

تأثیر ترکیب گیاهی بلوط و بادرنجبویه در کنترل زخم های آفتی مینور مخاط دهان

دکتر غلامرضا جهانشاهی^{*}، دکتر فریبرز معطر^{**}، دکتر محمدرضا سلطانی^{***}

Evaluation of a Herbal Medicine in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcer

¹Jahanshahi GH. *DDS.MS.* ²Moattar F. *MS.* ³Soltani MR. *DDS.*

¹Assoc. Prof., Dept. of Oral Pathology Dentistry, Dental School, ²Professor, Dept. of Pharmacognozy, Pharmacy School, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan-IRAN. ³Dentist.

Key Words: Medicine, Herbal – therapy, Mouth Diseases therapy, Aphthous ulcer.

Background & Aim: In spite of popularity of RAS and unusual severity of discomfort, there isn't any complete resolution method for it. So any attempt of developing a remedy is valuable. Major objective in this study is evaluation the efficacy of a herbal medicine in controlling of RAS.

Method & Material: A double – blind clinical trial was designed Which included 86 patients with RAS and without any systemic background as case who received medicine (Acron & balmmint) and another 19 patients with RAS who received placebo (purslane). Convenience sampling method and chi-square & T-test were applied for analyzing of data.

Results: 86.6% of cases showed improvement of ulcer in the first day comparing with no patient of controls in the same periods. Overall improvement in case group was 1.2 ± 0.584 days and in controls was 3.8 ± 1.437 days. (P value < 0.001) Complete resolution in case obtain after 3.53 ± 1.664 days and in control after 6.84 ± 0.688 days. (P value < 0.001) We couldn't find any statistical difference between case and control about recurrence rate after 3 months follow-up.

Conclusion: In this study applying a herbal medicine contained Acron and blammint in controlling of RAS was successfully more affordable than placebo. Meanwhile further studies for analyzing the concentration of effective materials is necessary. *Beheshti Univ. Dent. J. 2004; 22(1):19-25*

خلاصه

سابقه و هدف: آفت مینور (RAS) Recurrent Aphthous Stomatitis فراوانی زیادی دارد چنانچه شیوعی بین ۲ تا ۵۰ درصد در جوامع مختلف برای آن گزارش شده است و از آنجا که بسیار دردناک است و درمان قطعی برای آن معرفی نشده است، از این رو تلاش در زمینه تهیه دارویی که این بیماری را کنترل نماید، مفید می باشد. هدف کلی در این طرح، تعیین میزان اثربخشی ترکیب داروی گیاهی بلوط و بادرنجبویه در کنترل و درمان RAS است.

مواد و روشها: مطالعه به شیوه Double-Blind انجام گرفت. ۸۶ بیمار RAS بدون بیماری سیستمیک وابسته در دو گروه مورد (۶۷ نفر) و شاهد (۱۹ نفر) در مطالعه با روش نمونه گیری Convenience شرکت داشتند. برای مقایسه و تحلیل نتایج در دو گروه از آزمون Chi-square و T-test استفاده شد. برای گروه مورد عصاره ترکیبی مساوی از بلوط و بادرنجبویه و برای گروه شاهد از عصاره گیاه

*دانشیار گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

**استاد گروه فارماکوتوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

***دندانپزشک

خرفه بعنوان دارونما استفاده شد. عصاره‌گیری به روش پرکولاسیون، صورت گرفت. یافته‌ها: در روز اول بعد از مصرف دارو، ۸۶/۶ درصد گروه مورد بهبودی نسبی را نشان دادند. در حالی که هیچ یک از افراد گروه شاهد بهبودی نداشتند. بطور کلی بهبودی نسبی در گروه مورد ۰/۵۸۴ ± ۱/۲ روز و در گروه شاهد ۱/۴۳۷ ± ۳/۸ روز با P-value < ۰/۰۰۱ و بهبودی کامل در گروه مورد ۱/۶۶۴ ± ۳/۵ روز و در گروه شاهد ۰/۶۸۸ ± ۶/۸۴ روز با P-value < ۰/۰۰۱ بطول انجامید. در زمینه جلوگیری از عود مجدد ضایعه، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های دریافت کننده دارو و دارونما دیده نشد. نتیجه‌گیری: در این مطالعه، استفاده از ترکیب گیاهی بلوط و بادرنجوبه توانست بطور موفقیت‌آمیزی در درمان RAS مؤثر واقع گردد. اما لازم است جهت بدست آمدن غلظت دقیق‌تر ترکیب مواد مؤثره، مطالعات گسترده‌تری صورت گیرد.

واژه های کلیدی: زخم آفت دهان، درمان بیماری های دهان، گیاه درمانی

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی سال ۱۳۸۳؛ جلد (۱) ۲۲: صفحه ۱۹ الی ۲۵

مقدمه

مبتلا به RAS در سه گروه مینور، ماژور و هرپتی فرم تقسیم می شوند^(۴۵).

معمولترین نوع RAS نوع مینور minor است که بصورت زخمهای عود کننده کوچک و دردناک با مرکزی نکروزه و حاشیه ای برجسته و اریتماتوز مشخص می شود و معمولاً کمتر از ۱۰ mm قطر دارند و با غشای سفید-خاکستری رنگی پوشیده شده اند. این ضایعات معمولاً بعد از ۱۴-۱۰ روز بدون اسکار بهبود می یابند^(۳).

در ارتباط با درمان و کنترل این بیماری تلاشهای بسیاری صورت گرفته اند، چنانچه در یک جمع بندی McBride (۲۰۰۰) درمانهای RAS را به پنج دسته طبقه بندی نموده است: ۱- آنتی بیوتیکها ۲- ضد التهابها ۳- مدیاتورهای ایمنی ۴- مواد بی حس کننده ۵- Alternative Agents^(۶).

گیاهان دارویی در این طبقه بندی در دسته Alternative Agents قرار می گیرند و از گذشته تاکنون بطور وسیعی در بسیاری از نقاط دنیا مورد استفاده قرار گرفته اند که از جمله آنها می توان از گیاهانی مانند:

واژه آفت Aphthai اولین بار توسط بقراط (۴۶۰-۳۷۰ سال قبل از میلاد مسیح) بکار برده شد، اما اولین توصیف کلینیکی و کامل آن در سال ۱۸۸۸ بوسیله Von mikulicz and kummel ارائه شده است. آفت عارضه شایعی است که درصد قابل توجهی به آن مبتلا می شوند. مطالعات اپیدمیولوژیک مشخص می کنند که شیوع RAS بین ۲ تا ۵۰ درصد در جوامع مختلف متفاوت می باشد. اما بیشترین تخمین‌ها در حدود ۵ تا ۲۵ درصد می باشند. در جوامع High Risk مانند دانشجویان و سربازان در حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد هم گزارش شده است^(۱). در واقع آفت راجعه دهانی Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) بیماری است که از مشخصات آن زخمهای عودکننده محدود به مخاط دهان می باشد که معمولاً هیچگونه علائم دیگری همراه آن نیست^(۲). علیرغم بررسیهای بعمل آمده درباره جزئیات کلینیکی، ایمنولوژیک میکروبیولوژیک، خونشناسی و هیستولوژیک این بیماری، هنوز نکات ناشناخته بسیاری در مورد آن باقیمانده اند^(۳). برحسب وضعیت بالینی، ضایعات بیماران

درصد و در صورت استفاده از هر دو فرم دارویی ۹۰ درصد اثربخشی در مورد ضایعات آفتی حاصل خواهد شد^(۱۴).

علیرغم تمساح تلاش های پراکنده ای که تاکنون در خصوص درمان و یا کنترل آفت مینور صورت پذیرفته که به گوشه هایی از آن اشاره شد، اما متأسفانه تاکنون هیچ راه حلی برای درمان قطعی این عارضه ارائه نشده است، لذا کسب اطلاعاتی در این رابطه و تلاش در زمینه یافتن دارویی که بتواند آنرا درمان کرده، یا حداقل باعث کاهش آلام بیماران شود ارزشمند خواهد بود. از اینرو هدف نهایی این طرح، تعیین میزان اثربخشی داروی ترکیب گیاهی بلوط و بادرنجبویه در کنترل آفت مینور دهان می باشد.

مواد و روشها

مطالعه با روش case-control و بصورت Double-Blind انجام شد. در ابتدای مطالعه دو گروه ۱۳۷ نفری در نظر گرفته شدند، اما بعد از انجام یک مطالعه اولیه (pilot study) ۸۶ نفری، بدلیل اختلاف بارزی که بین دو گروه دیده شد و با بکار بردن ضرایب حاصل از این مطالعه نیاز به دو گروه ۱۷ نفری با ضریب اطمینان ۹۹ درصد کفایت می نمود. اما بدلیل اینکه ۸۶ نفر داوطلب (۶۷ نفر گروه مورد و ۱۹ نفر گروه شاهد) قبلاً در مطالعه شرکت داده شده بودند، لذا بر آن شدیم تا علیرغم زیادتر بودن تعداد نمونه ها، نتایج تمامی این بیماران را در آنالیز نهایی داده ها شرکت دهیم. نمونه گیری به روش Convenience از بین بیماران مراجعه کننده با RAS بدون بیماری سیستمیک زمینه ایی صورت گرفت. بیماران در روزهای اول، دوم،

مریم گلی Sage ، بابونه Chamomile، هویج Carrot، طالبی Cantalop همچنین گل اشرفی، مر Myrrh، شیرین بیان Goldenseal, Canker root, liquorice ، شمععدانی وحشی wild geranium، درخت روغن tree oil، صبر زرد Aloe vera، بلوط دمدار oak نام برد^(۶-۱۰).

از موارد کاربرد گیاهان دارویی استفاده از دهانشویه شیرین بیان را می توان نام برد که توانست در یک مطالعه در ۷۵٪ بیماران سبب بهبودی گردد^(۷).

همچنین در کتاب درمان با گیاه به موردی اشاره شده است که در آن از ترکیب انجیر خشک، سیب، الکیل الملک و بابونه هر کدام یک قسمت به همراه مقدار کافی آب جهت استفاده از خواص سینرژیسیم ترکیب چند گیاه برای درمان این ضایعه انجام گرفته است^(۱۱).

اخیراً تحقیقی تحقیقی در دانشگاه علوم پزشکی قزوین در مورد تأثیر گیاه "myrtus" صورت پذیرفته است. در مطالعه مذکور محلول ۵ درصد بعنوان بهترین غلظت گیاه بدست آمد. زمان برطرف شدن سمپتوم سوزش در مورد آفت های مینور در این غلظت ۲/۶ روز و بهبودی کامل ۵/۴ روز گزارش شد^(۱۲).

تحقیقی دیگر در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با استفاده از ترکیب فلوس (۱/۵ قسمت) سر شاخه های جوان کاج (۲ قسمت) سنجد (۳ قسمت) و سماق (۳/۵ قسمت) بر روی ۹۴ بیمار صورت گرفت که در آن حدود ۶۴/۸۹ درصد بیماران طی روز اول علائم بهبودی را نشان دادند^(۱۳). در مطالعه دیگری در بیمارستان خورشید اصفهان اثر گیاه سنجد بر روی آفت و زخم های ناشی از تاول های پمفیگوس مورد ارزیابی قرار گرفت که مشخص شد در صورت استفاده از پودر گیاه ۶۰ درصد و در صورت استفاده از فرم قطره ایی ۶۹

همچنین تعیین میزان تانن به روش Folin-Denis و میزان فلاونوئیدهای موجود به روش Thin-layer chromatography (T.L.C) و اسپکتروفتومتری انجام شد (۲۰،۲۱،۱۳،۱۴).

برای راحتی استفاده بیماران و همچنین در نظر گرفتن این فرض که اگر دارو بتواند از عود ضایعه جلوگیری کند لازم است با تمامی سطوح مخاطی تماس داشته باشد، لذا فرم دارویی مورد استفاده بصورت دهانشویه انتخاب شد. به بیماران آموزش داده شد که تا زمان بهبودی کامل (حداکثر ۱۰ روز) روزانه ۴ مرتبه هر بار به مدت ۱ دقیقه از دهانشویه استفاده نموده و همچنین بعد از بهبودی در هر زمان که با عود ضایعه مواجه شدند جهت بررسی و معاینه مراجعه نمایند. بیماران حداقل به مدت ۳ ماه تحت مراقبت و پیگیری قرار داشتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها براساس آزمون های T-Test و Chi-square صورت گرفت.

یافته ها

از ۸۶ بیمار شرکت کننده در مطالعه ۶۷ نفر در گروه مورد و ۱۹ نفر در گروه شاهد قرار داشتند که شامل ۵۰ مرد و ۳۶ زن بودند. در معاینه روز سوم، ۹۷ درصد بیماران در گروه مورد کاهش درد را در مقایسه با ۱۵/۸ درصد بیماران در گروه شاهد گزارش کردند. در همین روز ۱۰۰ درصد بیماران گروه مورد در مقایسه با ۲۶/۳ درصد بیماران گروه شاهد کاهش سوزش را گزارش دادند. ($P < 0/00001$)

در روز اول بعد از مصرف دارو، ۸۶/۶ درصد در روز دوم ۱۰/۴ درصد بیماران گروه مورد بهبودی نسبی نشان دادند. (یعنی ۹۷ درصد بیماران تا پایان روز دوم بهبودی

سوم و پنجم و در صورت لزوم روزهای بعد از آن مورد معاینه قرار گرفتند و تا ۳ ماه جهت تعیین زمان عود ضایعه تحت بررسی قرار داشتند. در این مطالعه بهبودی نسبی به مواردی اطلاق می شد که سمیتوم ها و یا علائم زخم کاهش یافته بودند و بهبودی کامل شامل مواردی بود که زخم به طور کامل حداقل ۳ روز بعد از استفاده از دارو شفا یافته و اثری از آن برجای نمانده بود. برای ارزیابی میزان سوزش و درد تنها به گفته بیمار اکتفا می شد لیک تغییرات اندازه زخم بر حسب میلی متر اندازه گیری می شد.

از دو گیاه بلوط و بادرنجبویه (پوسته داخلی میوه بلوط و اندامهای هوایی بادرنجبویه) به مقدار مساوی جهت تهیه فرمولاسیون دارویی و از گیاه خرفه جهت تهیه پلاسبو استفاده شد. خرفه گیاهی است فاقد فلاونوئید، تانن و اسانس، یعنی کلیه مواد احتمالاً مؤثری که در ترکیب گیاهی بلوط و بادرنجبویه وجود دارند. عصاره گیری به روش پرکولاسیون (Percolation) انجام شد. در این روش بافت گیاهی را به صورت پودر درآورده و در ظرفی به نام پرکولاتور ریخته، سپس به آن حلال مورد نظر را اضافه می نمایند و پس از ۲۴ ساعت عمل عصاره گیری آغاز خواهد شد^(۱۴). حلال مورد استفاده الکل ۷۰ درصد و نسبت حلال به مواد گیاهی در عصاره گیاهی ۵/۱ در نظر گرفته شد^(۱۵). همچنین PH عصاره دارویی ۵/۴۵ و دارونما ۵/۹ و غلظت عصاره دارویی ۰/۵۸ g/cc و دارونما ۰/۵۶ g/cc تعیین گردید^(۱۶،۱۷).

اسانس گیری فرآورد براساس روش پیشنهادی BP_{gg}* و تفکیک ترکیبات مختلف آن به روش گاز کروماتوگرافی صورت گرفت^(۱۸،۱۹).

* British pharmacopoeia – 1988.

همچنین در مطالعه ای که در دانشگاه علوم پزشکی قزوین بر روی گیاه مورد انجام شد غلظت $0/5 \text{ g/cc}$ بعنوان بهترین غلظت گیاهی مشخص گردید. زمان بهبودی نسبی با استفاده از این دهانشویه $2/6$ روز و بهبودی کامل $5/4$ روز گزارش شد^(۱۲). در مطالعه حاضر در ترکیب گیاهی بلوط و بادرنجبویه غلظت $0/58 \text{ g/cc}$ مورد استفاده قرار گرفت که تقریباً مشابه غلظت بکار رفته در مورد گیاه مورد می باشد. اما زمان بهبودی نسبی $1/2$ روز و بهبودی کامل $3/5$ روز حاصل شد، یعنی نتایج به مراتب بهتری در مصرف دهانشویه ترکیبی از گیاهان بلوط و بادرنجبویه در مقایسه با گیاه مورد بدست آمد. از آنجا که ترکیب گیاهی مورد مطالعه توانست در مدت کوتاهتر در جهت رفع سمپتوم ها و حتی بهبودی کامل زخمهای آفتی در مقام مقایسه با چند داروی گیاهی بکار رفته در مطالعات قبلی، مؤثر باشد، می توان برای اثرات مفید و بارزتر آن علل احتمالی زیر را پیشنهاد نمود:

۱ - تانن ها می توانند عامل ایجادکننده اثر درمانی باشند. تانن ها در ترکیب با پروتئین ها مقاومت آنها را در برابر آنزیم های پروتئولیتیک بالا می برند. لازم به ذکر است که کاتشولها (نوعی تانن) در برابر استافیلوکوک ارئوس مقاوم به متی سیلین دارای خاصیت باکتریسیدال می باشند^(۱۴).

۲ - عامل دیگری که می تواند در مکانیسم احتمالی نقش داشته باشد فلاونوئیدهای موجود در عصاره گیاهی هستند. فلاونوئیدها با اثرات ضد شکنندگی و خونریزی از مویرگها و تسریع بهبودی زخمهای اپی تلیالی با مهار یا فعال سازی آنزیمها می توانند در بهبود زخمها نقش بسزایی داشته باشند^(۱۴).

۳- همچنین اسانسهای موجود در عصاره ممکن است

داشتند) در حالی که در روز اول در هیچ یک از بیماران گروه شاهد بهبودی گزارش نشد و در روز دوم تنها $26/3$ درصد آنها بهبود نسبی داشتند.

در معاینه ای که به منظور تعیین بهبودی کامل بیماران انجام گرفت، در روز اول هیچ یک از بیماران هر دو گروه بهبودی کامل نداشتند، اما در روز دوم در $43/3$ درصد گروه مورد بهبودی کامل دیده شد در حالیکه در هیچیک از افراد گروه شاهد در این روز بهبودی کامل دیده نشد.

بطور کلی براساس آزمون T-test مقایسه ای بین میانگین روزهای بهبودی در بیماران دو گروه بعمل آمد که نشان داد بهبودی نسبی در گروه مورد $1/2 \pm 0/584$ روز و در گروه شاهد $3/8 \pm 1/437$ روز با $(P < 0/001)$ و بهبودی کامل در گروه مورد $3/53 \pm 1/664$ روز و در گروه شاهد با توجه به معاینه در روزهای پنجم و بعد از آن $6/84 \pm 0/688$ روز با $(P < 0/001)$ بطول انجامیده است. میانگین مدت زمان عود در گروه مورد $2/4$ ماه و در گروه شاهد $2/2$ ماه بطول انجامید و آزمون T-Test بکار رفته در این مورد اختلاف آماری معنی دار، بین گروههای دریافت کننده دارو و دارونما را از این حیث نشان نداد.

بحث

همچنانکه ذکر شد در تحقیقی که در مورد دهانشویه شیرین بیان در درمان ضایعات آفتی صورت گرفت، استفاده از این دهانشویه سبب بهبودی در 75 درصد بیماران شد^(۷) و این در حالی بود که داروی مورد آزمایش در این مطالعه در پایان روز چهارم در $86/6$ درصد بیماران سبب بهبودی کامل شده بود.

مطالعات بالینی گسترده تر و حجم نمونه بیشتر صورت گیرد. همچنین با توجه به اینکه در طول مطالعه تعداد زیادی از بیماران در استفاده از ترکیب الکلی این دارو در مخاط دهان خود احساس سوزش می نمودند، شاید بهتر باشد در صورت امکان از ترکیبی با درجه الکلی پائین تر و یا حتی عصاره آبی این فرآورده استفاده نمود.

در خاتمه لازم به ذکر است که انجام این طرح با کمک و حمایت های مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان امکان پذیر شد که بدین وسیله مراتب تشکر و قدردانی خویش را اعلام می نمائیم.

دارای اثرات ضد باکتریایی، ضد ویروسی و ضد قارچی بسیار قوی باشند و علیه میکروارگانیسم هایی مانند: باسیلوس آنتراسیس، ایشیرشیاکولی، پسودوموناس و کانیدیا آلبیکانس و بسیاری دیگر مؤثر باشند^(۱۲).

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه مقدماتی که نشان دهنده ترکیب دارویی گیاهی به مراتب مؤثرتر از داروهای گیاهی بکار رفته در مطالعات قبلی است، پیشنهاد می شود که ماده مؤثر این ترکیب بصورت دقیق تر تعیین مقدار شده و تلاش جهت استاندارد نمودن این دارو با

References:

1. Ship JA, Lavery K, Blomquist JE: Recurrent aphthous stomatitis—An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1996;**81**: 141-147
2. برکت-ل، ترجمه، رضایی - م: استئوماتیت آفتی عود کننده: بیماری دهان برکت تشخیص و درمان. چاپ اول، تهران، مؤسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، ۱۳۷۵؛ فصل ۵: ۳۲۴
3. Ship JA, Speight PM, Morgan PR: Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000;**31**:95-112
4. Burgess JA, Johnson BD, Sommers E: Pharmacological management of recurrent oral mucosal ulceration. *Drugs* 1990;**39**:54-65
5. Rogers RS: Recurrent aphthous stomitis: clinical characteristic and evidence for an immunopathogenesis. *J investigative Dermatology* 1997;**69**:499-509
6. McBride DR, Macbride DR, Krause LS: Management of Aphthous ulcers. *Am Family Physician* 2000;**62**:149-154
7. Rodu B, Mattingly G: Oral Mucosal ulcers, Diagnosis and management. *J Am Dent Assoc* 1992;**123**:83-86
8. Blumenthal M, Orell SR, Sterrett GF: The complete commission E monographs: Therapeutic Guide to Herbal medicine. 3rd Ed. *Boston MA Integrative Medicine Communications* 1998;Chap8:121-123
9. Weinberg MA, Insler MS, Campen RB: Mucocutaneous features of Autoimmune blistering diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997;**84**:517- 534
10. Burgess JA, Johnson BD, Sommers E: Pharmacological management of recurrent oral Mucosal ulceration. *Drugs* 1990;**39**:54-65
۱۱. صمصام شریعت - س ه، معطر- ف، افشاری پور - س: داروهای بیماریهای دهان، حلق، لته و دندانها. درمان با گیاه. چاپ پنجم. اصفهان: مؤسسه انتشارات مشعل؛ ۱۳۶۸: ۱۱۱

۱۲. عظیمی حسینی - ص، مرتضوی تودشکی - الف: تأثیر مورد در درمان ضایعات آفتی مخاط دهان. هفته نامه پزشکی امروز علمی - ویژه گیاهان دارویی، ضمیمه شماره ۳۱۲، دی ماه ۷۸: ۱-۳
۱۳. هدایتی - ف: بررسی بالینی داروهای ضد آفت دهان و ارائه فرمولاسیون دارویی مناسب. پایان نامه دکترای داروسازی، دانشکده داروسازی. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، شماره ۳۱۵۲، سال تحصیلی ۱۳۷۱
۱۴. پیراولیاء - م ج: بررسی فرآورده های مختلف تهیه شده از پریکارپ میوه گیاه سنجد بر روی اولسره های مخاط دهان، آفت و اولسره های پمفیگوس. پایان نامه دکترای داروسازی، دانشکده داروسازی. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، شماره ۳۴۳۵، سال تحصیلی ۱۳۷۲
۱۵. صمصام شریعت - س ه: استخراج مواد متشکله گیاهان دارویی. عصاره گیری و استخراج مواد مؤثر گیاهان دارویی و روشهای شناسایی و ارزشیابی آنها. چاپ اول. اصفهان، انتشارات مانی، ۱۳۷۱، ۱۶-۱۴
16. Vincent S, Dolilly GF: Clinical and therapeutic features of aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:79-86
17. Micheal T: Aphthous stomatitis. Textbook of Natural Medicine. 2nd Ed. Churchill Livingstone. London. 1999;Chap12:1085-1087
18. Brown RS, Bottomley WK: Combination immunosuppressant and Topical steroid therapy for treatment of recurrent major aphthous. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:42-44
۱۹. صمصام شریعت - س ه: استخراج مواد متشکله گیاهان دارویی: عصاره گیاهی و استخراج مواد مؤثره گیاهان دارویی و روشهای شناسایی و ارزشیابی آنها. چاپ اول. اصفهان، انتشارات مانی، ۱۳۷۱، ۴۸-۴۷
20. Rodu B, Russell CM: Performance of a hydroxypropyl cellulose film in normal and ulcerated oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:699-703
21. Taylor LJ, Walker DM, Bagg, J: A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1993;175:125-129