

## The Efficacy of Hyaluronic Acid Gel in Pain Control of Recurrent Aphthous Stomatitis

Research Article

Koray M<sup>1\*</sup>, Ofluoğlu D<sup>1</sup>, Senemstasi A<sup>1</sup>, İşsever H<sup>2</sup>, Yalınık M<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Istanbul, Turkey.

<sup>2</sup> Istanbul University, Faculty of Istanbul Medicine, Department of Public Health, Istanbul, Turkey.

### Abstract

This study was conducted to evaluate the efficacy of topical hyaluronic acid gel (HA) and compared with triamcinolone acetonide pomad (TA) in the treatment and pain control of RAS. A total of 57 patients with a history of RAS and currently suffering from oral ulcer were selected from patients referred to clinic. The subjects randomly divided into two groups; one group have received HA gel (*Aftamed® Oral gel, AktForma, Istanbul, Turkey*) the other group conceived TA pomade, (*Krasort-4 Orabant® Pomad, 0.1% Triamcinolon acetoniid, Bristol-Myers Squibb Ilacları İnc. Istanbul, Turkey*). All patients were instructed to apply the agents to the ulcer 4 times per day for 7 days (day 0 to day 6). To evaluate pain level, a visual analog scale (VAS) was used. Although there was no statistical difference between two groups by means of mean ulcer VAS score: ( $8.57 \pm 1.05$  in HA group and  $8.59 \pm 1.06$  in TA group) at day 0, significant differences were found at day 4 (VAS score= $4.88 \pm 0.83$  in HA group and  $5.82 \pm 1.07$  in TA group) and day 7 (VAS score= $2.30 \pm 0.90$  in HA group and  $3.07 \pm 0.97$  in TA group). The ulcer pain score (VAS) of two groups decreased within time however, the pain score in HA group was statistically lower than that of the TA groups at day 4 and 7 ( $p < 0.05$ ). HA gel reduced the painful symptoms of RAS when compared with TA pomad. These outcomes suggest that HA gel can be effectively used for pain control in RAS treatment.

**Keywords:** Hyaluronic Acid, Triamcinolone Acetonide, Recurrent Aphthous Stomatitis.

### Introduction

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a multifactorial chronic inflammatory disorder, characterized by recurrent, round or ovoid, painful ulcerations of the non-keratinized mucosa with a shallow necrotic center covered by a pseudomembrane and surrounded by an erythematous halo [1]. The current therapeutic approaches aim to relieve pain, alleviate inflammation, decrease functional disability, promote ulcer healing as well as reduction of the ulcer duration, frequency of recurrences and increase disease-free period. Several topical medications including antibiotics, local analgesics, glucocorticoids, astringents, and laser therapy have been used for treatment [1, 2].

Triamcinolone acetonide (TA) is a fluoride synthetic corticosteroid and available in cream (0.1%) and ointment (0.1%) forms for topical use. The absorption rate varies from 1% to 36% in differ-

ent parts of the body and increases via damaged, inflamed or dressed skin [3, 4]. Topical TA ointment was shown to be effective in the treatment of aphthous lesions [4, 5]. Hyaluronan or hyaluronic acid (HA) is a biomaterial that has been introduced as an alternative approach to enhance wound healing [6]. HA is a major carbohydrate component of the extracellular matrix and can be found in many tissues [7]. In the treatment of RAS, hyaluronic acid rapidly reduce the pain and discomfort caused by the ulcers, accelerated the healing process, and significantly reduce the risk of recurrence of the disorder. It also controls the inflammatory process and rehydrates the tissues [8]. This study was conducted to evaluate the efficacy of topical HA gel and compared with TA pomade in pain control of RAS.

### Materials and Method

Sixty patients (mean age= $38.16 \pm 12.2$ ; range=18-60, female=30,

#### \*Corresponding Author:

Meltem KORAY, DDS, PhD, PhD,  
Associate Professor, Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, 34093, Caps, Istanbul, Turkey.  
Tel: 00902124142020/30350  
Fax: 00902125312230  
E-mail: mkoray@istanbul.edu.tr

Received: May 02, 2016

Accepted: June 10, 2016

Published: June 13, 2016

Citation: Koray M, Ofluoğlu D, Senemstasi A, İşsever H, Yalınık M (2016) The Efficacy of Hyaluronic Acid Gel in Pain Control of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Int J Dentistry Oral Sci* 3(6), 273-275.

Copyright: Koray M<sup>1</sup> 2016. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

# REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTİS TEDAVİSİNDE HYALURONİK ASİT JEL ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Koray M, Ofluoglu D, Senemtasi A, İşsever H, Yaltirik M

İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

## ÖZET

Bu çalışma amacı, topikal hyaluronik asit jelin RAS tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek ve ağrı kontrolündeki etkinliğini triamsinolon pomad (TA) ile karşılaştırmaktır. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniğine oral mukozal ülser şikayetleri nedeniyle başvuran ve RAS tanısı klinik muayene ve anemneze bağlı olarak yapılan 57 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik muayene yapıldıktan sonra hastalar rastgele iki gruba ayrılmıştır ; birinci gruba TA pomad uygulanmış, ( *Kenacort - A Orabase® pomad, % 0,1 Triamsinolon asetonid, Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul, Türkiye*) ve ikinci gruba HA jeli uygulanmıştır ( *Aftamed ® Oral jel, AktiFarma . İstanbul, Türkiye*). Tüm hastaların ülserli alanlara verilen ilaçları günde 4 kez ( yemeklerden sonra ve yatmadan önce) olmak üzere 7 ( 0.günden 6.güne) gün kullanması sağlanılmıştır. Ülser ağrı düzeyleri 0., 4. Ve 7. günlerde ölçülmüştür. Ağrı düzeyini değerlendirmek için, 10 cm'lik bir yatay çizgiden oluşan bir görsel analog skala (VAS) " ağrı yok (0) " , " dayanılmaz ağrı (10) " kullanılmıştır . İstatiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen VAS skorları 0. günde (VAS skoru = TA grubunda  $8.59 \pm 1,08$  ve HA grubunda  $8.57 \pm 1.05$  ), 4. günde önemli farklılık bulunmuştur (VAS skoru = TA grubunda  $5.82 \pm 1.07$  ve HA grubunda  $4.88 \pm 0.83$ ), 7. günde (VAS skoru = TA grubunda  $3.07 \pm 0.97$  ve HA grubunda  $2.30 \pm 0.90$  ) bulunmuştur. Ülser ağrı skalasına göre her iki grupta da ağrı azalmış ancak istatiksel olarak ağrı skoru HA grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Çalışmanın sonucunda, HA jelinin herhangi bir sistemik veya lokal yan etki oluşturmadan RAS hastalarında ağrıyı azalttığı belirlenmiştir. Bu nedenle, HA jelinin klinik uygulamada RAS tedavisinde kullanılan ve tedaviyi iyi tolere edebilen, güvenli bir topikal terapötik ajan olduğunu söyleyebiliriz.

Koray M, Ofluoglu D, Senemtasi A, İşsever H, Yaltirik M (2016) The Efficacy of Hyaluronic Acid Gel in Pain Control of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Int J Dentistry Oral Sci.* 3(6), 273-275.

## GİRİŞ

Rekürrent Aftöz Stomatitis (RAS); tekrarlayan,yuvarlak veya oval, keratinize olmayan mukozada ağrılı ülserlerin görüldüğü multifaktöriyel kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Tedavide amaç, ağrıyı ve enflamasyonu azaltarak ülserlerin iyileşmesini hızlandırmak ve böylece hastaların ağız içi fonksiyonlarını rahat yapabilmelerini sağlamak ve aynı zamanda da ülserlerin tekrarlamalarını azaltarak ülsersiz periyotları artırmaya yöneliktir. Tedavi amacıyla çeşitli antibiyotikler, analjezikler, lokal analjezikler, glikokortikosteroidler, ve laser tedavileri uygulanmaktadır (1,2).

Triamsinolon pomad, topikal formu (0.1%) krem ve (0.1%) merhem içeren florid sentetik kortikosteroidtir. Vücut üzerindeki absorpsiyon oranı %1 de % 36 ya değişkenlik göstererek yara yüzeylerinde ve enflamasyonda artmaktadır (3,4). Topikal TA merhemi aftöz stomatit tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (4,5). Hyaluronan veya Hyaluronik asit(HA) yara iyileşmesinin hızlanmasını sağlayan alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılan bir biometaryeldir (6). HA hücre dışı matriksin önemli bir karbonhidrat bileşenidir ve birçok dokuda bulunabilir (7). RAS tedavisinde, hyaluronik asit ülserlerin neden olduğu ağrıyı azaltmakta, iyileşme sürecini hızlandırmakta ve nüks riskini önemli miktarda azaltmaktadır. Aynı zamanda enflamasyon sürecini kontrol eder ve dokuları nemlendirir (8). Bu çalışma amacı, topikal hyaluronik asit jelin RAS tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek ve ağrı kontrolündeki etkinliğini triamsinolon pomad (TA) ile karşılaştırmaktır.

## MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniğine oral mukozal ülser şikayetleri nedeniyle başvuran ve RAS tanısı klinik muayene ve anemneze bağlı olarak yapılan 60 hasta (yaş ortalaması=38.16±12.2; yaş aralığı=18-60, kadın=30, erkek=30) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ortalama hastalık süresi 8.28 ± 4.9 yıl ve iyileşme süresi 9.80 ± 2.8 gündür. Tüm hastalara çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgi verilmiş ve hastalara ayrıntılı olarak bilgi veren gönüllü onam formları imzalatılmıştır. Hastalar rastgele iki gruba ayrılarak,bir grubaTA pomad diğer grubada HA jel verilmiştir.. Çalışmaya dahil olma kriterleri: 18 yaşında veya daha büyük olması, en az 2 yıl RAS hikayesi olması ve ağzında kolay ulaşılabilir bir alanda 48 saatlik süreyi geçmemiş sadece bir tane belirgin sınırlı ülser olması, anestezi ve parestezi olmaksızın normal bir ağrı hissinin olması.

Çalışmaya dahil olmama kriterleri; hamilelik ve emzirme; RAS oluşumu riski bulunan anemi , demir, vitamin B12 ve/veya folik asit eksiklikleri gibi hematolojik eksiklikler; ülseratif kolit gibi sistemik hastalıklar; Crohn hastalığı, Behçet hastalığı, alkol ve sigara

tüketimi; ülser tedavisi için steroid, vitamin, antibiyotik, antihistamik, ağız retinoidleri ya da bağışıklık sistemini düzenleyici ajanların 3 ay içerisinde kullanılması.

Ülser vakalarının sosyo-demografik verileri ve klinik özellikleri, yaş, cinsiyet, ortalama hastalık süresi, önceki ülserlerin ortalama iyileşme süresi, aile RAS öyküsü ve mevcut ülser lokalizasyonu ile ilgili veriler kayıt edilmiştir. Ağrı düzeyini değerlendirmek için, 10 cm'lik bir yatay çizgiden oluşan bir görsel analog skala (VAS) " ağrı yok (0) " , " dayanılmaz ağrı (10) " olarak kullanılmıştır. Klinik muayene yapıldıktan sonra hastalar rastgele iki gruba ayrılmıştır ; birinci gruba TA pomad uygulanmış , ( *Kenacort - A Orabase® pomad* , % 0,1 *Triamsinolon asetonid* , *Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul , Türkiye*) ve ikinci gruba HA jeli uygulanmıştır ( *Aftamed ® Oral jel* , *AktiFarma . İstanbul, Türkiye*). Tüm hastaların ülserli alanlara verilen ilaçları günde 4 kez ( yemeklerden sonra ve yatmadan önce) olmak üzere 7( 0.günden 6.güne) gün kullanması sağlanılmıştır. Ülser ağrı düzeyleri 0., 4. Ve 7. günlerde ölçülmüştür. Hastalar bu süre içerisinde tedavi için başka bir ürün kullanmamıştır. Tedavi sonunda hastalara ilaçların herhangi bir yan etkisi olup olmadığı sorulmuştur.

Analiz, Windows 15.0 için SPSS (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm değişkenler analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel methodların (Standart sapma ve frekans ortalama) yanı sıra verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmaları için kullanılan tek yönlü ANOVA kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılımlarile karşılaştırılmasında Student t-testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya toplamda 60 hasta katılmıştır, 3 hasta çalışma protokollerinden dolayı çalışma dışı kaldığı için, 28 hasta TA grubuna, 29 hasta HA grubuna katılarak çalışma tamamlanmıştır. İki grupta da yaş, cinsiyet, hastalık süresi, iyileşme süresi, ülser lokalizasyonu ve ülser bulunma hikayesi bakımında önemli bir farklılık belirlenmemiştir ( $p>0.05$ ). İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen VAS skorları 0. günde (VAS skoru = TA grubunda  $8.59 \pm 1,08$  ve HA grubunda  $8.57 \pm 1.05$  ), 4. günde önemli farklılık bulunmuştur (VAS skoru = TA grubunda  $5.82 \pm 1.07$  ve HA grubunda  $4.88 \pm 0.83$ ), 7. günde (VAS skoru = TA grubunda  $3.07 \pm 0.97$  ve HA grubunda  $2.30 \pm 0.90$  ) bulunmuştur. Ülser ağrı skalasına göre her iki grupta da ağrı azalmış ancak istatistiksel olarak ağrı skoru HA grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( Tablo 1 ). Çalışma süresi içerisinde hiçbir hastada ilaçların yan etkisi görülmemiştir.

VAS score	TA group (n=28)	HA group (n=29)	t	p
Day of 0	8.59 ± 1.08	8.57 ± 1.05	0.072	0.9
Day of 4	5.82 ± 1.07	4.88 ± 0.83	3.37	0.001*
Day of 7	3.07 ± 0.97	2.30 ± 0.90	2.97	0.004*

Tablo 1. Hayaluronik asit ( HA) ile triamcinolone asetonidin ( TA) VAS skorlarının karşılaştırılması

## TARTIŞMA

RAS'ın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. RAS tedavisinde semptomlarını azaltmak, ülser sayısını ve boyutunu azaltmak, hastalısız dönemleri artırmak için topikal ve sistemik ajanların da kullanıldığı farklı yöntemler kullanılmıştır (11). RAS'ın ilk tedavisi her zaman topikal ilaçlar ile başlanmalıdır. Yüksek etkili kortikosteroid ve prednizol türevi olan TA, orta ve şiddetli RAS tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (12,14). Steroid tedavisi aftöz lezyonların ağrısının azaltılmasında yaygın olarak kullanılır. Rodos ve Bereuter TA ile tedavi edilen hastaların% 20'sinde tedavinin ilk 3 gün içinde ağrının azaldığını bildirmiştir (15). Başka bir çalışmada, Al-na'mah ve ark. RAS tedavisinde deksametazon içeren bir ajan ile TA'yı karşılaştırmış ve deksametazom kullanımında istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha hızlı ülser iyileşmesi gözlemlemiştir (16). Deshmukh ve Bagewadi RAS tedavisinde güçlü antioksidan, antiseptik, antibakteriyel, anti-inflamatuar, immünomodülatör ve analjezik özellikleri içeren curcumin ve TA'nın RAS üzerindeki etkisini araştırmış ve ülser sayısında ve boyutunda benzer şekilde azalma gözlemlemiştir (17). Bhalang ve ark. oral aftöz ülser tedavisinde % 0.1 TA'nın, Aloe veradan elde edilen polisakkasit içeren Acemarmnan'dan daha yüksek bir etkinliği olduğunu bildirdi (18).

HA, RAS topikal tedavisinde kullanılan alternatif bir ajandır. HA, anti-enflamatuar ve anti-ödem etkileri olan bir glikozaminoglikandır. HA fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri sayesinde biyolojide birçok rolü vardır. Ayrıca HA yara iyileşmesinde, erken granülasyon dokusunun oluşumunun uyarılmasında , iyileşme süresince enflamasyonun yıkıcı etkisini baskılamasında, reepitelizasyonu ve anjiogenezi hızlandırılması gibi bir çok etkisi vardır (19,21). HA, oftalmoloji, dermatoloji ve romatoloji gibi pek çok tıbbi bölümde kullanılmaktadır (19,22). % 0.2lik HA jeli topikal uygulaması RAS hastalarında ülserlerin süre, ağrı ve sayıyı azaltmakta etkilidir (8), ayrıca ülserin ağızda bulunduğu süre içerisinde ülserin neden olduğu rahatsızlığı da önemli ölçüde azaltmaktadır (23). HA sprey, üçüncü molar

cerrahisi takiben kullanıldığında erken dönem ödem ve trismus oluşumunun azaltılmasında olumlu etkileri olduğunu gözlemlenmiştir (21).

Aftamed® (yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit 240mg / 100g) jel polikabofil içerir, bu protein nemli mukozaya tutunur ve bu tutunma yara üzerinde direk mekanik koruma sağlamaktadır. Aftamed dokuların nem seviyesini korunmasında ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve hücrelere besinlerin taşınmasını ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. El-Bayaty ve ark. streptozotosin indüklenmiş diyabetik sıçanlarda Aftamed® ve klor dioksit jellerinin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve araştırmalarının sonucunda Aftamed® jelinin hidrokspirolin, hücre çoğalması, kan damarlarının sayısı ve kollejen sentezinin seviyesinde önemli ölçüde artış sağladığını ve diyabetik ratlarda yara iyileşmesini anlamlı derecede hızlandırdığını rapor etmişlerdir (24).

Çalışmamızın sonuçlarına göre, HA jelinin herhangi bir sistemik veya lokal yan etki oluşturmadan RAS ağrısını azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca HA jelini kötü bir tadı olmadığından hastalara kolay uygulanmıştır. Bu çalışmada HA jel ve TA pomad ile tedavi edilen RAS hastaları 4. ile 7. günlerinde ağrı değerlendirilmesi yapılmış ve HA jelinin TA pomad ile karşılaştırıldığında ağrı kontrolünde daha başarılı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda, HA jel ile TA pomadı arasında ülser boyutunda istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı bir fark görülmemesine rağmen, bizim deneyimimiz ve hastaların geri bildirimleri HA jelinin ülserlerin boyutunda azalma ve iyileşmenin daha hızlı olduğunu göstermiştir. Daha önce yapılan bir araştırmada topikal olarak uygulanan Aftamed® jelinin kolajen sentezi ve anjiogenezi uyararak yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir (25). Anjiyogenez yaraların iyileşmesinde önemli bir rol oynayan kollajen sentezi için gerekli olan oksijen ve diğer besinlerin dağıtılmasını artırır. İleride yapılacak daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar planlanarak, HA'nın RAS tedavisinde hücresele seviyede etkisi ve RAS tedavisi üzerindeki etki mekanizması incelenir ise rekürrensün önlenmesi de daha açıklık kazanabilir.

## SONUÇ

Çalışmanın sonucunda, HA jelinin herhangi bir sistemik veya lokal yan etki oluşturmadan RAS hastalarında ağrıyı azalttığı belirlenmiştir. Bu nedenle, HA jelinin klinik uygulamada RAS tedavisinde kullanılan ve tedaviyi iyi tolere edebilen, güvenli bir topikal terapötik ajan olduğunu söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

[1]. Ship JA (1996) Recurrent aphthous stomatitis. An update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 81(2): 141-147.

- [2]. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR (2006) Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 12(1): 1-21.
- [3]. Khandwala A, Van Inwegen RG, Charney MR, Alfano MC (1997) 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers: II. Pharmacokinetics and demonstration of clinical safety. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83(2): 231-238.
- [4]. Fani MM, Ebrahimi H, Pourshahidi S, Aflaki E, Shafiee Sarvestani S (2012) Comparing the Effect of Phenytoin Syrup and Triamcinolone Acetonide Ointment on Aphthous Ulcers in Patients with Behcet's Syndrome. *Iran Red Crescent Med J* 14(2): 75-78.
- [5]. Miles DA, Bricker SL, Razmus TF, Potter RH (1993) Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75(3): 397-402.
- [6]. Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS (2011) Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hyg* 9(1): 9-16.
- [7]. Chen WY, Abatangelo G (1999) Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 7(2): 79-89.
- [8]. Lee JH, Jung JY, Bang D (2008) The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22(5): 590-595.
- [9]. Porter S, Scully C (2005) Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid* 13: 1687- 1694.
- [10]. Liu J, Zeng X, Chen Q, et al. (2006) An evaluation on the efficacy and safety of amlexanox oral adhesive tablets in the treatment of recurrent minor aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, unparallel multicenter clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102(4): 475-481.
- [11]. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F (2003) The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 134(2): 200-207.
- [12]. Quijano D, Rodríguez M (2008) Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis. Systematic review. *Acta Otorrinolaringol Esp* 59(6): 298-307.
- [13]. Scully C, Porter S (2008) Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46(3): 198-206.
- [14]. Elad S, Epstein JB, von Bültzingslöwen I, Drucker S, Tzach R, Yarom N (2011) Topical immunomodulators for management of oral mucosal conditions, a systematic review; Part II: miscellaneous agents. *Expert Opin Emerg Drugs* 16(1): 183-202.
- [15]. Rhodus NL, Bereuter J (1998) An evaluation of a chemical cautery agent and an anti-inflammatory ointment for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Quintessence Int* 29(12): 769-773.
- [16]. Al-Na'mah ZM, Carson R, Thanoon IA (2009) Dexamucobase: a novel treatment for oral aphthous ulceration. *Quintessence Int* 40(5): 399-404.
- [17]. Deshmukh RA, Bagewadi AS (2014) Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical trial. *Int J Pharm Investig* 4(3): 138-141.
- [18]. Bhalang K, Thunyakitpaisal P, Rungsiriratean N (2013) Acemannan, a polysaccharide extracted from *Aloe vera*, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration. *J Altern Complement Med* 19(5): 429-434.
- [19]. Moseley R, Waddington RJ, Embery G (2002) Hyaluronan and its potential role in peri-odontal healing. *Dent Update* 29(3): 144-148.
- [20]. Gontiya G, Galgali SR (2012) Effect of hyaluronan on periodontitis: a clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol* 16(2): 184-192.
- [21]. Koray M, Ofluoglu D, Onal EA, Ozgul M, Ersev H, Yaltirik M, et al., (2014) Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 43(11): 1399-1403.
- [22]. Laurent TC, Fraser JR (1992) Hyaluronan. *FASEB J* 6(7): 2397-2404.
- [23]. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA (2006) The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 35(8): 461-465.
- [24]. Al-Bayaty F, Abdulla MA (2012) A comparison of wound healing rate following treatment with aftamed and chlorine dioxide gels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 468764.
- [25]. Buemi M, Galeano M, Sturiale A, Ientile R, Crisafulli C, Parisi A, et al., (2004) Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and healing of ischemic skin wounds. *Shock* 22(2): 169-173.