

ORAL AFTÖZ ÜLSERLER ÜZERİNDE HÜMİK ASİDİN ETKİLERİ: BİR VAKA RAPORU

Metin ÇALIŞIR* Aysun AKPINAR* Mümin DİZMAN** Ahmet TUTAR**

*Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.D. SİVAS
**Sakarya Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 54287 SAKARYA
calisir_metin@hotmail.com

ÖZET

Giriş: *Rekürrent aftöz ülserler (RAÜ) genel popülasyonda sıklıkla karşılaşılan oral mukozal bir durumdur. Bazı sistemik durumlar oral aftöz benzeri ülserlere yol açabilir. Bu lezyonlar sıklıkla tekrarlayan dönemsel lezyonlardır. Ağrıya neden olan ülserler, hastalar yemek yerken ve konuşurken onlara rahatsızlık verirler. Tekrarlayan aftöz ülserler için birçok neden öne sürülmüş olsa da, çoğu hastada neden idiopatikdir. Olası predispozan faktörler arasında lokal travma, stres, bazı sistemik hastalıklar, beslenme bozuklukları, yiyecek alerjileri, genetik faktörler, bazı otoimmün hastalıklar, uzun süre ilaç kullanımı, HIV enfeksiyonu sayılabilir. Bu nedenle uygun tedavi için doğru bir diagnosis gereklidir. Tedavide ilk hedef ağrının azaltılması ve normal oral fonksiyonların sağlanmasıdır. İkincil hedef ise ağrının sıklığının ve şiddetinin azaltılmasıdır. RAÜ için kesin bir tedavi yöntemi bulunmamakla beraber, antimikrobiyal ağız gargaraları ve topikal kortikosteroidler tedavide kullanılabilir. Eğer topikal tedavi yetersiz kalırsa, sistemik ilaç alımı önerilebilir. Bu çalışmada, topikal antimikrobiyal ağız gargaralarına alternatif olabilecek hümik asidin oral aftöz ülserler üzerindeki etkisini araştırdık.*

Vaka Sunumu: *16 yaşındaki bayan hastamız bir gün önce başlayan, dilde şiddetli ağrı ve çiğneyememe şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Alınan anamnez ve klinik değerlendirme sonucu hastada rekürrent aftöz ülser varlığı tespit edildi. Hümik asit çözeltisi pamuk peletlere emdirildikten sonra, hastanın dilindeki ülserli bölgeye 30 saniye süresince yavaşça uygulandı. Hastaya oral hijyen eğitimi verildikten sonra doldurması için kendisine içerisinde VAS skoru bulunan bir form verildi. Başlangıç, üçüncü gün ve birinci hafta fotoğrafları alındı. Hümik asit uygulaması 3.günde tekrarlandı.*

Sonuçlar: *Üçüncü gün sonunda lezyonun boyutları yaklaşık %60 oranında azalırken, birinci hafta sonunda ise yok denecek kadar küçülmüştü. Hümik asit uygulaması sonrası, hastanın hiç yeni şikayeti olmadığı ve mevcut ağrı, çiğneyememe ve konuşma şikayetlerinin kalmadığı görüldü. Bu sonuçlar bize hümik asit çözeltisinin, yara iyileşmesini hızlandırdığı yönünde bilgiler vermiştir.*

EFFECTS OF HUMIC ACID ON THE ORAL APHTHOUS ULCERS: A CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction: *Recurrent aphthous ulcers (RAU) which is frequently encountered in the general population is an oral mucosal condition. Some systemic conditions can cause oral aphthous-like ulcers. Aphthous ulcers are lesions which are recurring frequently. These lesions cause pain and disturb patients while eating and talking. Although many reasons have been put forward for RAU, the reason is idiopathic in most patients. Possible predisposing factors include local trauma, stress, certain systemic diseases, nutritional deficiencies, food allergies, genetic factors, certain autoimmune diseases, long-term drug usage, and HIV infection. Therefore, an accurate diagnosis is essential for appropriate treatment. The primary goal of that treatment is to reduce the pain and provide normal oral function. The secondary goal is to reduce the frequency and severity of the pain. Although there is no known treatment for RAU, antimicrobial mouthwashes and topical corticosteroids can be used. If topical therapy is insufficient, systemic drug intake is recommended. In this study, we have investigated the effect of humic acid on oral aphthous ulcers as a potential alternative to topical antimicrobial mouthwashes.*

Case Report: *16-year-old female patient was admitted to the clinic with acute pain on tongue and difficulty in chewing. As a result of the clinical and radiographic evaluation, it is found that the patient has recurrent aphthous ulcers. After cotton pellets were saturated with humic acid solution, it was applied gently during 30 seconds to the ulcer area on patient's tongue. After giving the patient oral health education, she was given the form which include VAS score to fill out. Photographs were taken at the beginning, on the third day and after the first week. Application of the humic acid was repeated at the third day.*

Results: *At the end of the 3rd day while lesion size decreased by approximately 60%, at the end of the first week it was almost non-existent. After application of humic acid, it was observed that the patient has no new complaint and current pain, difficulty in chewing and speaking complaints were healed up. These results showed that humic acid solution accelerates wound healing.*

GİRİŞ

Oral aftöz ülserler yaklaşık %20 popülasyonda görülen oral mukozal durumlardır. (Ship 1996; Shulman 2005; Rennie ve ark 1985) Günümüzde aftöz ülser terimi yerine aftöz stomatit terimi daha çok tercih edilmektedir. (Shulman, 2005) Çocuk yaşlarda görülme sıklığı en üst düzeydedir ve yaşla birlikte sıklıkta ve şiddetinde bir azalma görülür. (Rogers, 1997) Aftlar ortası grimsi sarı renkte etrafı kırmızı hale şeklinde çevrili oval ya da yuvarlak lezyonlardır. (Woo ve Sonis, 1996) Genellikle çok ağrılıdır ve bu da çiğneme, konuşmada ve yutkunmada rahatsızlığa yol açabilmektedir. (Zakrzewska ve ark. 1997; MacPhail ve ark. 1997) Minör, majör ve herpetiform olmak üzere 3 gruba ayrılır. (Rees ve Binnie 1996; Woo ve Sonis 1996; Akintoye ve Greenberg 2005) Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, predispozan faktör olarak; travma ve stres (Veller-Fornasa ve ark. 2003; Rees ve Binnie 1996), bazı sistemik hastalıklar ve beslenme bozuklukları (Rees ve Binnie 1996), besin alerjileri (Thomas ve ark. 1973; Wray ve ark. 1982; Nolan ve ark. 1991), enfeksiyon (Rees ve Binnie 1996; Woo ve Sonis 1996), genetik faktörler (Rees ve Binnie 1996), immün hastalıklar (Rogers, 1977), ilaç kullanımı (Korstanje 1995; Lisi ve ark. 2004; Boulinguez 2003), HIV enfeksiyonu (Ficarra 1997; Lewkowicz ve ark. 2005; Shetty 2005) vardır. Tedavisinde; antimikrobiyal ağız gargaraları (Addy ve ark. 1976; Hunter ve Addy 1987; Meiller 1991), topikal kortikosteroidler (Thompson ve ark. 1989; Vincent ve Lilly 1992), sistemik kortikosteroidler (Ship 1996; Vincent ve Lilly 1992; Lozada ve ark. 1984) kullanılabilir. Tedavide ana amaç hastanın ağrısının giderilmesi ve normal fonksiyonların sağlanması, ikincil amaç ise rekürrens sıklığının azaltılmasıdır. (Barrons 2001)

Hümk asitler doğada yaygın olarak bulunmaktadır. (Hartenstein 1981; Visser 1973) Doğadaki en geniş karbon rezervlerinden birini oluşturan hümk maddeler birçok farklı kaynaktan meydana gelebilmektedir. (Klöcking ve Helbig, 2001) Kimyasal kompozisyonları, yapıları ve fonksiyonel grupları orijinlerine, yaşlarına ve humifikasyon sürecinin durumuna göre çeşitlilik gösterir. Bu doğal humifikasyon ürünleri tıp alanında farmakolojik ürünlerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. (Vengerovskii ve ark. 2001; Yudina ve ark. 1998) Yakıt ve organik gübre kullanımına ek olarak, hümk maddeler tıbbi malzemeler için hammadde ve özel endüstriyel ürünlerin sentezlenmesinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. (Klöcking ve Helbig, 2001) Hümk asidin tedavi edici

özelliklerinden bazıları: antibakteriyel, antiviral, antitoksik, antiülserojenik, antiartritik, antialerjik, immünomodülatör ve antiinflamatuvar özellikleridir. (Goel ve ark. 1990; Schepetkin ve ark. 2002; Klöcking ve Helbig 2001) Yapılan bazı araştırmalarla kömürden elde edilen hümik asidin ve fulvik asidin antimikrobiyal özelliği (van Rensburg ve ark. 2000), oksihumatın anti-HIV özelliği (Van Rensburg ve ark. 2002) gösterilmiştir.

Hümik asit tıp alanında antiinflamatuvar ajan olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Kullanım düşüncesi hümik asidin antiinflamatuvar ve analjezik özelliklerine dayanır (Jooné ve van Rensburg 2004, van Rensburg ve ark. 2001). Çalışmamızda hümik asidin bu özelliklerine dayanarak, dilde oluşan rekürrent aftöz ülserine etkisini araştırdık.

VAKA SUNUMU

Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğimize dilde şiddetli ağrı, yemek yemede, konuşmada ve yutkunmada rahatsızlık şikayetiyle başvuran 16 yaşındaki bayan hastamızdan alınan anamnezinde başta dil olmak üzere ağız içinde sık sık tekrarlayan ve haftalarca iyileşmeyen lezyonların olduğu öğrenilmiştir. Yapılan klinik muayene sonucunda lezyonun, dilin sağ lateral kenarında, yaklaşık 10mm çapında, etrafı kırmızı ve ödemli, merkezi grimsi sarı renkli nekrotik bir alan olduğu görüldü. Lezyonun bir gün önce olduğu, hastada halsizlik, iştahsızlık ve hafif ateş oluşturduğu öğrenildi. Hastanın asıl şikayeti şiddetli ağrı sonucu yemek yemede, konuşmada ve yutkunmada zorluk yaşamasıydı.

Hasta gerekli klinik ve kan analizlerinin yapılması için uzman doktora yönlendirildi. Yapılan kan tetkikleri sonrası değerlerin normal aralıklarda olduğu görüldü. Sosyoekonomik durumu iyi olan hastada herhangi bir beslenme bozukluğu, sistemik bir hastalığı ve sürekli kullandığı bir ilaç bulunmamaktaydı. Radyografik incelemede herhangi bir patolojik durum saptanmadı. Öncelikle hastaya ve velisine yapılacak tedavi hakkında bilgi verildi. 60mg/kg hümik asit çözeltisi bir pamuk pelete emdirilerek ilgili bölgeye 30sn süresince uygulandı. Daha sonra oral hijyen eğitimi anlatıldı. İlgili bölgedeki ağrı, konuşma ve çiğneme rahatsızlık parametrelerini değerlendirebilmek için hastaya içerisinde VAS skalası bulunan bir form verildi. Hümik asit uygulamasından sonra hastadan bu formu tedavi sonrası 1-3 ve 7. günlerde doldurması istendi. Hasta 3. günde

kontrole çağrıldı ve lokal hümik asit uygulaması tekrarlandı. Birinci hafta sonunda hasta tekrar kontrole çağrıldı.

Tablo 1. Hastanın başlangıç, 1-3 ve 7. Günlerin değerlendirmesini gösteren VAS Skoru Skalası görülmektedir.

		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Başlangıç	Ağrı									X		
	Çiğneme										X	
	Konuşma										X	
1.gün	Ağrı					X						
	Çiğneme						X					
	Konuşma						X					
3.gün	Ağrı		X									
	Çiğneme		X									
	Konuşma		X									
1.hafta	Ağrı	X										
	Çiğneme	X										
	Konuşma	X										

* Hastanın şikayetleri üçüncü günde oldukça azalmış olup, yedinci günde tamamen ortadan kalkmıştır. Bu durum hümik asidin analjezik özelliğine bağlanabilir.

Resim 1. Rekürrent aftöz ülserin başlangıç görüntüsü.



Resim 2. 3.gün. Hümik asit uygulaması.



Resim 3. 1. Hafta sonrası lezyonun görünümü.



* Üçüncü gün sonunda lezyon çapının ve derinliğinin yarıdan fazla azaldığı ve birinci hafta sonrasında ise neredeyse tamamen azaldığı görüldü. Lezyonda hümik asidin anti-inflamatuar etkisine bağlı olarak hızlı bir iyileşme görüldü.

TARTIŞMA

Rekürrent aftöz ülserler genel popülasyonda sıklıkla karşılaşılabilen lezyonlardır ve birçok sefer araştırma konusu olmasına rağmen hala kesin bir nedeni ve etkili bir tedavisi bulunamamıştır. (Porter and Scully 1991; Eversole 1994) Ülserler birçok durumun ortak bulgusu olabilir. Travma kaynaklı epitelyal

hasar; liken planus, pemfigoid ve pemfigus gibi otoimmün bozukluk; HIV ve lösemide olduğu gibi immün defektin neden olduğu hasar; herpes, tüberküloz ve sifiliz gibi enfeksiyonlar; vitamin eksikliği gibi beslenme yetersizlikleri ve kanser ile bazı gastrointestinal hastalıklar ülserin nedeni olabilir. (Scully ve Felix, 2005)

Ülserler ağrılı, sınırları belirgin, ortasında sarımsı-kahverenkli psödomembranla örtülü nekrotik bir tabaka bulunmaktadır ve etrafı eritematöz bir haleyle çevrilidir. Ülserasyonlar konuşmada, yemek yemede zorluk çıkarabilir ve bu da hastanın yaşam kalitesini azaltan bir durumdur. (Porter ve Scully 2005) Tedavide ana amaç bu şikayetlerin hafifletilmesini sağlayacak palyatif tedavilerdir. (Barrons, 2001)

Oral rekürrent aftöz ülserlerin etkili spesifik bir tedavisi yoktur. Semptomlar azaltılabilir fakat rekürrensleri önlemek mümkün değildir. (Potoky, 1981) Tedavide Nd:YAG lazer kullanımı kısa dönem semptomlarda azalma ve ülserde iyileşme sağlayabilir. (Convissar ve Massoumi-Sourey, 1992) Yine tedavide kullanılan topikal kortikosteroidler ağrılı semptomların azalmasına yardımcı olabilir. Fakat bu, ülserlerin tekrarlama oranını azaltamaz. (Miles ve ark. 1993) Topikal medikasyon olarak anestezipler, antihistaminler, antimikrobiyaller ve anti-inflamatuar ajanlar önerilmektedir. (Fischman 1994; Gonzalez-Moles ve ark. 2003; Savage ve McCullough 2005; Murray ve ark. 2005) Sistemik kortikosteroid kullanımı sadece majör aftlarda, topikal tedaviye cevap vermeyen durumlarda önerilmektedir. (Ship 1996; MacPhail ve ark 1992)

Klorheksidin glukonat ağız gargaraları rekürrent aftöz stomatitlerin tedavisinde yararlı olabilir. Klorheksidin glukonat ülserasyonlu geçirilen gün sayısını azaltabilir. Fakat ülserlerin tekrarlamasını önleyememektedir. (Hunter ve Addy, 1987) Benzidamin hidroklorit aftöz ülserin tedavisinde plasebo grubuyla kıyaslandığında ek bir fayda göstermemektedir. (Matthews ve ark. 1987) Topikal tetrasiklinlerin yalnız ya da amfoterisinle birlikte kombine kullanımı ülserasyonun şiddetini azaltabilir fakat rekürrent aftöz stomatitin tekrarlama oranını değiştirmez. (Hayrinen-Immonen ve ark. 1994)

Hüyük asidin tıp alanında kullanımı birçok özelliğinden dolayı tercih edilir. Von Willebrand hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. (Lopez-Fernandez ve ark. 1992) Antimikrobial(Van Rensburg ve ark. 2000) olarak ve antiinflamatuar(Van Rensburg ve ark. 2001) olarak yine tıp alanında kullanılmaktadır. Herpes virüslerin neden olduğu deri hastalıklarında topikal bir tedavi ajanı olarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir. (Klöcking ve ark. 1983) Yapılan bir çalışmada hüyük asidin

antiinflamatuvar etkisi araşidonik asit yolunun inhibisyonuna bağlanmaktadır. (Schewe ve ark. 1991)

Çalışmamızda hümit asidin antiinflamatuvar ve analjezik özelliklerinden faydalanarak oral aftöz ülserin tedavisi amaçlanmıştır. Lezyonun çapı, derinliği ve hasta şikayetleri dikkate alındığında birinci hafta sonunda hem lezyonun çapında hem de hastanın şikayetlerindeki azalma, hümit asidin ülserin iyileşme süresini hızlandırdığını göstermektedir. Bir aylık takip sonucunda ülserde tekrarlar veya yeni lezyon oluşumu gözlenmedi. Hümit asitlerin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinden yola çıkarak antiinflamatuvar oral gargara olarak faydalı olacağını düşünüyoruz. Fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gel. Br Dent J. 1976;141:118-120.

Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am. 2005;49:31-47.

Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. Clinical review. Am J Health-Syst Pharm. 2001;58:41-50.

Boulinguez S, Sommet A, Bedane C, Viraben R, Bonnetblanc JM. Oral nicorandil-induced lesions are not aphthous ulcers. J Oral Pathol Med. 2003;32:482– 485.

Convissar RA, Massoumi-Sourey M. Recurrent aphthous ulcers: Etiology and laser ablation. Gen Dent. 1992;44: 512-515.

Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994;77:555-571.

Ficarra G. Oral ulcers in HIV-infected patients: an update on epidemiology and diagnosis. Oral Dis. 1997;3:183-189.

Fischman SL. Oral ulcerations. Semin Dermatol. 1994;13:74 –77.

Goel RK, Banerjee RS and Acharya SB. Antiulcerogenic and antiinflammatory studies with Shilajit. J Ethnopharmacol. 1990;29:95-103.

Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A, et al. Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95:688-692.

Hartenstein R. Sludge decomposition and stabilization. *Science.* 1981;212:743-749.

Hayrinen-Immonen R, Sorsa T, Pettila J, Konttinen YT, Teronen O, Malmstrom M. Effect of tetracyclines on collagenase activity in patients with recurrent aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med.* 1994;23:269-272.

Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo controlled cross-over trial. *Br Dent J.* 1987;162:106-110.

Jooné GK and van Rensburg CEJ. An in vitro investigation of the anti-inflammatory properties of potassium humate. *Inflammation.* 2004;28: 169–174.

Klöcking R, Sprössig M, Witzler P, Thiel KD and Helbig B. Antiviral wirksame huminsäureähnliche Polymere. *Z Physiother.* 1983;33:95-101.

Klöcking R, Helbig B. Medical aspects and applications of humic substances. In: Hofrichter, M, Steinbuechel A. (Eds.), *Biopolymers: Lignin, Humic Substances and Coal.* Wiley-VCH, Weinheim. 2001;1: 379–392.

Korstanje MJ. Drug-induced mouth disorders. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20:10-18.

Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H. Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4(1) CD25(1high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunol Lett.* 2005;99:57– 62.

Lisi P, Hansel K, Assalve D. Aphthous stomatitis induced by piroxicam. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:648–649.

Lopez-Fernandez MF, Blanco-Lopes MJ, Castineira MP and Batlle J. Further evidence for recessive inheritance of Von Willebrand disease with abnormal binding of Von Willebrand factor VIII. *Am J Hematol.* 1992;40:20-27.

Lozada F, Silverman S, Migliorati C. Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative disease. *JADA*. 1984;109:269-270.

MacPhail LA, Greenspan D, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73:283-288.

MacPhail LA, Greenspan JS. Oral ulceration in HIV infection: investigation and pathogenesis. *Oral Dis*. 1997;3:190-193.

Matthews RW, Scully GM, Levers BGH, Hislop WS. Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*.1987;63:189-191.

Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, Niehaus C, DePaola LG, Siegel MA. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;72:425-429.

Miles DA, Bricker SL, Razmus TF, Potter RH. Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;75:397-402.

Murray B, McGuinness N, Biagioni P, Hyland P, Lamey PJ. A comparative study of the efficacy of aphtheal in the management of recurrent minor aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med*. 2005;34:413-419.

Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med*. 1991;20:473-475.

Porter SR, Scully C. Aphthous stomatitis-an overview of aetiopathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol*. 1991;16:235-243.

Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid*. 2005;13:1687-1694.

Potoky JR. Recurrent aphthous stomatitis: a proposed therapeutic regimen. *J Oral Med*. 1981;36:44-46.

Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin*. 1996;14:243-256.

Rennie JS, Reade PC, Hay KD, et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J.* 1985;159:361-367.

Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J Invest Dermatol.* 1977;69:499-509.

Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis. Clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16:278-283.

Savage NW, McCullough MJ. Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J.* 2005;50:40-44.

Schepetkin I, Khlebnikov A, Kwon BS. Medical drugs from humus matter: focus on mumie: *Drug Dv. Res.* 2002;57:140-159.

Schewe C, Klöcking R, Helbig B, Schewe T. Lipoxygenase-inhibitory action of antiviral polymeric oxidation products of polyphenols. *Biomed. Biochim. Acta.* 1991;50:299-305.

Scully C, Felix DH. Oral medicine-Update for the dental practitioner. Aphthous and other common ulcers. *Br Dent J.* 2005;199:259-264.

Shetty K. Thalidomide in the management of recurrent aphthous ulcerations in patients who are HIV-positive: a review and case reports. *Spec Care Dentist.* 2005;25:236-241.

Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81:141-147.

Shulman JD. Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. *Int J Paediatr Dent.* 2005;15:89-97.

Thomas HC, Ferguson A, McLennan JG, Mason DK. Food antibodies in oral disease. A study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral disease. *J Clin Pathol* 1973;26:371-374.

Thompson AC, Nolan A, Lamey J. Minor aphthous oral ulceration: a double-blind cross-over study of beclomethasone dipropionate aerosol spray. *Scott Med J.* 1989;34:531-532.

Van Rensburg CEJ, Van Straten A, Dekker J. An in vitro investigation of the antimicrobial activity of oxifulvic acid. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:853-854.

Van Rensburg CEJ, Malfield SCK, Dekker J. Topical application of oxifulvic acid suppresses the cutaneous immune response in mice. *Drug Dev Res.* 2001;53:29-32.

Van Rensburg CEJ, Dekker J, Weis R, Smith TL, Van Rensburg EJ, Schneider J. Investigation on the anti-HIV properties of oxihumate. *Chemotherapy.* 2002;48:138-143.

Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarantello M, Cipriani R. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:469-470.

Vengerovskii AI, Golovina EL, Burkova VN and Saratikov AS. Enteric sorbents potentiate hepatoprotective effect of Eplir in experimental toxic hepatitis. *Eksp Klinich Farmakol.* 2001;64:46-48.

Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:79-86.

Visser SA. Some biological effects of humic acids in the rat. *Acta Biol Med Germ.* 1973;31:569-581.

Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc.* 1996;127:1202-1213.

Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Pathol Oral Med.* 1982;54:388-395.

Yudina NV, Pisareva SI and Saratikov AS. Antiulcerogenic activity of phenol compounds of peat. *Khim Rastit Sirya.* 1998;4:29-32.

Zakrzewska JM, Robinson P, Williams IG. Severe oral ulceration in patients with HIV

infection: a case series. *Oral Dis.* 1997;3:194-196.