

# Етіопатогенетичні особливості перебігу рецидивного афтозного стоматиту: сучасні підходи до профілактики та лікування

К. С. Ганчев<sup>id</sup> \*A,B,D,E, О. О. Кокарь<sup>id</sup> B,C,D,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

афтозний стоматит, рецидив, лікування, стоматологічна профілактика, афти, виразки ротової порожнини.

Запорізький  
медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 4(139).  
С. 360-364

\*E-mail:  
kirillganchev@gmail.com

Рецидивний афтозний стоматит (РАС) – запальне захворювання слизової оболонки ротової порожнини, що має хронічний перебіг із періодами ремісії і загострень. РАС потребує здійснення належної діагностики для призначення оптимального лікування.

Вивчення РАС протягом багатьох років не втрачає актуальності, залишається пріоритетним напрямом у сучасній стоматології. Незважаючи на різноманітність досліджень, етіологія та патогенез захворювання є предметом численних дискусій.

**Мета роботи** – аналіз відомостей фахової літератури щодо патогенетичних варіантів рецидивного афтозного стоматиту та підходів до його лікування, профілактики.

Здійснили огляд сучасних досліджень щодо основних етіопатогенетичних механізмів виникнення та прогресування захворювання, навели чинні рекомендації щодо терапевтичних підходів до лікування та профілактики.

**Висновки.** Досі немає єдиної лікувальної терапії рецидивного афтозного стоматиту, тому доцільними є систематизація, дослідження методик профілактики та лікування цієї патології, зокрема щодо полегшення болю, прискорення загоєння виразок, зменшення частоти та полегшення тяжкості його епізодів.

Враховуючи етіопатогенетичний варіант розвитку захворювання (метаболічні порушення, стрес, алергії тощо), профілактичні заходи повинні бути комплексними, передбачати гігієну ротової порожнини, щадну дієту, призначення полівітамінних, мікро- та макроелементних комплексів тощо.

## Key words:

aphtho us stomatitis, recurrence, treatment, dental prophylaxis, aphthae, mouth ulcers.

Zaporozhye  
medical journal,  
2023. 25(4), 360-364

## Etiopathogenetic features of recurrent aphthous stomatitis: modern approaches to prevention and treatment

K. S. Hanchev, O. O. Kokar

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is an inflammatory disease of the oral mucosa, which has a chronic course with periods of remission and exacerbations. RAS requires adequate diagnosis for the purposes of properly treating.

The study on RAS remains relevant over many years and continues to be a priority in modern dentistry.

**The aim** of the work is to analyze the information in the professional literature on pathogenetic variants of RAS and approaches to its treatment and prevention.

Despite the variety of studies, the etiology and pathogenesis of the disease remain the subject of numerous discussions.

This article provides a review of current research on the main etiopathogenetic mechanisms of the disease development and progression, specifies current recommendations for therapeutic approaches to treatment and prevention.

**Conclusions.** To date, there is no definitive therapeutic tactic for recurrent aphthous stomatitis, so it is advisable to systematize and study methods for the prevention and treatment of this pathology, including pain relief, acceleration of ulcer healing and reduction of its episode frequency and severity.

Considering the etiopathogenetic variant of the disease development (metabolic disorders, stress, allergies, etc.), preventive measures should be comprehensive and include oral hygiene, a sparing diet, multivitamin and micro-, macroelement complexes, etc.

Рецидивний афтозний стоматит (РАС) – хронічне запальне захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР), що характеризується появою афт і має перебіг із періодичними ремісіями та частими загостреннями.

Аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових джерел за останні роки показав, що природа РАС досі остаточно не з'ясована. Вважають, що провідна роль у патогенезі захворювання належить змінам імунної системи, порушенням гормонального, генетичного стану. Часто афти на СОПР виявляють при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Серед причин виникнення РАС визначають віруси та бактерії, що посилюють перебіг запалення та хронізують процес. Фахівці припускають, що РАС також спричиняють стрес, порушення балансу вітамінів, мікроелементів, а також харчові чинники. Певну роль відіграють механічні травми СОПР.

Для захворювання характерний тривалий перебіг, часті рецидиви та резистентність до лікування.

Незважаючи на різноманітність методів лікування рецидивного афтозного стоматиту, проблеми ефективності лікувальних підходів і профілактичних заходів залишаються досить гострими.

## Мета роботи

Аналіз відомостей фахової літератури щодо патогенетичних варіантів рецидивного афтозного стоматиту та підходів до його лікування, профілактики.

За даними наукової літератури, РАС уражає 5–25 % населення, хоча поширеність може коливатися від 5 % до 60 % залежно від популяції, факторів довкілля або діагностичних критеріїв дослідження. Пік захворювання припадає на вік від 10 до 19 років. Не виявили суттєві відмінності за поширеністю залежно від статі [2,3,4,30].

**Етіологія та патогенез.** Описуючи патогенетичні варіанти РАС, необхідно зазначити: більшість науковців визначають його у групу хронічних запальних захворювань СОПР [1,2,3,4]. Нині немає єдиної концепції щодо етіопатогенезу захворювання. Більшість дослідників вважають РАС поліетіологічним і мультифакторним захворюванням [8,10,11]. Сучасні уявлення щодо основних етіопатогенетичних варіантів РАС визначають їхній «сумаційний» вплив, що зумовлює хронізацію процесу, обтяження перебігу та зниження ефективності лікування [5,7,9]. Незважаючи на поліетіологічність і мультифакторність РАС, в клінічній практиці лікарі-стоматологи роблять акцент на необхідності виявлення кожного окремого фактора. Такий підхід дає змогу визначити варіант формування захворювання, що домінує, та розробити індивідуалізований лікувально-профілактичний комплекс [27].

У науковій літературі описані різні фактори, що спричиняють захворювання (рис. 1).

Нині більшість науковців підтримують думку про провідну роль імунної системи в патогенезі захворювання. Наголошують, що у пацієнтів із РАС функція імунної системи змінюється у відповідь на певний тип тригера: бактеріальні або вірусні антигени, стрес тощо [11,14]. Вважають, що обидва типи імунної відповіді: вроджена та набута (гуморальна та клітинна) – по-різному змінені в пацієнтів із РАС. Чимало авторів вважають, що відповідь Th1 відіграє найважливішу роль у виникненні захворювання [3].

Встановили, що РАС частіше діагностують у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією. Імовірно, це пов'язано зі зміною співвідношення CD4/CD8 і зниженням кількості нейтрофілів [8,10].

Одним з факторів виникнення РАС ряд авторів вважають бактеріальні та вірусні чинники, що є обов'язковими компонентами пошкодження СОПР. Тому були спроби пов'язати різні мікроорганізми СОПР із РАС. Здійснили дослідження зі встановлення зв'язку РАС із бактеріями роду *Streptococcus*, особливо з *S. sanguinis* 2A, *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus*, а також з Епштейна–Барр вірусною інфекцією. Втім, результати не показали чіткої причинно-наслідкової зв'язок [15].

Виявили, що в багатьох випадках РАС виникає на тлі основних системних захворювань. У клінічних дослідженнях [18] показано: виразки частіше з'являються у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (хворобою Крона та виразковим колітом) і целиакією.

Алергію також вважають однією з причин РАС. Гіперчутливість до певних речовин, харчових продуктів, мікроорганізмів порожнини рота, як-от *S. sanguinis*, або до білків теплового шоку вважають факторами

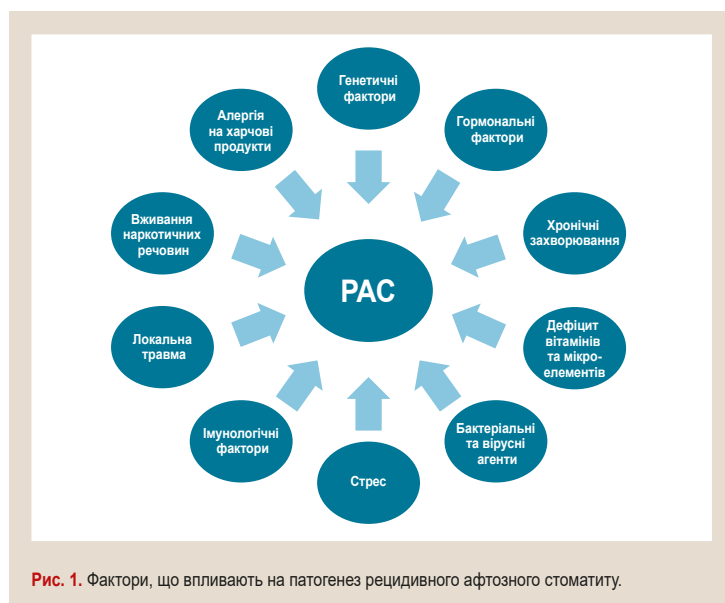


Рис. 1. Фактори, що впливають на патогенез рецидивного афтозного стоматиту.

виникнення захворювання. Проте досі немає переконливих доказів того, що вони є провідною причиною захворювання [20].

Визначено вплив хронічних стресів. Так, у дослідженні Y. Abiko et al. [14] зроблено висновок: психологічний стрес більшою мірою пов'язаний з епізодичними проявами РАС, ніж фізичний стрес, а останній більше асоційований з виникненням епізодів, ніж із тривалістю РАС.

Гормональні порушення також можуть стати тригерами РАС. В одному з останніх досліджень показано зв'язок між появою афт і менструальними циклами у жінок. Встановили, що виразки частіше виникають у лютеїновій фазі циклу або під час менопаузи. Рідше афти виявляють під час вагітності та протягом лікування гормональними контрацептивами [22].

Вивчали також зв'язок РАС і різних дефіцитних станів. Так, у 5–10 % хворих на РАС виявлено дефіцит вітамінів і мікроелементів. Найчастіше визначали низький рівень заліза, фолієвої кислоти, цинку, вітамінів B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> і B<sub>12</sub>. Дефіцит вітамінів і мікроелементів пов'язують з основними захворюваннями: мальабсорбцією, залізодефіцитною анемією, глютенною ентеропатією тощо [13].

Певне значення у виникненні захворювання мають спадкові фактори. Припускають, що у генетично схильних пацієнтів вплив названих чинників (рис. 1) активує імунну систему та вироблення її клітинами цілого каскаду прозапальних цитокінів, спрямованих проти певних ділянок слизової оболонки порожнини рота [6]. З іншого боку, доведено наявність генетичних факторів ризику, що змінюють індивідуальну сприйнятливість до РАС, наприклад різні поліморфізми ДНК, які поширені в генах людини та особливо пов'язані з метаболізмом інтерлейкінів (IL-1бета, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12), інтерферону-гамма та фактора некрозу пухлини (TNF)-альфа [23].

Важливий етіологічний фактор РАС – місцева травма. Місцеві травмувальні чинники створюють умови для виникнення РАС, спричиняючи набряк і ранне запалення клітин разом зі збільшенням в'язкості позаклітинного матриксу підслизової оболонки порожнини рота.

Таблиця 1. Клінічна класифікація рецидивного афтозного стоматиту

Особливості	Малі афти при РАС	Великі афти при РАС	Герпетиформний РАС
Переваги залежно від статі	чоловіки / жінки	чоловіки / жінки	частіше у жінок
Розмір виразки	<10 мм	>10 мм	2–3 мм
Кількість виразок	1–5	1–10	10–100
Морфологія	кругла або овальна виразка, вкрита жовто-сірим нальотом, оточена вузьким обідком гіперемії	кратероподібної форми виразка з еритематозними краями	невеликі виразки, вкриті сіро-білим нальотом
Локалізація	губи, щоки, язик	м'яке піднебіння, губи, щоки, язик, глотка	губи, щоки, язик, дно порожнини рота, ясна
Загоєння	4–14 днів, без утворення рубців	понад 6 тижнів, з утворенням рубців	<30 днів, без утворення рубців

Адаптовано з [28]

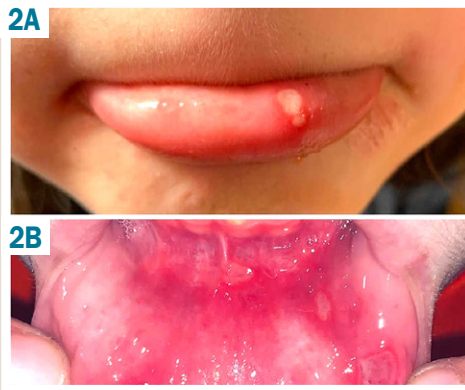


Рис. 2. Малі афти на губі (А) та слизовій оболонці нижньої губи (В) дитини при РАС [29].

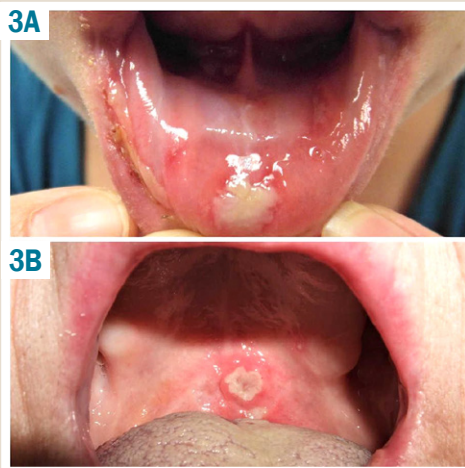


Рис. 3. Великі афти на слизовій оболонці нижньої губи (А) та в ділянці м'якого піднебіння (В) при РАС [29].



Рис. 4. Герпетиформні афти на слизовій оболонці нижньої губи (за R. P. Langlais [25]).

Встановили, що у пацієнтів з ортопедичними конструкціями та у курців афти утворюються рідше [10].

**Клініка.** Клінічні прояви різних форм РАС відрізняються за морфологією, поширенням, тяжкістю та прогнозом (табл. 1).

Малий РАС (рис. 2) – найпоширеніша форма захворювання, яку визначають у майже 80 % пацієнтів. Еволюція малого РАС відбувається без утворення рубців, на відміну від великого РАС (рис. 3), коли виразки загоюються довше, залишаючи рубці та навіть залишкові синехії. Герпетиформний РАС (рис. 4) – найменш поширений тип РАС, коли одночасно може бути до 100 виразок, що можуть зливатися, утворюючи більші виразки з нерівними краями [25].

**Діагностика РАС** ґрунтується на анамнезі та фізичному огляді пацієнта. При першій появі виразки завжди слід виключати основну системну причину та здійснювати обстеження у фахівців. Комплекс діагностичних засобів також включає:

1. Пункційну або інцизійну біопсію, яку треба виконувати з краю ураження, включаючи ділянку виразки та прилеглу слизову;

2. Патогістологічне дослідження афти: інфільтрація лейкоцитами, що може змінюватись залежно від тривалості та тяжкості захворювання. У початкових фазах, що передують утворенню виразки, переважає запальний інфільтрат із Т-лімфоцитів і моноцитів разом із поодинокими опасистими та плазматичними клітинами, які накопичуються під базальним шаром. На пізніших стадіях поліморфноядерні лейкоцити переважають у центрі виразки, мононуклеари – на периферії. Цей тип запалення не є специфічним для РАС, можливе при інших виразках: багатоформній ексудативній еритемі, хворобі Бехчета, червоному вовчаку, травматичних виразках.

В окремих випадках рекомендовано здійснювати додаткові дослідження для виявлення бактеріальних, вірусних, грибкових агентів, а також щодо наявності атіпових клітин. Зокрема, коли діагностована виразка невідомого походження, що зберігається понад 2 тижні без ознак загоєння; виразка ймовірної етіології (після виконання відповідних діагностичних досліджень), що не реагує на лікування протягом 2 тижнів; виразка не загоюється через 2 тижні після усунення факторів, що її викликали.

**Основні принципи лікування РАС.** Успіх лікування РАС забезпечується шляхом призначення індивідуальної комплексної патогенетичної фармакотерапії, враховуючи перебіг захворювання та загальносоматичний стан пацієнта [1,26].

Найважливіший захід, що забезпечує успіх лікування, – клініко-морфологічне обстеження для виявлення, а потім і лікування супутньої патології, насамперед захворювань шлунково-кишкового тракту та печінки, фокальної інфекції, інфекційної алергії, а також ліквідації Т-клітинного дефіциту [5].

Терапевтичний підхід та обсяг лікування мають ґрунтуватися на клінічній тяжкості захворювання, частоті та тривалості загострень, історії хвороби пацієнта та його здатності переносити ліки.

Пацієнтам, у яких визначають окремі епізоди появи афти, що тривають лише кілька днів, буде достатньо застосування місцевого знеболювання, спрямованого на зменшення інтенсивності больових відчуттів, застосування засобів для прискорення епітелізації афти і запобігання вторинній інфекції [22]. Раціональним є використання антисептиків для полоскання порожнини рота, протизапальної терапії, нестероїдних протизапальних паст [12,21,24,27].

Обов'язковий етап – професійна гігієна, усунення травмувальних факторів і санація хронічних вогнищ інфекцій [26]. Рекомендовано використовувати м'яку зубну щітку, зубну пасту, що не містить лаурилсульфат натрію, а також рідину для полоскання рота без спирту [16,24].

Крім того, призначають засоби, що покращують травлення (мінеральна вода, ферментні препарати) [19].

Системна терапія показана пацієнтам, які мають кілька епізодів РАС та/або у тяжких випадках із тривалим перебігом захворювання.

Враховуючи дисбаланс імунної системи, обґрунтованим є включення в комплексне лікування імунокорегувальних препаратів.

Важливий компонент патогенетичної терапії пацієнтів, у яких визначили зміни мікробіологічного статусу, – призначення еубіотиків [20].

Одним із провідних напрямів лікування РАС є гіпосенсибілізуюча терапія. В разі виявлення в пацієнта підвищеної чутливості до бактеріального алергену, необхідно призначити специфічну гіпосенсибілізуючу терапію цим алергеном.

Важливе місце в лікуванні хронічного РАС (ХРАС) належить вітамінотерапії (зокрема вітамінам групи В і С) та призначенню харчових добавок, що містять вітамінні та мікро-макроелементні комплекси. Вважають за необхідне виключити дефіцит поживних речовин (вітамін В<sub>12</sub>, фолієва кислота, залізо, цинк тощо) у пацієнтів із РАС [13].

Один із компонентів загальних заходів – дієта. Так, слід уникати продуктів, що найчастіше спричиняють загострення, особливо якщо пацієнт зауважує їхній зв'язок [20].

Профілактика РАС передбачає санацію порожнини рота, лікування захворювань пародонта, адекватне протезування, а також лікування захворювань ЛОР-органів, шлунково-кишкового тракту для усунення хронічних вогнищ запалення [15,17]. Людям із гіперчутливістю до лікарських і побутових алергенів треба уважно й обережно застосувати засоби гігієни, сульфаніламідні препарати, антибіотики.

Комплексні методи лікування сприяють подовженню термінів ремісії, зниженню тяжкості ХРАС, скороченню термінів епітелізації, зменшенню розмірів і кількості

уражень. Для отримання задовільних результатів лікування необхідно повторювати курси комплексної терапії, враховуючи наявність соматичної патології та стан імунної системи. Консультації суміжних спеціалістів обов'язкові для визначення індивідуальної загальної та місцевої терапії ХРАС [9,26,27].

## Висновки

1. Досі відсутня єдина концепція щодо етіопатогенезу захворювання. Більшість науковців вважають РАС поліетіологічним і мультифакторним захворюванням з поширеністю на рівні 5–60 % залежно від популяції.

2. Не розроблено остаточну лікувальну терапію рецидивного афтозного стоматиту, тому доцільним є здійснення систематизації та дослідження методик профілактики, лікування цієї патології, зокрема щодо полегшення болю, прискорення загоєння виразки, зменшення частоти та тяжкості епізодів рецидивного афтозного стоматиту.

3. Враховуючи етіопатогенетичний варіант розвитку захворювання (метаболічні порушення, стрес, алергії тощо), профілактичні заходи повинні мати комплексний характер і передбачати гігієну ротової порожнини, щадну дієту, призначення полівітамінних, мікро- та макроелементних комплексів тощо.

**Перспективи подальших досліджень.** Для підтвердження цих висновків надалі плануємо дослідити особливості місцевих і системних методів лікування пацієнтів із рецидивним афтозним стоматитом.

## Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Динамічні зміни морфологічних і біомеханічних властивостей тканин щелепно-лицевої області при реабілітації пацієнтів з адентією», держреєстрація № 0118U007136 (2018–2022).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 24.02.2023

Після доопрацювання / Revised: 10.03.2023

Прийнято до друку / Accepted: 22.03.2023

## Відомості про авторів:

Ганчев К. С., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5878-7980

Кокарь О. О., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7195-6999

## Information about the authors:

Hanchev K. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutical and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kokar O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Gasmi Benahmed, A., Noor, S., Menzel, A., & Gasmi, A. (2021). Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Archives of Razi Institute*, 76(5), 1155-1163. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356055.1767>
- Plewa, M. C., & Chatterjee, K. (2022). Aphthous Stomatitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Bijelić, B., Matic, I. Z., Besu, I., Janković, L., Juranić, Z., Marušić, S., & Andrejević, S. (2019). Celiac disease-specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Immunobiology*, 224(1), 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.10.006>
- Chiang, C. P., Yu-Fong Chang, J., Wang, Y. P., Wu, Y. H., Wu, Y. C., & Sun, A. (2019). Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 118(9), 1279-1289. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.10.023>
- Grimaux, X., Leduq, S., Goupille, P., Aubourg, A., Miquelstorena-Standley, E., & Samimi, M. (2018). Ulcérations buccales aphtoides inauguraux d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin induite par le sécukinumab [Aphthous mouth ulcers as an initial manifestation of secukinumab-induced inflammatory bowel disease]. *Annales de dermatologie et de venerologie*, 145(11), 676-682. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.07.009>
- Borilova Linhartova, P., Janos, J., Slezakova, S., Bartova, J., Petanova, J., Kuklinek, P., Fassmann, A., Dusek, L., & Izakovicova Hollova, L. (2018). Recurrent aphthous stomatitis and gene variability in selected interleukins: a case-control study. *European journal of oral sciences*, 126(6), 485-492. <https://doi.org/10.1111/eos.12577>
- Brignardello-Petersen, R. (2019). Patients who seek professional treatment of recurrent aphthous stomatitis probably have an increased risk of having head and neck cancer and other types of cancers. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 150(2), e24. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.09.011>
- Yao, H., Zhang, Q., Song, Q., Liu, M., & Tang, G. (2022). Characteristics of Oral Mucosal Lesions and Their Association with Socioeconomic Status and Systemic Health: A Cross-Sectional Study of Consecutively Collected Oral Medicine Clinic Data in a Remote Rural Area of China. *Frontiers in public health*, 10, 897814. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.897814>
- Dalessandri, D., Zotti, F., Laffranchi, L., Migliorati, M., Isola, G., Bonetti, S., & Visconti, L. (2019). Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. *BMC oral health*, 19(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0850-1>
- Ziaei, S., Raeisi Shahraki, H., & Davdand Dehkordi, S. (2022). The association of recurrent aphthous stomatitis with general health and oral health related quality of life among dental students. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 14(4), 254-261.
- Rivera, C., Muñoz-Pastén, M., Núñez-Muñoz, E., & Hernández-Olivos, R. (2022). Recurrent Aphthous Stomatitis Affects Quality of Life. A Case-Control Study. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 14, 217-223. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S369481>
- Wen, S. D., Sans-Serramitjana, E., Santander, J. F., Sánchez, M. R., Salazar-Aguilar, P., Zepeda, A. B., Alvarado, S. I., & Miranda, I. B. (2021). Effects of natural extracts in the treatment of oral ulcers: A systematic review of evidence from experimental studies in animals. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(10), e1038-e1048. <https://doi.org/10.4317/jced.58567>
- Hernández-Olivos, R., Muñoz, M., Núñez, E., Camargo-Ayala, P. A., Garcia-Huidobro, J., Pereira, A., Nachtigall, F. M., Santos, L. S., & Rivera, C. (2021). Salivary proteome of aphthous stomatitis reveals the participation of vitamin metabolism, nutrients, and bacteria. *Scientific reports*, 11(1), 15646. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95228-8>
- Abiko, Y., Paudel, D., Matsuoka, H., Moriya, M., & Toyofuku, A. (2021). Psychological Backgrounds of Medically Compromised Patients and Its Implication in Dentistry: A Narrative Review. *International journal of environmental research and public health*, 18(16), 8792. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168792>
- Chugh, A., Patnana, A. K., Kumar, P., Chugh, V. K., & Singh, S. (2022). The clinical efficacy of minocycline mouth rinse on recurrent aphthous stomatitis-A randomized controlled trial. *Indian journal of dental research*, 33(1), 24-29. [https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR\\_478\\_20](https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_478_20)
- Shady, N. H., Altemani, A. H., Altemani, F. H., Maher, S. A., Elrehany, M. A., Saber, E. A., Badawi, A. M., El-Mordy, F. M. A., Mohamed, N. M., Abourehab, M. A. S., Sayed, A. M., Abdelmohsen, U. R., & Mohamad, S. A. (2022). The Potential of *Corchorus olitorius* Seeds Buccal Films for Treatment of Recurrent Minor Aphthous Ulcerations in Human Volunteers. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(20), 7020. <https://doi.org/10.3390/molecules27207020>
- Challacombe, S. J., Alshahaf, S., & Tappuni, A. (2015, September 1). Recurrent Aphthous Stomatitis: Towards Evidence-Based Treatment? *Current Oral Health Reports*. Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s40496-015-0054-y>
- Edgar, N. R., Saleh, D., & Miller, R. A. (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 10(3), 26-36.
- Montgomery-Cranny, J. A., Wallace, A., Rogers, H. J., Hughes, S. C., Hegarty, A. M., & Zaitoun, H. (2015). Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children. *Dental update*, 42(6), 564-572. <https://doi.org/10.12968/denu.2015.42.6.564>
- Zahid, E., Bhatti, O., Zahid, M. A., & Stubbs, M. (2022). Overview of common oral lesions. *Malaysian family physician*, 17(3), 9-21. <https://doi.org/10.51866/rv.37>
- Yousef, N. J., Aljoudou, A. A., Mashlah, A. M., & Hajeer, M. Y. (2022). Assessment of the Effectiveness of Aloe vera Versus Amlexanox in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcers: A Three-Arm Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Cureus*, 14(10), e30693. <https://doi.org/10.7759/cureus.30693>
- Manfredini, M., Guida, S., Giovani, M., Lippolis, N., Spinis, E., Farnetani, F., Dattola, A., Di Matteo, E., Pellacani, G., & Giannetti, L. (2021). Recurrent Aphthous Stomatitis: Treatment and Management. *Dermatology practical & conceptual*, 11(4), e2021099. <https://doi.org/10.5826/dpc.1104a99>
- Ward, M., Maliyar, K., & Gooderham, M. (2021). A case report of recalcitrant aphthous ulcers in two patients treated with interleukin-17 inhibitors. *SAGE open medical case reports*, 9, 2050313X211034925. <https://doi.org/10.1177/2050313X211034925>
- Kavita, K., Singh, R., Singh, R., Gonuguntla, S., Luke, A. M., & Jois, H. S. (2020). Assessment of Efficacy of 5% Topical Amlexanox and 0.1% Topical Triamcinolone Acetonide in Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 12(Suppl 1), S444-S447. [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_133\\_20](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_133_20)
- Langlais, R. P., Miller, C. S., & Gehrig, J. S. (2020). *Color atlas of common oral diseases*. Jones & Bartlett Learning.
- Savichuk, O., Zaitseva, E., Nemirovich, Yu., & Beketova, G. (2015). Likuvannia khronichnoho retsydyvuiuchoho aftoznoho stomatytu [Treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis]. *Sovremennaya stomatologiya*, (2), 37-39. [in Ukrainian].
- Volosovets, T. M., & Feleshtynska, O. Ya. (2021). Otsinka efektyvnosti diahnostryky ta likuvalnoi taktyky khronichnoho retsydyvuiuchoho aftoznoho stomatytu [Evaluation of the effectiveness of diagnosis and treatment tactics of chronic recurrent aphthous stomatitis]. *Visnyk stomatolohii*, 35(1), 22-26. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-35-1-22-26>
- Montgomery-Cranny, J. A., Wallace, A., Rogers, H. J., Hughes, S. C., Hegarty, A. M., & Zaitoun, H. (2015). Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children. *Dental update*, 42(6), 564-572. <https://doi.org/10.12968/denu.2015.42.6.564>
- Sánchez-Bernal, J., Conejero, C., & Conejero, R. (2020). Recurrent Aphthous Stomatitis. Aftosis oral recidivante. *Actas dermo-sifilograficas*, 111(6), 471-480. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.004>
- Wang, H., He, F., Xu, C., Fang, C., & Peng, J. (2018). *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*, 43(7), 779-783. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.013>