua kasus yang ada, timbul pada mukosa tidak berkeratin. Gambaran klinis RAS diawali dengan gejala prodromal yang jarang disadari oleh penderita yang digambarkan sebagai rasa seperti terbakar pada sekitar 24-48 jam sebelum terjadi ulser. Kemudian daerah tersebut berwarna kemerahan dan timbul papula berwarna putih. Ulser muncul setelah itu dan perlahan-lahan membesar pada 48-72 jam kemudian. Semua jenis RAS muncul dengan bentuk yang sama baik bulat maupun oval, sakit dan berbatas eritema <sup>1,5</sup>

Etiologi RAS hingga saat ini masih tidak diketahui dengan pasti. Terdapat beberapa faktor yang dikatakan berperan terjadinya RAS, yaitu genetik, defisiensi nutrisi, hipersensitivitas terhadap makanan, infeksi bakteri dan virus, perubahan hormonal, stress psikologik, obat-obatan dan trauma lokal. Pemunculan RAS mencapai puncak pada dekade kedua. Berdasarkan jenis kelamin, RAS cenderung lebih banyak ditemukan pada wanita <sup>6,7</sup>. Oleh karena etiologi RAS sampai saat ini masih belum dapat dijelaskan maka para peneliti berusaha memfokuskan penelitian-penelitiannya terhadap beberapa faktor yang diduga sebagai faktor predisposisi RAS <sup>7,8</sup>. Salah satu faktor predisposisi RAS yang sampai saat ini menjadi topik penelitian adalah faktor genetik. Sebenarnya pada tahun 1965 Ship diikuti Miller pada tahun 1977, telah melakukan penelitian adanya faktor keturunan yang merupakan salah satu faktor predisposisi dari RAS <sup>7,8,9</sup>.

Insiden RAS dipercaya meningkat pada pasien yang memiliki riwayat keluarga positif terkena RAS. Kurang lebih 50% keturunan derajat pertama dari penderita RAS juga akan mengidap RAS. Sircus berpendapat bahwa bila kedua orang tua menderita RAS maka diperkirakan besar kemungkinan timbul RAS pada beberapa anak-anaknya. Pasien

dengan riwayat keluarga RAS akan menderita RAS sejak usia muda dan lebih berat dibandingkan pasien tanpa riwayat keluarga RAS. Probabilitas perkembangan RAS mungkin sangat dipengaruhi oleh status RAS orang tua<sup>7,8,10</sup>.

Pada pasien RAS yang datang pada klinik OM juga banyak dijumpai adanya hubungan antara riwayat keluarga dan penderita RAS yang mendapatkan perawatan di klinik OM. Hal tersebut menjadi perhatian kami oleh karena bisa dijadikan sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan kebijakan dan penatalaksanaan pasien-pasien RAS terutama yang berhubungan dengan riwayat keluarga. Sampai saat ini perawatan pada kasus RAS dilakukan terutama pada pasien baru yang datang ke klinik sampai kontrol dan pasien terbebas sementara dari RAS. Belum ada perawatan yang bersifat terus menerus dengan mengevaluasi perawatan sebelumnya pada pasien-pasien RAS sampai benar-benar terbebas atau frekwensi kambuhannya dapat seminimal mungkin.

Penatalaksanaan RAS dilakukan dengan mengidentifikasi dan koreksi dari faktor-faktor predisposisi. Terapi yang diberikan pada pasien RAS adalah terapi paliatif. Tujuan dari terapi adalah untuk menghilangkan rasa sakit sehingga memungkinkan penderita mendapat asupan makanan yang adekuat, mengurangi infeksi sekunder, memicu penyembuhan ulser sehingga dapat mengurangi durasi dan mencegah rekurensi<sup>1,2,6</sup>.

Observasi pada penderita RAS di klinik OM tidak hanya bermanfaat sebagai bahan pertimbangan menentukan kebijakan dan penatalaksanaan RAS tetapi juga dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan penelitian-penelitian selanjutnya

terutama yang berhubungan dengan faktor genetik sebagai predisposisi dari RAS. Perbedaan ras dan lokasi dari penderita kemungkinan dapat menyebabkan perbedaan dari hasil penelitian adanya poliorfisme DNA pada penderita RAS dengan predisposisi genetik.

### **Metode Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif. Analisis data dilakukan dengan analisis statistik deskriptif untuk mengetahui insiden *Recurrent Aphthous Stomatitis* dengan riwayat keluarga pada pasien yang datang pada klinik OM RSGM FKF UNEJ. Lokasi penelitian dilakukan pada Klinik Ilmu Penyakit Mulut Rumah Sakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Waktu penelitian dilaksanakan selama 8 bulan (disesuaikan dengan putaran klinik di laboratorium Oral Medicine selama 2 semester) dari tanggal 1 Maret 2016 sampai dengan 1 Nopember 2016. Data diperoleh dengan melakukan anamnesa, pemeriksaan klinis dan pencatatan data pada seluruh pasien yang datang pada klinik OM. Pencatatan dilakukan pada saat pengisian kartu status diisi pada bagian kolom riwayat keluarga. Khusus pada pasien yang menderita RAS dilakukan pencatatan pada kemungkinan faktor predisposisi. Dibedakan tiga kelompok faktor predisposisi yaitu herediter, hormonal dan lain-lain (alergi, stress defisiensi nutrisi). Pasien RAS dengan riwayat keluarga di kelompokkan pada pasien dengan dugaan predisposisi herediter. Pasien dengan hasil anamnesa RAS dengan riwayat kambuhan selama periode menstruasi dikelompokkan pada faktor predisposisi hormonal. Namun jika ada pasien RAS pada periode menstruasi dan didapatkan juga

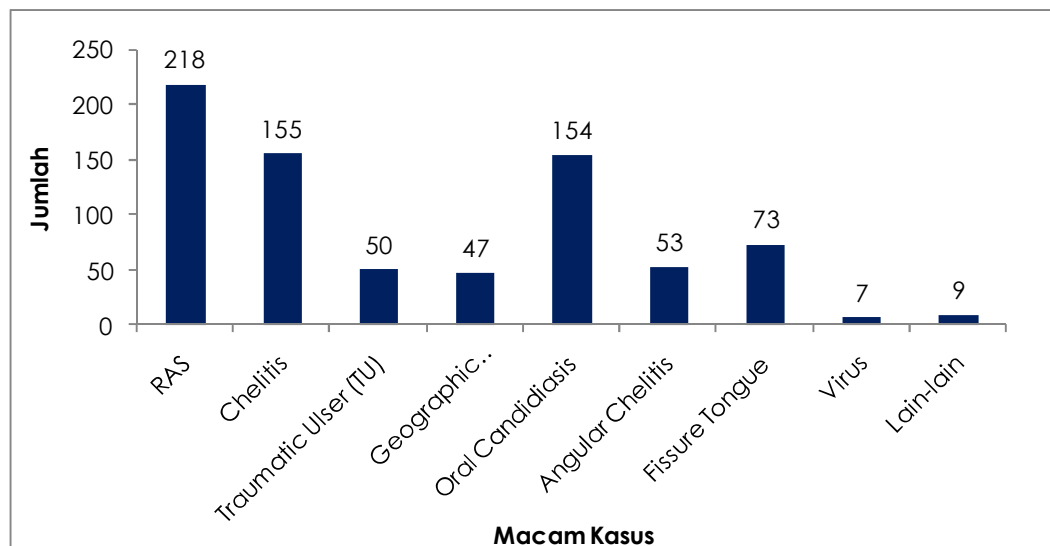
dengan riwayat keluarga, maka dikelompokkan pada predisposisi RAS dengan riwayat keluarga (herediter). Pada pasien RAS yang bukan berulang pada periode menstruasi dan tidak didapatkan RAS pada keluarga maka di kelompokkan faktor predisposisi lain-lain. Dari hasil analisa yang dilakukan pada seluruh pasien kemudian dilakukan prosentase untuk jumlah kasus terbesar. Pada Kasus RAS ditentukan masing-masing faktor predisposisinya, kemudian dilakukan prosentase untuk masing-masing faktor predisposisi.

### Hasil Penelitian

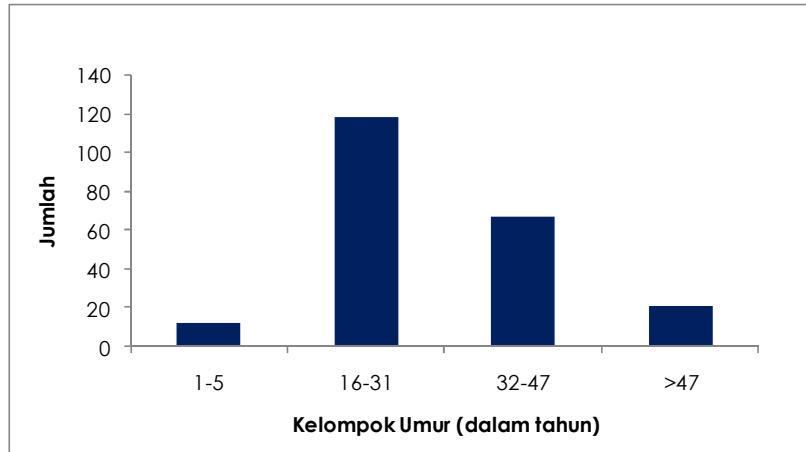
Hasil penelitian ini disajikan berupa diagram batang dan diagram lingkaran dibawah ini. Pada gambar 2 dijelaskan bahwa ada 9 kelompok kasus pasien yang datang dan dilakukan perawatan pada klinik OM RSGM UNEJ. Secara umum jumlah pasien yang datang selama periode 8 putaran di klinik Oral medicine (periode 1 Maret 2016 - 1

Nopember 2016) adalah berjumlah 766 pasien. Adapun jumlah untuk masing-masing kasus, pada urutan tertinggi yaitu RAS berjumlah 218 pasien atau 28,45%, urutan kedua yaitu cheilitis 155 pasien atau 20,2%, kemudian oral candidiasis 154 pasien atau 18,8%, fissure tongue 73 pasien atau 9,5%, traumatik ulser 50 pasien atau 6,5%, geographic tongue 47 pasien atau 6,1, dan infeksi virus 7 pasien atau 0,9%, dan karena penyebab lain 9 pasien atau 1,17% (gambar 2).

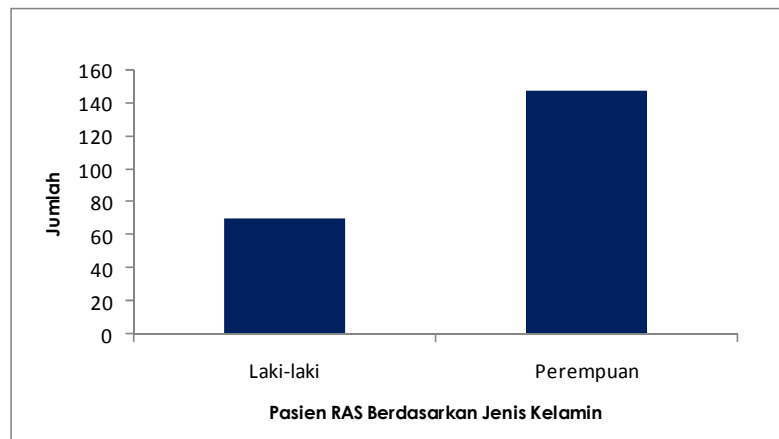
Pada gambar 3 dijelaskan bahwa, dari 218 pasien dengan RAS jika dikelompokkan berdasarkan umur maka jumlah pasien RAS terbesar yaitu pada umur 16-31 tahun berjumlah 118 pasien atau 50%. Kemudian pada umur 32-47 tahun sebanyak 67 pasien atau 30,7%. Pasien RAS pada umur lebih dari 47 tahun adalah 21 pasien atau 9,6% dan yang terakhir adalah pasien RAS antara umur 1-15 tahun adalah 12 pasien atau 5,5%.



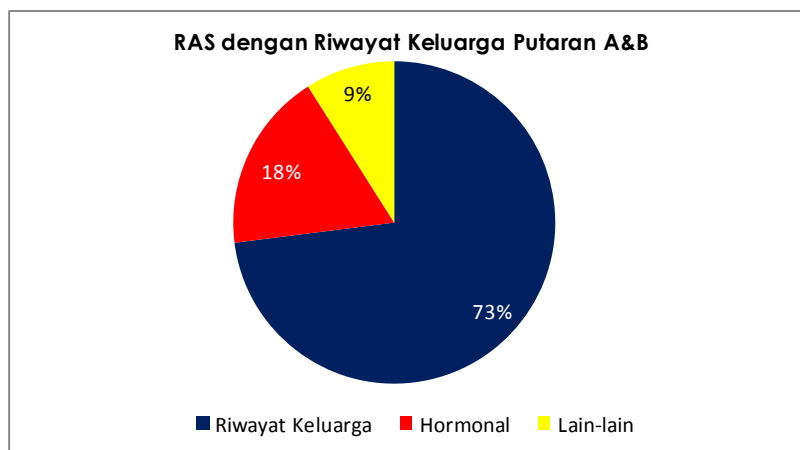
**Gambar 2.** Diagram batang jumlah pasien yang datang pada klinik Ilmu Penyakit Mulut RSGM UNEJ berdasarkan kelompok kasus periode 1 Maret sampai 1 Nopember 2016



Gambar 3. Diagram batang jumlah pasien RAS yang datang pada klinik OM RSGM UNEJ periode 1 Maret sampai 1 Nopember 2016 berdasarkan kelompok umur



Gambar 4. Diagram batang jumlah pasien RAS berdasarkan jenis kelamin pada klinik OM RSGM UNEJ periode 1 Maret sampai 1 Nopember 2016



Gambar 5. Diagram lingkaran prosentase jumlah pasien RAS dengan faktor predisposisi penyebab RAS pada klinik OM RSGM UNEJ periode 1 Maret sampai 1 Nopember 2016

Pasien RAS berdasarkan jenis kelamin di sajikan pada gambar 4. Dari jumlah total pasien RAS sebanyak 218 pasien, ditemukan bahwa pasien wanita merupakan jumlah pasien terbesar berdasarkan jenis kelamin yaitu sebesar 148 pasien atau 67,9%. Pasien RAS pada laki-laki berjumlah 70 pasien atau 32,1%.

Dari diagram lingkaran (gambar 5) dijelaskan bahwa RAS dengan riwayat keluarga merupakan faktor predisposisi dengan jumlah terbesar yaitu sebesar 73%. Kemudian faktor predisposisi kedua penyebab RAS adalah gangguan hormonal sebesar 25 % dan yang terakhir adalah karena penyebab lain, yaitu 2%.

### **Pembahasan**

Sampai saat ini etiologi RAS tetap belum bisa dijelaskan. Faktor-faktor yang dianggap sebagai faktor predisposisi antara lain faktor imunologi, riwayat atau latar belakang genetik, gangguan hormonal, alergi, infeksi, defisiensi vitamin dan mikro elemen, penyakit gastrointestinal (*celiac disease*, *Crohn's disease*, *ulcerative colitis*), dan stres .

Faktor Genetik dianggap memainkan peranan yang sangat besar pada pasien yang menderita RAS. Peran genetik sebagai faktor predisposisi pada stomatitis aphthous berulang untuk pertama kalinya dikemukakan oleh Ship pada tahun 1965 dan Miller pada tahun 1977, yang mengasumsikan bahwa adanya gen autosomal resesif atau multi gene yang diwariskan pada pasien RAS. Faktor risiko genetik yang dapat menentukan kerentanan individu pada kasus stomatitis aphthous berulang termasuk berbagai polimorfisme DNA didistribusikan dalam genom manusia. Perhatian khusus harus diberikan kepada perubahan

perubahan dalam metabolisme sitokin, yang meliputi: interleukin (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12), interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), gen transporter serotonin dan gen endotel nitrit oksida sintase<sup>7,8,9</sup>.

Insiden RAS dipercaya meningkat pada pasien yang memiliki riwayat keluarga positif terkena RAS. Kurang lebih 50% keturunan derajat pertama dari penderita RAS juga akan mengidap RAS. Sircus berpendapat bahwa bila kedua orang tua menderita RAS maka diperkirakan besar kemungkinan timbul RAS pada beberapa anak-anaknya. Pasien dengan riwayat keluarga RAS akan menderita RAS sejak usia muda dan lebih berat dibandingkan pasien tanpa riwayat keluarga RAS. Probabilitas perkembangan RAS mungkin sangat dipengaruhi oleh status RAS orang tua dan terdapat hubungan yang signifikan antara RAS pada kembar monozygote tapi tidak pada kembar dizygote<sup>8,9,10</sup>.

Faktor genetik RAS diduga berhubungan dengan peningkatan jumlah human leucocyte antigen (HLA), namun beberapa ahli masih menolak hal tersebut. Pada penelitian yang dilakukan pada penderita RAS dengan etnik yang berbeda ditemukan hubungan yang signifikan antara HLA dengan RAS, namun karena sample penelitian ini sedikit maka dianggap tidak mewakili populasi<sup>10,12</sup>. Pada penelitian di Turki ditemukan jumlah HLA yang tidak signifikan dibandingkan subyek kontrol sehat. Antigen HLA klas I dan II terlihat pada epithelium basal dan pada sel peri lesi pada semua lapisan epithelium pada fase awal ulserasi yang rupanya di mediasi oleh interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang dilepaskan oleh sel T. Antigen ini menyerang sel-sel melalui mekanisme sitotoksik dengan jalan

mengaktifkan terlepasnya sel mononuclear ke epithelium khususnya lapisan prickle sel sehingga terjadi kontak dengan apoptosis prickle sel yang kemudian di fagosit oleh neutrofil<sup>11,13,14</sup>.

Pada wanita, sering terjadinya SAR di masa pra menstruasi bahkan banyak yang mengalaminya berulang kali. Keadaan ini diduga berhubungan dengan faktor hormonal. Hormon yang dianggap berperan penting adalah estrogen dan progesteron. Dua hari sebelum menstruasi akan terjadi penurunan estrogen dan progesteron secara mendadak. Penurunan estrogen mengakibatkan terjadinya penurunan aliran darah sehingga suplai darah utama ke perifer menurun dan terjadinya gangguan keseimbangan sel-sel termasuk rongga mulut, memperlambat proses keratinisasi sehingga menimbulkan reaksi yang berlebihan terhadap jaringan mulut dan rentan terhadap iritasi lokal sehingga mudah terjadi RAS. Dalam hal ini progesteron dianggap berperan dalam mengatur pergantian epitel mukosa mulut. Secara histologis mukosa pipi mempunyai susunan epitel yang sama dengan mukosa vagina bagian proksimal. Keduanya tersusun dari epitel squamous yang tidak berkeratin dan terlihat derajat maturasinya sesuai pengaruh kadar hormon Estrogen dan Progesteron. Efek progesteron dalam jaringan periodonsium adalah meningkatkan produksi prostaglandin yang berkaitan dengan self limiting process, meningkatkan polymorphonuclear leukocytes, mengurangi efek anti-inflamasi glukokortikoid, mengubah sintesis protein kolagen dan nonkolagen serta metabolisme fibroblast, dan meningkatkan permeabilitas vaskuler.<sup>16,17</sup>

RAS juga dapat terjadi karena sensitifitas jaringan mulut terhadap beberapa bahan pokok yang ada dalam pasta gigi, obat kumur, lipstik atau permen karet dan bahan gigi palsu atau bahan tambalan serta bahan makanan. Setelah berkontak dengan beberapa bahan yang sensitif, mukosa akan meradang dan edematous. Gejala ini disertai rasa panas, kadang-kadang timbul gatal-gatal, dapat juga berbentuk vesikel kecil, tetapi sifatnya sementara dan akan pecah membentuk daerah erosi kecil dan ulser yang kemudian berkembang menjadi SAR<sup>16</sup>.

Beberapa peneliti telah membuktikan adanya hubungan yang signifikan antara stresor psikologis dengan pengaruh sistem imun, dimana respon imun tubuh dapat dimodulasi oleh stresor psikologis. Pada kondisi stres, hipotalamus memicu aktivitas sepanjang aksis HPA (hypothalamus-pituitary-adrenal cortex). Adrenal korteks mengeluarkan kortisol yang menghambat komponen dari respon imun. Kortisol ini akan melepaskan glukokortikoid dan katekolamin yang akan menyebabkan penurunan produksi INF- $\gamma$  (sitokin tipe 1) dan meningkatkan produksi IL-10 dan IL-4 (sitokin tipe 2) yang akan memicu terjadinya perubahan keseimbangan sitokin tipe 1/tipe 2 yang lebih ke arah respon tipe 2. Namun, penelitian terbaru menyatakan bahwa disregulasi dari keseimbangan sitokin tipe 1/tipe 2 inilah yang memainkan peranan penting dalam menghubungkan pengaruh stres terhadap sistem imun. Dalam upaya menghasilkan homeostatis akibat stres sering menghasilkan kondisi patologis terhadap tubuh<sup>17</sup>.

Beberapa hasil penelitian menjelaskan bahwa defisiensi nutrisi merupakan salah satu faktor

predisposisi terjadinya RAS. Defisiensi asam folat dan zat besi merupakan defisiensi nutrisi yang tersering yang menyebabkan RAS. Kemudian beberapa vitamin B, seperti B1, B2 dan B6 juga diduga berperan terhadap timbulnya RAS. Terapi dengan pemberian vitamin tersebut selama 3 bulan memberikan hasil yang cukup baik, yaitu ulserasi sembuh dan rekuren berkurang<sup>16</sup>.

Hasil penelitian RAS dengan faktor predisposisi genetik yang diketahui berdasarkan riwayat keluarga sangat kemungkinan dapat membantu untuk penatalaksanaan penderita RAS. Sampai saat ini pemeriksaan atau identifikasi gen yang berperan terhadap terjadinya RAS tentu membutuhkan biaya yang besar. Diharapkan dengan dilakukan anamnesa yang cermat mengenai hubungan pasien dengan penderita-penderita RAS yang lain dalam anggota keluarganya diharapkan dapat membantu untuk menetapkan faktor predisposisi genetik dari RAS. Sampai saat ini belum ada penatalaksanaan khusus untuk pasien RAS. Pengobatan yang dilakukan bersifat simptomatik. Namun demikian melakukan evaluasi pasien-pasien RAS terutama karena faktor predisposisi herediter sangat diperlukan dalam keberhasilan perawatan. Selain itu perlu pertimbangan dalam pemberian steroid topikal. Tujuan dari pengobatan simptomatik yang dilakukan adalah: untuk mengurangi rasa nyeri, mempersingkat perjalanan lesi, dan memperpanjang interval bagi kemunculan lesi. Obat yang dapat digunakan antara lain: anestetikum (benzocaine 4% dalam borax glycerine), obat kumur antibiotika (*chlorhexidine gluconate* 0,2%, larutan tetrasiklin 2%), anti inflamasi dan anti edema (*sodium hyaluronat*), obat muko-adhesive

dan anti inflamasi (bentuk kumur atau gel), kortikosteroid topikal (*triamcinolone in orabase*)<sup>14,15</sup>. Kortikosteroid tidak mempercepat penyembuhan lesi, tetapi dapat mengurangi rasa sakit pada peradangan yang ada. Sedangkan pada *triamcinolone in orabase*, kortikosteroid dicampur dengan media *orabase* yang dapat membuatnya melekat pada mukosa mulut yang selalu basah<sup>11,12</sup>. Namun demikian belum ada obat baik sistemik atau topikal yang dapat menyembuhkan pasien RAS. Dengan banyaknya penelitian-penelitian yang dilakukan diharapkan dapat dijelaskan faktor etiologi pada pasien RAS sehingga dapat membantu untuk menentukan penatalaksanaan yang tepat.

### **Kesimpulan**

Pasien RAS dengan riwayat keluarga merupakan pasien dengan prosentasi terbesar yang datang di klinik OM RSGM UNEJ, dimana kemungkinan hal tersebut berkaitan dengan faktor risiko genetik yang dapat menentukan kerentanan individu pada kasus stomatitis aphthous berulang termasuk berbagai polimorfisme DNA.

Sampai saat ini belum ada penatalaksanaan khusus untuk pasien RAS. Namun demikian sebaiknya dilakukan evaluasi bertahap (terus menerus) dengan kontrol secara teratur pada pasien-RAS terutama karena faktor predisposisi herediter, hal tersebut diharapkan dapat membantu kesembuhan pada pasien atau paling tidak meminimalkan kekambuhan.

Selain itu, diperlukan pertimbangan pemilihan dalam pemberian obat terutama anti inflamasi kortikosteroid topikal sehubungan efeknya jika dipakai terus menerus, sehingga perlu



dilakukan alternatif pemilihan obat topikal yang lain; dan diperlukan penelitian lanjutan untuk membuktikan perbedaan kerentanan setiap individu pada kasus RAS dengan riwayat keluarga.

#### Daftar Pustaka

1. Burket LW, Martin S, Glick GM, Ship JA. *Burket's Oral Medicine: Diagnosis and Treatment*. Edisi ke-11. 2008. Penerbit: BC Decker Inc.
2. Scully C. *Oral and Maxillofacial Medicine The Basis of Diagnosis and Treatment*. Edisi 3. 1993. Penerbit: Churchill Livingstone.
3. Coleman GC, Nelson JF. *Principles of Oral Diagnosis*. 1992. Penerbit: Mosby
4. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach.
5. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46:198-206
6. Cawson RA, Odell EW. Oral Pathology and Oral Medicine. *J Am. Dent. Assoc*. 2008; 134: 200-7.
7. Rathee M, Bhorla M, Boora P. Recurrent Aphthous Stomatitis : An Over view. *The internet Journal of family Practice* 2014; 13(1).
8. Slebioda S, Elzbieta S, Anna K. Recurrent Aphthous Stomatitis: Genetic aspects of etiology, *Postep. Derm . Alergol*. 2013; 2: 96-102.
9. Laskaris G. *Treatment of Oral Disease: A Concise Text book*. 2005. New York: Thieme.
10. Oz demir M, Hasan A, Fatma D, Emrah T, Burhan E. HLA – B \* 51 in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journ Compilation Acta Derm*. 2008.
11. Regezi JA, James J, Richard S, Jordan CK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. Ed 6. 2012. Saunders
12. Greenberg LB. *Burket: Ilmu Penyakit Mulut, Diagnosa dan Terapi*. 2003. Binarupa Aksara
13. Rogers RS. Recurrent Aphthous Stomatitis : Clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16: 278-83.
14. Boras V. Recurrent Aphthous Ulcerative Disease: presentation and management. *Australian Dental Journal* 2007; 52: 1.
15. Cawson RA, Odell EW. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. Ed. ke-7. 2008. Curchill-Livingstone, Edinburgh, pp. 220 - 224.
16. Farida S, AnnaA, Sri U. Hubungan Antara RAS dan Kadar Hormon Reproduksi Wanita. *Bul. Penelit. Kesehat*. 2009; 2: 79-86.
17. Jauhar MG, Pieter LS, Aurelia S. Gambaran Stomatitis Aftosa Rekuren dan Stres pada Narapidana di Lembaga Pemasarakatan Klas II B Bitung. *Jour. eGiGi (eG)*. 2015; 3(1): 104-7.