

مقایسه اثر محلول های دهانشویه سوکرافیت و تتراسایکلین بر آفت راجعه دهانی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی یکسان شده

دکتر محمد شهیدی دادرسی^۱، دکتر هاله ناصح غفوری^۲، دکتر لطیف گچکار^۳

۱- استادیار، ۲- دستیار؛ گروه پوست، ۳- دانشیار، گروه بیماریهای عفونی؛ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه: درمانهای فعلی که در درمان آفت مکرر دهان بکار می روند یا اثر قابل ملاحظه ای ندارند و یا عوارض جانبی، کاربرد درازمدت آنها را محدود می کند.

هدف: مقایسه اثر محلولهای دهانشویه سوکرافیت و تتراسایکلین بر آفت راجعه دهانی.

روش اجرا: این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی یکسان شده بر روی ۶۰ بیمار واجد شرایط و مبتلا به آفت راجعه دهانی مراجعه کننده به درمانگاههای پوست بیمارستانهای وابسته به مرکز تحقیقات پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سالهای ۸۰ و ۸۱ انجام شد. پس از قرارداد افراد همسان از نظر سن، جنس و نوع آفت، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه شاهد (۳۴ نفر) و مورد (۲۶ نفر) تقسیم شدند. گروه مورد تحت درمان با دهانشویه سوکرافیت یک گرم در ۱۵ میلی لیتر و گروه شاهد تحت درمان با دهانشویه تتراسایکلین ۲۵۰ میلی گرم در ۱۵ میلی لیتر روزانه ۴ بار قرار گرفتند و به فواصل ۱۵ روز یکبار

پیگیری شدند. تجزیه و تحلیل آماری بر اساس آزمونهای T و chi-square با قبول سطح معنی داری اختلافات $P < 0/05$ انجام شد.

یافته ها: اختلاف بین دو گروه از نظر دفعات ایجاد آفت، طول زمان بهبودی و میزان درد آفت از لحاظ آماری معنی دار نبود. اما میزان رضایت بیماران از درمان در گروه مورد به طور معنی داری در انتهای درمان ($P < 0/03$) و در انتهای دوره پیگیری ($P < 0/04$) بیشتر بود. هیچگونه عارضه جانبی در دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: در درمان آفت مکرر دهانی، محلول موضعی سوکرافیت بصورت دهانشویه با اثرات درمانی برابر با تتراسایکلین، می تواند همانند سایر درمانهای موضعی بخصوص در مواردی که احتمال بلع تصادفی یا جذب مخاطی وجود دارد، به علت بی عارضه بودن جذب سیستمیک، مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: آفت راجعه دهانی، سوکرافیت، تتراسایکلین.

فصلنامه بیماریهای پوست، تابستان ۱۳۸۲؛ ۲۴: ۱۰-۳

مقدمه

بیماری آفت مکرر دهانی به زخمهای گرد یا بیضی کم عمق با غشای کاذب و حاشیه قرمز رنگ در دهان اطلاق می شود که به فواصل چند هفته تا چند ماه عود و فروکش

مؤلف مسئول: دکتر محمد شهیدی دادرسی - خیابان کارگر جنوبی، چهارراه لشکر، بیمارستان لقمان حکیم، مرکز تحقیقات پوست.

صندوق پستی ۴۱۶-۱۳۱۸۵

می کنند. این بیماری شایعترین علت زخمهای دهانی است و تقریباً ۲۵٪ کل جمعیت را مبتلا می سازد (۱). بیماری آفت مکرر دهان به سه دسته مینور، ماژور و تب خالی تقسیم می شود. تشخیص بیماری بصورت بالینی است و در صورت وجود تاریخچه ای مبنی بر عود و بهبود مکرر تأیید می شود. در حال حاضر هیچگونه درمان قطعی که منجر به فروکش دائمی ضایعات آفت دهان شود، وجود ندارد (۱).

در موارد خفیف از ترکیبات موضعی مانند تتراسایکلین و استروئیدهای موضعی و در موارد شدید از درمانهای سیستمیک از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها، استروئید، کلشی سین، داپسون و حتی تالیدومید استفاده می‌شود.

درمانهای سیستمیک دارای عوارض متعدد گوارشی، خونی و متابولیک بوده و با توجه به سیر بالینی طولانی و عودکننده بیماری کاربرد دراز مدت آنها منطقی به نظر نمی‌رسد. درمانهای موضعی و تسکینی نیز تأثیر درمانی قابل ملاحظه‌ای ندارند (۱).

سوکرالفیت یک نمک بازی غیرقابل جذب آلومینیوم است که برای پیشگیری و درمان اولسر پپتیک بصورت خوراکی کاربرد دارد (۲،۳). این دارو با ایجاد یک پوشش محافظتی بر روی زخم، تحریک پروستاگلاندین‌ها و افزایش جریان خون موضعی، تحریک ایجاد عوامل رشد اپی‌تلیال و نیز مهاجرت سلولها به ترمیم زخم کمک می‌کند (۴-۶). اثر سواکرالفیت در پیشگیری از التهاب مخاط ناشی از شیمی درمانی، رادیوتراپی و نیز آفت‌های دهانی و ژنتال در بیماری بهجت و آفت مکرر دهانی در مطالعات قبلی نشان داده شده است (۷-۱۱) و در برخی از این مطالعه‌ها، ارجحیت این درمان نسبت به سایر درمانها در مورد ایجاد دوره فروکش طولانی حتی پس از قطع درمان اثبات گردیده است (۸،۱۲).

تتراسایکلین نیز از دیرباز به عنوان یکی از درمانهای موضعی مؤثر بر آفت راجعه دهانی مطرح بوده است و اثر آن با توجه به اینکه برخی از عوامل عفونی از نظر علت‌شناسی در ایجاد آفت دخیل دانسته شده‌اند قابل توجه است (۱۳-۱۶). این دارو علاوه بر ارزانی و در دسترس بودن، برخلاف برخی دیگر از درمانهای ضد آفت مانند دیفن هیدرامین و بنزو کائین و ... صرفاً اثر بی‌حس‌کننده و تسکینی ندارد و برای مقایسه با سوکرالفیت، همتای درمانی مناسبی به نظر می‌رسد.

در این زمینه بر آن شدیم تا اثر محلول دهانشویه سوکرالفیت و تتراسایکلین را بر آفت راجعه دهانی و پاسخ

Archive of SID
درمانی (کاهش دفعات ایجاد ضایعات، کاهش زمان بهبود ضایعات، کاهش درد ضایعات) و عوارض ناشی از درمان را در این دو گروه با هم مقایسه کنیم. در صورت مؤثر بودن محلول موضعی سوکرالفیت، یک داروی بدون عارضه، ارزان قیمت و در دسترس به درمانهای رایج در آفت اضافه خواهد شد.

روش اجرا

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی و روش جمع‌آوری اطلاعات، مصاحبه و مشاهده بود. در این مطالعه از میان کلیه بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستانهای لقمان حکیم و بوعلی تهران در طی سالهای ۸۰ و ۸۱، بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی را مورد بررسی قرار دادیم. در صورت وجود هر یک از معیارهای زیر بیمار از جامعه مورد مطالعه حذف شد:

۱- وجود هر گونه بیماری زمینه‌ای همراه با علائم بالینی و آزمایشگاهی آن از جمله آفت دوقطبی، درگیری اعضاء داخلی و علائمی دال بر بهجت، SLE، بیماری التهابی روده، ANA مثبت، پاترژنی مثبت (این دو آزمایش در ابتدای مطالعه برای کلیه بیماران درخواست شد) و کم خونی ناشی از فقر آهن، B₁₂ و فولات (۱۷،۱۸،۱).

۲- مصرف داروهای سیستمیک کمتر از ۱۲ هفته و داروهای موضعی کمتر از ۴ هفته پیش از ورود به مطالعه.

۳- کودکان زیر ۷ سال و کلیه بیمارانی که به علت اختلالات عصبی یا آناتومی قادر به غرغره کردن و ممانعت از بلع دارو نبودند.

سپس بیماران فاقد شرایط فوق که جهت ورود به تحقیق اعلام آمادگی کرده و بطور متوالی (sequential) به درمانگاهها مراجعه نمودند براساس اعداد تصادفی در یکی از گروههای مورد (تحت درمان با دهانشویه سوکرالفیت) یا شاهد (تحت درمان با دهانشویه تتراسایکلین) قرار داده شدند و برای هر یک از این افراد از سایر مراجعین فردی همسان شده از نظر سن، جنس و نوع

آفت در گروه شاهد قرار داده شد.

اطلاعات مربوط به بیماران در مورد تعداد متوسط دفعات ایجاد ضایعات بصورت فاصله ایجاد حملات آفت از یکدیگر به روز، زمان بهبود ضایعات به روز و میزان درد آفت قبل از درمان طبق معیار ذیل:

- ۱- بدون درد و ناراحتی هنگام غذا خوردن، آشامیدن یا صحبت کردن
- ۲- درد و ناراحتی خفیف هنگام غذا خوردن، آشامیدن یا صحبت کردن
- ۳- درد و ناراحتی متوسط هنگام غذا خوردن، آشامیدن یا صحبت کردن
- ۴- درد و ناراحتی شدید هنگام غذا خوردن، آشامیدن یا صحبت کردن

در طی پرسشنامه‌ای در بدو ورود هر بیمار جمع آوری شد.

با توجه به اطلاعات و تحقیقات انجام شده اخیر، مجموعاً ۶۰ بیمار (۲۶ نفر در گروه مورد و ۳۴ نفر در گروه شاهد) وارد مطالعه شدند. به بیماران گروه مورد توصیه شد که ۱۶ عدد قرص سوکرالفیت ۵۰۰ میلی گرم را در یک لیوان آب به حجم تقریبی ۱۲۰ میلی لیتر حل کنند. این محلول معلق حاوی ۱ گرم سوکرالفیت در هر ۱۵ میلی لیتر محلول طبق فرمول Ferraro می‌باشد (۸). بیماران روزانه ۴ بار (بعد از صرف هر وعده غذا و قبل از خواب) یک قاشق غذاخوری سر پر (۱۵ میلی لیتر) از این محلول را حداقل به مدت ۲ دقیقه غرغره کردند. گروه شاهد نیز یک کپسول ۲۵۰ میلی گرمی تتراسایکلین را در یک قاشق سر پر غذاخوری (۱۵ میلی لیتر) آب حل و به همان ترتیب غرغره کردند.

بیماران به مدت ۳ ماه درمان مورد نظر را ادامه دادند و تا ۳ ماه بعد نیز پیگیری شدند. در طی این مدت بیماران هر ۲ هفته یک بار بصورت حضوری یا تلفنی در مورد ایجاد ضایعه جدید و مدت زمان بهبود ضایعه قبلی یا جدید و نیز میزان درد ضایعات مورد مصاحبه قرار گرفتند و در نهایت میزان رضایت خود را از درمان به درجات ضعیف، متوسط

یا زیاد اعلام کردند.

تجزیه و تحلیل آماری بر اساس آزمونهای T برای متغیرهای کمی و chi-square برای متغیرهای کیفی با سطح معنی داری اختلافات در حد $P < 0.05$ انجام شد.

یافته‌ها

در این تحقیق ۶۰ فرد مبتلا به آفت راجعه دهانی در دو گروه ۲۶ نفری (گروه مورد: دریافت کننده سوکرالفیت و ۳۴ نفری (گروه شاهد: دریافت کننده تتراسایکلین) مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات زمینه‌ای افراد فوق در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

۹ نفر از گروه شاهد در هفته ۱۲ درمان دچار ضایعه جدید گردیدند. اختلاف مشاهده شده بین گروه‌ها معنی دار نبود. فاصله بروز آفت جدید در گروه مورد در چهارمین هفته حین درمان $27/5 \pm 2/9$ روز و در گروه شاهد $10/5 \pm 0/7$ روز بود ($P < 0.0001$). در پیگیری‌های بعدی اختلافی از نظر فاصله بروز ضایعه جدید بین دو گروه وجود نداشت (جدول شماره ۲). در ۲۳ نفر از گروه مورد و ۳۴ نفر از گروه شاهد در آخر هفته دوم درمان، ضایعات آفتی بهبود یافته بودند و در پیگیری‌های بعدی با احتساب ضایعات جدید اختلافی از نظر میزان بهبودی ضایعات در دو گروه دیده نشد.

در روز ۱۴ درمان، زمان بهبودی از آفت در گروه مورد $3/6 \pm 1/2$ روز و در گروه شاهد $3/1 \pm 1$ روز بود. زمان بهبودی از آفت با احتساب آفتهای جدید در پیگیریهای دوره‌ای در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. اختلاف بین گروه‌ها از این نظر معنی دار نبود.

در هفته دوم درمان ۵ نفر از گروه مورد و ۲ نفر از گروه شاهد دارای ضایعات بدون درد بودند. توزیع بیماران دو گروه دارای ضایعات بدون درد در پیگیریهای دوره‌ای در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. اختلاف مشاهده شده بین گروه‌ها معنی دار نمی‌باشد. در پیگیریهای دوره‌ای عارضه وابسته به درمان در هیچکدام از دو گروه مشاهده

ضایعات در پیگیریهای فوق نیز معنی دار نبود (نمودار شماره ۲).
Archive of SID

هیچگونه اختلافی از نظر میزان درد در ضایعات بروز یافته بعد از قطع درمان بین دو گروه مشاهده نشد. به دنبال قطع درمان و در پیگیریهای بعد از آن هیچ عارضه وابسته به داروهای مصرفی در دو گروه دیده نشد.

در آخرین دوره پیگیری بعد از قطع درمان وضعیت رضایت در گروه مورد در ۱۱ نفر ضعیف، ۵ نفر متوسط و ۱۰ نفر زیاد و در گروه شاهد در ۲۴ نفر ضعیف، ۶ نفر متوسط و ۴ نفر زیاد اعلام شد. اختلاف بین دو گروه از این لحاظ معنی دار بود ($P < 0/04$).

نشد. در آخر هفته دوازدهم درمان در گروه مورد ۱۰ نفر رضایت خود را از درمان ضعیف، ۷ نفر متوسط و ۹ نفر زیاد و در گروه شاهد ۲۳ نفر ضعیف، ۸ نفر متوسط و ۳ نفر زیاد اعلام کردند. اختلاف مشاهده شده از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/03$).

۵ نفر از گروه مورد و ۶ نفر از گروه شاهد دو هفته بعد از قطع درمان ۳ ماهه دچار ضایعه آفتی جدید شدند. در پیگیریهای بعدی تعداد افراد گروه مورد مبتلا به آفت جدید به ترتیب ۵، ۷، ۴ و ۸ نفر و افراد گروه شاهد مبتلا به آفت جدید به ترتیب ۲، ۱۳، ۸ و ۳ نفر بود که اختلاف بین دو گروه معنی دار نیست. اختلاف بین زمان بهبودی از این

جدول شماره ۱- مشخصات زمینه‌ای بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی بر اساس گروههای درمانی

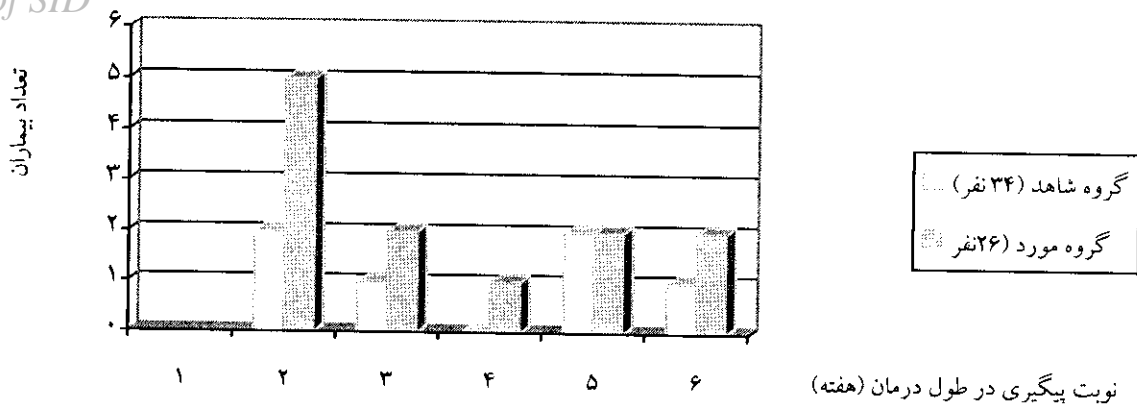
گروه درمانی	مورد (سوکرالفیت) (نفر ۲۶)	شاهد (تتراسایکلین) (نفر ۳۴)	سطح معنی داری اختلافات
سن	سال $38/1 \pm 12$	سال $37/2 \pm 11/5$	* NS
جنس	۱۳ زن، ۱۳ مرد	۱۷ زن، ۱۷ مرد	NS
نوع آفت	۲۳ مینور ۲ ماژور ۱ هرپتی فرم (تبخالی)	۳۳ مینور ۱ هرپتی فرم (تبخالی)	NS
فاصله حملات آفت	روز $58/4 \pm 25/1$	روز $79/7 \pm 38/5$	$P = 0/02$
طول دوره آفت	روز $4/5 \pm 2/2$	روز $3/7 \pm 1/3$	$P = 0/04$

* NS = Not Significant

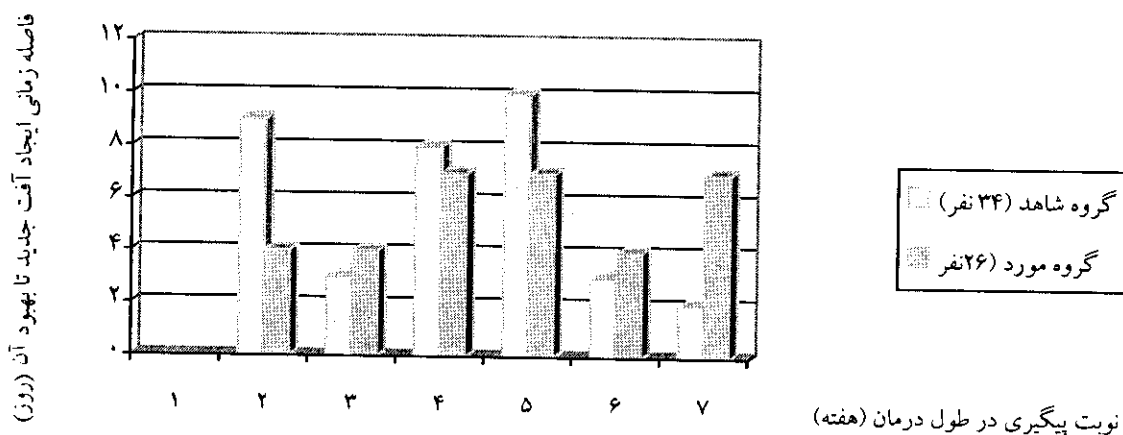
جدول شماره ۲- زمان بروز ضایعه جدید آفت در دوره پیگیری

پیگیری	هفته ۴	هفته ۶	هفته ۸	هفته ۱۰	هفته ۱۲
تتراسایکلین	روز $10/5 \pm 0/7$	روز $35/9 \pm 4/1$	روز $42/3 \pm 10/7$	روز $50 \pm 18/2$	روز $72/1 \pm 19/3$
سوکرالفیت	روز $27/5 \pm 2/9$	روز $37/3 \pm 4$	روز $42/8 \pm 17$	روز $46/8 \pm 17/3$	روز $61/4 \pm 25/5$
سطح معنی داری اختلافات	$P < 0/05$	* NS	NS	NS	NS

* NS = Not significant



نمودار شماره ۱ - توزیع مبتلایان به آفت عودکننده دهانی بدون درد بر اساس زمانهای پیگیری



نمودار شماره ۲ - توزیع مبتلایان به آفت عودکننده دهانی بر اساس بهبودی از ضایعات آفتی جدید در فواصل پیگیری

دو گروه دچار عارضه‌ای نشدند. البته در بررسی‌های قبلی نیز عارضه‌ای برای درمان با دهانشویه سوکرالفیت و جذب سیستمیک احتمالی آن گزارش نشده است (۱۴). در صورتیکه بلع تصادفی محلول دهانشویه تتراسایکلین ممکن است باعث ازوفازیت شود. در ضمن جذب سیستمیک دارو در کودکان زیر ۸ سال باعث اختلالات استخوانی خواهد شد (۱۶). این عارضه در مطالعه ما با حذف بیمارانی که به علت کمی سن یا اختلالات عصبی و آناتومی احتمال بلع اتفاقی در آنها وجود داشت دیده نشد، ولی در جامعه

بحث

در این مطالعه بین دو گروه مبتلا به آفت عودکننده دهانی تحت درمان با دهانشویه سوکرالفیت و دهانشویه تتراسایکلین از نظر دفعات ایجاد آفت، طول زمان بهبود ضایعات و میزان درد در طول فواصل درمان و پیگیری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، ولی میزان رضایت بیماران از درمان در گروه سوکرالفیت بطرز معنی‌داری در انتهای درمان ($P < 0.03$) و در انتهای دوره پیگیری ($P < 0.04$) بیشتر بود. در طول درمان هیچ یک از بیماران

احتمال ایجاد عوارض ناشی از درمان با دهانشویه تراسایکلین وجود دارد.

گروه مورد درمان با دهانشویه سوکرافیت بطرز معنی‌داری بیش از گروه مورد درمان با دهانشویه تراسایکلین از درمان رضایت داشتند که با توجه به جدید بودن درمان (Novelty effect) و دوسوکور نبودن مطالعه ما قابل توجه است. متأسفانه در مطالعه حاضر امکان تهیه محلولهای یکسان از نظر شکل و انجام مطالعه به شکل دوسوکور وجود نداشت و در مطالعات بعدی با رعایت این نکته می‌توان به نتایج دقیق‌تری دست یافت.

در مطالعات قبلی انجام شده در مورد کاربرد محلول موضعی سوکرافیت بصورت دهانشویه در ضایعات مخاطی نتایج زیر به دست آمده بود: در مطالعه Shenep و همکارانش ۴۸ کودک مبتلا به لوسمی در طی ۱۵ هفته اول شیمی‌درمانی بطور تصادفی تحت درمان با دهانشویه دارونما و دهانشویه سوکرافیت قرار گرفتند. در انتهای دوره درمان، تجمع میکروارگانیزم بیماریزا در گروه سوکرافیت کمتر بود ولی اختلاف درد و شدت التهاب و کاهش وزن بیماران در انتهای دوره درمان بین دو گروه معنی‌دار نبود (۱۹).

در مطالعه Pfeiffer و همکارانش ۲۳ بیمار مبتلا به سرطانهای سر و گردن که تحت درمان با رادیوتراپی بودند، بطور تصادفی در دو گروه تحت درمان با دهانشویه سوکرافیت (۱۲ نفر) و دارونما (۱۱ نفر) قرار گرفتند. در انتهای زمان رادیوتراپی در گروه مورد، قرمزی، تورم زخم و خراشیدگی کمتری نسبت به گروه شاهد وجود داشت. اما تمایل بیماران به انجام غرغره سوکرافیت نسبت به گروه شاهد به علت ایجاد حالت تهوع ناشی از طعم محلول سوکرافیت کمتر بود (۷).

نتایج این دو مطالعه شاید به علت استفاده از دارونما در گروه شاهد با مطالعه ما قابل قیاس نباشد.

در مطالعه Lentz و همکارانش، محلول موضعی سوکرافیت بصورت دوش واژینال برای درمان زخمهای

غیر تومورال ناحیه تناسلی سه خانم، روزانه ۲ بار به مدت یک ماه استعمال شد که نتایج خوبی به دنبال داشت (۲۰). اختلاف نتایج مطالعه ما با این مطالعه می‌تواند به علت عدم وجود گروه شاهد و محدود بودن تعداد نمونه‌ها در مطالعه فوق باشد.

در مطالعه Barker و همکارانش از میان بیماران مبتلا به سرطانهای سر و گردن تحت درمان با رادیوتراپی، ۱۲ نفر به طور تصادفی در دو گروه مورد (تحت درمان با غرغره سوکرافیت) و شاهد (تحت درمان با غرغره کائوپکتین و دیفن هیدرامین) قرار گرفتند. در انتهای رادیوتراپی از نظر میزان احساس درد و ناراحتی بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، ولی بطور کلی زمان بی‌دردی در گروه مورد بیشتر بود (۸). نتایج این مطالعه که در آن در گروه شاهد از یک دارو استفاده شده است تقریباً مشابه نتیجه مطالعه ماست و شاید اعتبار مطالعه ما به علت تعداد بیشتر نمونه، بالاتر باشد.

در مطالعه Rattan و همکارانش ۲۱ بیمار مبتلا به آفت مکرر دهان به طور تصادفی به سه گروه ۷ نفری تحت درمان با محلول سوکرافیت، محلول آنتی‌اسید و دارونما به مدت ۲ سال قرار گرفتند. در انتهای دوره درمان، نتایج حاصل از درمان با سوکرافیت نسبت به گروه آنتی‌اسید و دارونما برتری داشت. از آنجا که داروی مقایسه شده با سوکرافیت در این مطالعه یک آنتی‌اسید است که صرفاً اثر پوشاننده و محافظتی دارد و تراسایکلین با تغییر در فلور دهانی و تأثیر بر روی یکی از عوامل ایجادکننده احتمالی آفت اثر درمانی فزاینده‌تری پدید می‌آورد (۱۲)، شاید ارجحیت اثرات سوکرافیت بر آنتی‌اسید در مطالعه فوق و برابری اثرات آن در مطالعه حاضر تا حدی قابل توجه باشد. در ضمن تعداد بیماران گروههای مقایسه شونده در مطالعه Rattan هر کدام تنها ۷ نفر است که اعتبار مطالعه را زیر سؤال می‌برد.

Alpsoy و همکارانش در یک مطالعه، ۳۰ نفر از بیماران مبتلا به بهجت را که مبتلا به آفت دوقطبی بودند

سوکرالفیت بصورت دهانشویه با توجه به بی‌عارضه و مؤثر بودن (حداقل به اندازه سایر درمانها)، می‌تواند به فهرست درمانهای آفت راجعه دهانی اضافه شود و در موارد خاص مانند حاملگی یا آفت در کودکان که بلع اتفاقی و جذب سیستمیک داروها از مخاط حتی به میزان کم نیز مخاطره‌آمیز است، انتخاب درمانی خوبی به شمار رود. به منظور نتیجه‌گیری دقیق‌تر، انجام یک مطالعه دوسوکور و مقایسه این درمان با دو یا چند درمان دیگر توصیه می‌شود.

منابع

- 1-Eisen D, Sexton J. Disorder of oral mucous membranes. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson IK, et al (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 1330-31.
- 2-Mc Hardy GG. A multicenter double blind trial of sucralfate and placebo in duodenal ulcer. J Clin Gastroenterol 1981; 3: 147-52.
- 3-Garnett WR. Sucralfate: Alternative therapy for peptic ulcer disease. Clin Pharm 1982;1: 307-14.
- 4-Negashima R. Development & characteristic of sucralfate. J Clin Gastroenterol 1981; 3: 103-10.
- 5-Scot Brook JR W. Sucralfate : Nonulcer use. Am J Gastroenterol 1985; 80: 206-09.
- 6-Tarnowski A. Effect of sucralfate on normal gastric mucosa. Abstract Gastroenterology 1993; 1331.
- 7-Pfeiffer P, Madsen El, et al. Effect of prophylactic sucralfate suspension in stomatitis induced by cancer chemotherapy. Acta Oncol 1990; 29: 171-73.
- 8-Barker G, Loftus L, et al. Effects of sucralfate suspension and diphenhydramine syrup plus kaolin pectin on radiotherapy induced mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71: 288-93.
- 9-Alpsoy E, Er H, et al. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of behcet disease. Arch Dermatol 1999; 135: 529-32.
- 10-Burch RM, Mc Millan BA. Sucralfate induces proliferation of dermal fibroblasts and keratinocytes in culture and granulation tissue formation in fullthickness skin wounds. Agents Actions 1991; 34: 229-31.
- 11-Laudanno OM, Bedini OA, et al. Evidence of antioxidant role of sucralfate in gastric mucosal protection. Ital J Gastroenterol 1990; 22: 12-21.
- 12-Rattan J, Schneider M, et al. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. J Intern Med 1994; 236: 341-43.
- 13-Eglin RP, Lehner T. Detection of RNA

ابتدا ۳ ماه بدون درمان تحت نظر گرفتند، سپس ۳ ماه تحت درمان با محلول موضعی سوکرالفیت قرار دادند و در پایان درد و فاصله حملات و طول مدت بعدی ضایعات را در دو حالت مقایسه کردند که نتایج در دوره درمان نسبت به قبل از درمان بهتر بود(۹). شاید اختلاف نتیجه بین این مطالعه و مطالعه ما ناشی از مقایسه شدت آفت قبل و بعد از درمان در این مطالعه و مقایسه اثر دو نوع درمان رایج برای آفت در مطالعه ما باشد.

بطور کلی می‌توان گفت درمان با محلول موضعی

complimentary to herpes simplex virus in mononuclear cells from patients with recurrent oral ulcers. Lancet 1982; 2: 1356-61.

14-Hoover D, Greenspanj S. Immunochemical comparison of cell wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A+3 hot from recurrent aphthous ulceration. Arch Oral Biology 1983; 345-50.

15-Lindemann RA, Riviere GR, Sapp JP. Serum antibody responses to indigenous oral mucosal antigens and selected bacteria in recurrent aphthous ulceration. Oral Surg 1985; 59: 585-89.

16-Chambers H. Protein synthesis inhibitors, and miscellaneous antibacterial agents. In: hardman G, Limbird L, Goodman & Gilman (eds). The pharmacological basis of

therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2001: 1239-47.

17-Porter S, Flint S, Scully C, et al. Recurrent aphthous stomatitis: The efficacy of replacement therapy in patients with underlying hematinic deficiencies. Ann Dent 1992; 51: 14-16.

18-Shohat Zabarski R, Kalderon S, Klein T, et al. Close association of HLA B₅₁ in persons with recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74: 455-58.

19-Shenep JL, Kalwinsky D, et al. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention & treatment of chemotherapy induced mucositis. J Pediatr 1988; 113: 758-63.

20-Lentz S, Barrett RU, et al. Topical sucralfate in treatment of vaginal ulceration. Obstet Gynecol 1993; 81: 869-71.