

Recidivirajući aftozni stomatitis

Muhvić Urek, Miranda; Glažar, Irena; Braut, Alen; Zuber, Vanessa; Pezelj-Ribarić, Sonja

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2018, 54, 18 - 27**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

https://doi.org/10.21860/medflum2018_192884

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:272754>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Recidivirajući aftozni stomatitis

Reccurent aphthous stomatitis

Miranda Muhvić Urek^{1*}, Irena Glažar¹, Alen Braut², Vanessa Zuber¹, Sonja Pezelj-Ribarić¹

¹Katedra za oralnu medicinu i parodontologiju, studij Dentalna medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Katedra za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, studij Dentalna medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Sažetak. Recidivirajući aftozni stomatitis (RAS) najčešća je upalno-ulcerozna bolest oralne sluznice karakterizirana pojavom bolnih, ovalnih ili okruglih ulceracija s uzdignutim eritematoznim haloom i žučkasto-sivkastom pseudomembranom u središtu. Klinički RAS očituje se u tri oblika: minorni, majorni i herpetiformni RAS. Javlja se u 20 % opće populacije, češće u žena, osoba izloženih stresu te višeg socioekonomskog statusa. Lezije se mogu pojaviti u svakoj životnoj dobi, no najčešće se javljaju u drugom desetljeću života. Usprkos visokoj prevalenciji etiopatogeneza RAS-a još uvijek nije razjašnjena. Ovaj pregledni rad donosi najnovije spoznaje o etiologiji, patogenezi, dijagnostici i liječenju RAS-a.

Ključne riječi: aftozni stomatitis; dijagnoza; etiologija; liječenje

Abstract. Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is the most common inflammatory ulcerative disease of the oral mucosa characterised by painfull, round, or ovoid ulcers with circumscribed margins, erythematous haloes, and yellow-grayish pseudomembrane in the centre. Three clinical subtypes of RAS have been established: minor, major and herpetiform RAS. RAS affects approximately 20% of the population, predominantly affects women, individuals under stress and ones of higher socioeconomic status. The lesions can occur at any age, but they mostly occur in the second life decade. Despite its high prevalence, the etiopathogenesis of RAS still remains unclear. This review article presents the recent knowledge about the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of RAS.

Key words: stomatitis aphthous; diagnosis; etiology; therapy

***Adresa za dopisivanje:**

Izv. prof. dr. sc. Miranda Muhvić Urek
Katedra za oralnu medicinu i
parodontologiju, studij Dentalna medicina
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Krešimirova 40, 51 000 Rijeka
e-mail: miranda.muhvic.urek@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Recidivirajući aftozni stomatitis (RAS) najčešća je upalno-ulcerozna bolest u usnoj šupljini. Karakteriziran je pojavom recidivirajućih i bolnih ulceracija na oralnoj sluznici, ovalna ili okrugla oblika dobro ograničenih rubova, okruženih s uzdignutim i eritematoznim haloom te žučkastosivim središtem^{1,2}. RAS je jedno od najbolnijih stanja u usnoj šupljini, bol se pojačava prilikom jela, gutanja i govora te značajno umanjuje kvalitetu života pacijentima².

Za RAS se u literaturi navode brojni sinonimi kao što su: recidivirajuće aftozne ulceracije, afte, aftozne ulceracije, aftozni stomatitis, recidivirajuće oralne ulceracije i habitualne afte^{2,3}. Svrha ovog rada je sumirati trenutna znanja o etiologiji, patogenezi, dijagnostici i liječenju RAS-a.

EPIDEMIOLOGIJA

RAS se javlja u 20 % opće populacije³, a po nekim istraživanjima prevalencija se kreće od 5 do 66 %, ovisno o skupini koja se proučava⁴. Tako je viša prevalencija uočena u osoba višeg socioekonomskog statusa, u osoba koje su više pod utjecajem stresa te u studenata za vrijeme ispitnih rokova⁵. Istraživanja su pokazala visoku prevalenciju RAS-a u studenata dentalne medicine (56 %) i studentica sestrinstva (60 %)⁷. S obzirom na spol, češće pogađa žene⁸. Može se javiti u svakoj životnoj dobi, a najčešće se javlja u drugom desetljeću života. Prvo pojavljivanje uobičajeno je u djetinjstvu ili pubertetu, a s vremenom se učestalost i težina lezija smanjuju. Prva pojava recidivirajućih ulceracija u kasnijoj dobi može sugerirati da u podlozi takvih ulceracija postoji neka sustavna bolest ili poremećaj².

KLINIČKA PREZENTACIJA RAS-A

Klinički RAS očituje se u tri oblika: minorni RAS, majorni RAS i herpetiformni RAS (tablica 1)¹⁻³. Svi oblici imaju zajedničke kliničke karakteristike: plitke, vrlo bolne i ponavljajuće ulceracije koje se pojavljuju u različitim vremenskim intervalima bez poznatog obrasca javljanja¹. Bez obzira na klinički oblik, pacijenti mogu i ne moraju imati prodromalne simptome, poput bockanja ili pečenja 2 sata do 2 dana prije pojave ulceracije. U tom

Rekurentni aftozni stomatitis jedno je od najbolnijih stanja u usnoj šupljini višezročne etiologije i još uvijek nepotpuno razriješene etiopatogeneze. Postoje tri tipa aftoznih lezija: male afte, velike afte i herpetiformne afte.



Slika 1. Minorni recidivirajući aftozni stomatitis – mala afta

Tablica 1. Kliničke karakteristike pojedinih oblika recidivirajućeg aftoznog stomatitisa

| Karakteristike | Klinički oblik | | |
|------------------------|----------------|-------------|-------------------|
| | Minorni RAS | Majorni RAS | Herpetiformni RAS |
| Veličina (mm) | < 10 | > 10 | 1 – 3 |
| Broj | 1 – 5 | 1 – 10 | 10 – 100 |
| Trajanje (dani) | 10 – 14 | > 14 | 10 – 14 |
| Stvaranje ožiljaka | Ne | Da | Ne |
| Postotak slučajeva (%) | 75 – 85 | 10 – 15 | 5 – 10 |

RAS – recidivirajući aftozni stomatitis

prodromalnom stadiju dolazi do pojave malog lokaliziranog eritema koji prelazi u bjelkastu papulu. Papula puca tvoreći ulceraciju karakterističnog izgleda te se povećava u sljedećih 48 – 72 sata³.

Minorni RAS (nazivlja još i mala afta, *afta minor* i Mikuliczeva bolest) najčešći je oblik RAS-a koji se javlja u 75 – 85 % pacijenata s RAS-om. Ulceracije mogu biti solitarne ili multiple, veličine do 10 mm u promjeru (slika 1). Obično se pojavljuju na nekeratiniziranoj sluznici (labijalnoj i bukalnoj sluznici, ventralnoj strani i lateralnim rubovima jezika te na dnu usne šupljine)². Rijetko se pojavljuju na gingivi, nepcu i dorzalnoj strani jezika³. Ulceracije cijele unutar 10 do 14 dana bez ožiljka.



Slika 2. Majorni recidivirajući aftozni stomatitis – velika afta



Slika 3. Herperiformni recidivirajući aftozni stomatitis – herpetiformne afte

Majorni RAS (naziva se još i velika afta, *afta major* i Suttonova bolest) javlja se u 10 do 15 % pacijenata s RAS-om. Obično se javlja iza puberteta. Prodromalni simptomi jače su izraženi nego u minornom RAS-u. Ulceracije su veće od 10 mm u promjeru. Dublje su, veće te traju duže (do 6 tjedana) u usporedbi s minornim ulceracijama (slika 2). Često cijele s ožiljkom. Ponekad ih može pratiti temperatura, otežano gutanje i slabost. Predilekcijsko mjesto za njihovo javljanje je labijalna i bukalna sluznica, sluznica mekog nepca, nepčanih lukova i ždrijela^{2,3}. Ponekad mogu biti zahvaćene i dorzalna strana jezika te gingiva⁹.

Herpetiformni RAS (naziva se još i herpetiformne afte) najrijeđi je oblik RAS-a koji se javlja u svega 5 – 10 % pacijenata. Karakteristika ovih ulceracija je njihova mala veličina (1 – 3 mm u promjeru) te njihov velik broj na maloj površini (10 – 100 ulceracija) (slika 3). Ulceracije se mogu spajati te nastaju veće ulceracije nepravilna oblika. Vrlo su bolne i cijele unutar 14 dana bez stvaranja ožiljka. Češće se javljaju kod žena i općenito se javljaju u kasnijoj životnoj dobi². Javljaju se na svim oralnim sluznicama no najčešće u prednjim dijelovima usne šupljine, vršku, lateralnim rubovima i ventralnoj strani jezika i dnu usne šupljine. Rjeđe se javljaju na labijalnoj sluznici³.

Obrazac pojavljivanja ulceracija vrlo je različit kod pacijenata. Istodobno u ustima može biti prisutna jedna i više ulceracija. Kod većine pacijenata ulceracije se javljaju tri do četiri puta godišnje. No kod nekih pacijenata bolest je gotovo kontinuirana, nove ulceracije se pojavljuju dok su prethodne još u fazi cijeljenja¹⁰.

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Točna etiologija i patogeneza RAS-a još su uvijek nepoznate. Literatura navodi da je etiologija bolesti višezročna, odnosno da postoji više predisponirajućih čimbenika u nastanku RAS-a²⁻⁴. Oni se sistematizirano mogu svrstati u 7 većih skupina: genetski, alergijski, imunološki i mibrobni čimbenici, sustavne bolesti, lokalna trauma i psihološki stres³. Tako se RAS s obzirom na predisponirajuće čimbenike kasificira na primarni (idiopatski) i sekundarni (kompleksni)^{11,12}. Obilježje primarnog (idiopatskog) RAS-a je nemogućnost identifikacije uzročnika bolesti odnosno predisponirajućih čim-

benika¹². Sekundarni (kompleksni) RAS najčešće je povezan sa sustavnim bolestima^{12,13}. Često se u literaturi takve lezije čija se pojavnost i trajanje podudara sa sustavnim bolestima nazivaju „aftama slične ulceracije“¹³. Najčešće sustavne bolesti koje se povezuju s nastankom RAS-a su: hematološke bolesti, imunodeficijencije, Behçetova bolest, Sweetov sindrom te bolesti gastrointestinalnog sustava (glutenska enteropatija, malapsorpcijski sindrom, Crohnova bolest i ulcerozni kolitis)¹³. Kod ovih oblika RAS-a rješavanje osnovnog problema omogućuje cijeljenje i prevenira pojavu novih aftoznih ulceracija¹³.

Genetski čimbenici

Nasljeđe je najbolje definiran predisponirajući čimbenik za razvoj aftoznog stomatitisa. Pozitivna obiteljska anamneza dokazana je u 40 % oboljelih. Djeca RAS pozitivnih osoba imaju mogućnost razvoja afti u čak 90 % slučajeva. Takvi pacijenti RAS razvijaju u ranijoj životnoj dobi i nerijetko s ozbiljnijom kliničkom slikom. Zabilježeno je postojanje veze HLA-A2, HLA-B5, HLA-B12, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B52, HLA-DR2, HLA-DR7, HLA-DQ antigena i RAS-a koja varira u određenim etničkim skupinama^{3,13}. Studije novijeg datuma ukazuju da nasljeđivanje specifičnih genskih polimorfizama (naročito onih koji kodiraju proupalne citokine, serotinski transporter, endotelnu dušik oksid sintetazu i stanične adhezijske molekule) mijenja sklonost nastanku RAS-a¹⁴⁻¹⁸, iako i tu postoje oprečne studije.

Lokalna trauma

Različite lokalne traume oralne sluznice mogu potaknuti pojavu RAS-a. Često su to ozljede zubnom četkicom, iglom prilikom davanja lokalne anestezije te oštrim rubovima zuba ili protetskih nadomjestaka³. Sama trauma predisponira pojavu RAS-a inducirajući nastanak edema i ranu inflamaciju povezanu s povećanom viskoznošću submukoznog ekstracelularnog matriksa³.

Kao lokalni čimbenik nastanka RAS-a često se spominje prestanak pušenja. Brojnim studijama dokazala se negativna korelacija između konzumiranja cigareta ili duhana i pojavnosti aftoznih ulceracija. Moguće objašnjenje tog fenomena je povećana keratinizacija oralne sluznice kod pušača koja djeluje kao zaštitna barijera protiv trauma^{13,19}.

Stres

Prepoznata je i veza između pojavnosti RAS-a i stresa. Djelovanje stresa na razvoj RAS-a donedavno se tumačilo samom sklonošću oralne sluznice ozljedama zbog parafunkcija (npr. grickanja usnice i obraza) koje su posljedica stresa⁹. Prema novijim studijama psihološki stres djeluje kao *trigger* ili modificirajući čimbenik za razvoj lezija kod pacijenata sklonim RAS-u^{11,20,21}. U prilog tome govore i povećane razine salivarnog kortizola kod oboljelih^{20,22,23}, iako novije studije navode da se stres, anksioznost i depresija mogu povezati s pojavom RAS-a bez značajne promjene nivoa kortizola^{24,25}. S druge strane, neka istraživanja, uspoređujući stupanj psihološkog stresa u akutnoj fazi i fazi remisije RAS-a, zaključuju da nema povezanosti između psihološkog stresa i RAS-a^{26,27}.

Alergijski čimbenici

Kao mogući alergijski čimbenici nastanka RAS-a spominju se različite nutritivne supstancije, supstancije kozmetičkih preparata (npr. natrij lauril sulfat u zubnim pastama) te aditivi u hrani^{3,28,29}. Postoje mišljenja da alergije na određenu hranu, kao što su žitarice koje sadrže gluten, čokolada, kava, jagode, rajčice itd., mogu biti uključene u razvoj RAS-a jer se eliminacijska dijeta pokazala djelotvornom kod pojedinih slučajeva RAS-a^{3,28}. Isto tako, kao mogući uzrok spominje se i preosjetljivost na oralne mikroorganizme ili mikrobnne proteine toplinskog šoka³. Natrij lauril sulfat kao predisponirajući čimbenik za RAS upitan je jer u oboljelih od RAS-a zubne paste bez navedenog sastojka nisu imale nikakvog učinka na razvoj ili remisiju lezija³⁰. Iz skupine aditiva u hrani postoji pokazatelj da je preosjetljivost na crvene umjetne boje (kohineal – E120, azorubin – E122 i amarant – E123) povezana s nastankom RAS-a²⁹, ali za sada nema dokaza da isključivanje tih aditiva rezultira prevencijom pojavnosti RAS-a.

S razvojem RAS-a povezuju se i mnogi lijekovi. Najznačajniji su: nesteroidni protuupalni lijekovi (ibuprofen i diklofenak), inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, soli zlata, fenobarbiton te natrij hipoklorit^{3,30}. Stoga je važno kod pacijenata s RAS-om anamnestički doznati koje lijekove uzima te ustanoviti postoji li podudaranje pojavljivanja i trajanja RAS-a s periodima uzimanja lijekova.

Imunološki čimbenici

Smatra se da imunološki čimbenici imaju vodeću ulogu u nastanku lezija, odnosno da je RAS autoimuna bolest posredovana neadekvatnim imunološkim odgovorom prema još uvijek nepoznatom antigenu na keratinocitima^{4,12,31}. Reakcija nastaje kao rezultat neadekvatno započete kaskadne aktivnosti citokina koji pokreću procese celularne i humoralne imunosti. Iako patogeneza RAS-a nije razjašnjena u potpunosti, utvrđeni su brojni poremećaji imunosti kod RAS-a: povećana sinteza Th1 citokina (interleukina (IL)-2, IL-12, interferona γ i faktora tumorske nekroze-alfa (engl. *tumor necrosis factor*; TNF- α)) te smanjena sinteza Th2 citokina (IL-10) i transformirajućeg čimbenika rasta beta (engl. *transforming growth factor*; TGF- β), reaktivacija i hiperaktivnost neurofila, visok nivo komplementa, porast broja NK stanica i B limfocita, promijenjen odnos CD4/CD8 limfocita, porast CD25+ limfocita te porast T staničnih receptor $\gamma\delta$ stanica³².

Smatra se da T-limfociti stimulirani antigenom izlučuju proupalne citokine poput IL-2 i TNF- α . Za TNF- α se pretpostavlja da ima najznačajniju ulogu u nastanku RAS-a. On ima dvojaku ulogu u razvoju lezija. U prvom redu potiče ekspresiju antigen prezentirajućih MHC I stanica u oralnom epitelu koje prepoznaju i uništavaju citotoksični CD8+ T limfociti. Drugim riječima TNF- α posredno potiče aktivaciju citotoksičnih CD8+ limfocita i uzrokuje lizu keratinocita. Poticanjem kemotaksije neutrofila i mononukleara, TNF- α također, posreduje oštećenju tkiva metabolitima kisika^{1,33-35}. Na opisani način lokalni tkivni odgovor uzrokuje disrupciju tkiva koja se klinički vidi kao aftozna lezija. Ulogu TNF- α u patogenezi RAS-a potvrđuju i istraživanja u kojima je primjena imunomodulatornih lijekova (poput talidomida, pentoksifilina i antagonista TNF- α), zbog njihovog inhibitornog učinka na sintezu i djelovanje TNF- α , bila vrlo djelotvorna u liječenju RAS-a³⁶⁻³⁹.

Sustavne bolesti i poremećaji

Recidivirajuće ulceracije slične aftama mogu se pojavljivati u sklopu mnogih sustavnih bolesti. *Morbus Behçet* je najčešća autoimuna bolest kod koje se recidivirajuće ulceracije osim u usnoj šupljini pojavljuju i na genitalnoj sluznici, a prisutne

su i očne promjene u vidu uveitisa. Uz navedeno, često postoje abnormalnosti neurološkog, hematološkog, renalnog i gastrointestinalnog sustava. Ulceracije kod Behçetove bolesti češće su ozbiljnije i sličnije herpetiformnim i/ili majornom ulceracijama^{1,10,40}. Bolest poznata kao MAGIC (engl. *Mouth And Genital ulcers with Inflammed Cartilage*) sindrom vrlo je slična Behçetovoj, koja uz oralne i genitalne ulceracije uključuje recidivirajući polihondritis^{1,10}. Lezije slične aftama nalazimo i kod PFAPA (engl. *Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis*) sindroma koji uz potonje lezije obuhvaća i vrućicu, faringitis i cervikalni adenitis^{1,10,41}. Recidivirajuće ulceracije oralne sluznice slične aftama javljaju se i kod Sweetova sindroma koji uz oralne lezije uključuje i naglu vrućicu, leukocitozu i tamnoljubičaste kožne promjene koje mogu maligno alterirati^{1,10}.

Ulceracije u usnoj šupljini mogu biti popratni simptom glutenske enteropatije/celijakije i kroničnih upalnih bolesti crijeva kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis^{42,43}. Oralne aftozne ulceracije u čak 60 % slučajeva prvi su simptom još nerazvijene ili neotkrivene crijevne bolesti⁴². Pojava ulceracija objašnjava se hematološkom deficijencijom željeza, vitamina B12, cinka, folata zbog malapsorpcije zbog bolesti^{1,42,43}.

Hematološke deficijencije kao što su niske serumске razine folata, željeza, cinka ili vitamina B1, B2, B6 i B12 u približno 20 – 30 % slučajeva mogu biti uzroci nastanka RAS-a, bilo kao posljedica smanjenog unosa, gubitka ili malapsorpcije tih tvari^{44,45}. Iz tih razloga, kao dijagnostički kriterij RAS-a važno je učiniti kompletnu krvnu sliku i biokemijska testiranja pacijenta.

Ciklička neutropenija je rijetka, vrlo teška bolest s ponavljajućim periodima pada razine neutrofila. Periodi se ponavljaju približno svaka 3 tjedna. Javlja se u djetinjstvu i kod oboljelih se manifestira u vidu recidivirajućih ulceracija oralne sluznice, groznice, limfadenopatije i infekcija gornjeg respiratornog trakta^{1,46}.

Aftama slične ulceracije nerijetko se pojavljuju kod HIV osoba tek u simptomatskom stadiju bolesti kada je razina CD4+ limfocita niža od 100/mm³. Rijetko se pojavljuju prije pojave simptoma same bolesti. Zapaženo je da se kod oboljelih recidivirajuće ulceracije pojavljuju u kraćim periodima, bolnije su i duljeg su trajanja⁴⁷.

Nastanak aftoznih ulceracija često se povezuje s hormonalnim promjenama kod žena tijekom menstruacijskog ciklusa i menopauze. Mnoga istraživanja pokazala su da se najveći problemi javljaju tijekom lutealne faze ciklusa, između ovulacije i menstruacije. Cikličke oralne ulceracije u tom periodu tumače se djelovanjem povišene razine progesterona na oralna tkiva koja su prethodno bila izložena djelovanju estrogena⁴⁸. Žene s aftoznim ulceracijama pokazuju djelomičnu ili kompletnu remisiju RAS-a tijekom trudnoće, uzimanja kontracepcije i hormonske terapije⁴⁹.

Mikrobni čimbenici

Smatra se da su određeni mikroorganizmi uključeni u patogenezu RAS-a, no različitim istraživanjima dobiveni su oprečni rezultati.

Bakterije i RAS

Iako se danas zna da RAS nije infektivna bolest, pretpostavlja se da neke bakterije mogu posredovati razvoju RAS-a uzrokujući križnu imunološku reakciju između mikrobnih antigena i antigena oralne sluznice. To se objašnjava molekularnom sličnošću između streptokoknog proteina toplinskog šoka (65 kD HSP; engl. *heat shock protein*) i dijela humanog epitelnog mitohondrijskog proteina toplinskog šoka (60 kD HSP), što za posljedicu ima autoimunu reakciju. Prema ovoj teoriji, uzrok RAS-a mogao bi biti T-limfocitima posredovan imuni odgovor na antigene toplinskog šoka *Streptococcus sanguis* koji preko križne reakcije s humanim mitohondrijskim proteinom toplinskog šoka uzrokuje oštećenje stanica oralne sluznice⁴⁹. Ipak, teorija još uvijek nije dovoljno istražena^{3,13,31}.

Iako se nagađa da bi bakterija *Helicobacter (H.) pylori* mogla imati ulogu u nastanku RAS-a, jer se često povezuje s nastankom gastričnog ili peptičkog ulkusa, današnja su istraživanja dosta kontradiktorna. Porter i sur.⁵¹ još 1997. godine mjerili su razine IgG protutijela na *H. pylori* koje nisu bile značajno povišene kod pacijenata s RAS-om ni kod drugih ulceroznih promjena oralne sluznice. Većina novijih studija potvrđuje takve rezultate, odnosno kod vrlo malog postotka (4 – 10 %) ispitanika dokazana je infekcija s *H. pylori*⁵²⁻⁵⁴. No, objavljene su i studije u kojima je kod pacijenata s RAS-om dokazan *H. pylori* u leziji polimeraza

lančanom reakcijom (PCR)^{55,56} ili su imali ureaza pozitivan test⁵⁷. Li i sur.⁵⁸ 2014. godine u meta-analizi utvrđuju povezanost RAS-a i *H. pylori* infekcije. Eradikacijska terapija za *H. pylori* u značajnom postotku slučajeva dovodi do produženja perioda remisije RAS-a^{59,60}. Dakle, i dalje stoji činjenica da bi infekcija *H. pylori* mogla biti predisponirajući čimbenik RAS-a te bi nakon isključenja ostalih mogućih uzroka pacijenta bilo uputno poslati na gastroenterološki pregled i dijagnostiku *H. pylori* infekcije.

Liječenje rekurentnog aftoznog stomatitisa predstavlja izazov za doktore dentalne medicine i specijaliste oralne medicine jer većina terapijskih postupaka smanjuje bol i ubrzava cijeljenje, no ne sprječava ponovnu pojavu lezija.

Virusi i RAS

Različiti virusi također se povezuju s patogeneзом RAS-a zbog samih karakteristika aftoznih ulceracija koje upućuju na moguću infektivnu etiologiju kao što su: recidiviranje ulceracija, infiltracija limfocita, perivaskularna akumulacija, prisutnost autoantitijela, prisutnost inkluzijskih tjelešaca u slučaju herpetiformnih afti te sama sličnost s virusnim ulcerativnim bolestima^{9,61}. Ne postoje jasni dokazi o njihovom etiološkom učinku na nastanak RAS-a, no pretpostavlja se da uzrokuju križnu imunološku reakciju na antigene keratinocita.

U nekim istraživanjima navedeno je da oboljeli od recidivirajućeg labijalnog herpesa imaju nekoliko puta veći rizik od nastanka RAS-a^{62,63}, no istraživanje *Herpes simplex virusnog* DNK primjenom PCR metode (engl. *polymerase chain reaction*) nije detektiralo virus u aftoznim lezijama⁶⁴. U aftoznim ulceracijama dokazana je i prisutnost citomegalovirusa (CMV), međutim nije bilo moguće dokazati je li on uzročnik RAS-a ili je došlo do superinfekcije s CMV-om. Daljnjim istraživanjima u 'preulcerativnom tkivu' dokazana je prisunost CMV DNK pomoću PCR metode⁶⁵. Na sličan način predočena je i prisutnost *Epstein Barr virusa* u aftoznim ulceracijama, no zasad ne postoje čvrsti dokazi o virusnoj etiologiji RAS-a⁶⁶.

DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza RAS-a temelji se na detaljnoj anamnezi, kliničkom i patohistološkom nalazu no zbog tipične simptomatologije i kliničke slike patohistološka dijagnostika vrlo često nije potrebna^{3,13}. Anamnestički je važno dobiti precizan opis simptoma koji prate RAS (bol lezije, bol koji se pojačava na podražaj kiselim i začinjenom hranom) te opis prodromalnih simptoma koje često prate ove lezije. Lezije mogu ponekad uzrokovati i poteškoće prilikom govora, uzimanja hrane i gutanja. Vrlo često pacijenti navode čestu pojavu ovih lezija i njihovu prolaznost. Bitno je saznati i koliko traju lezije kad se pojave na oralnoj sluznici. RAS spada u skupinu samoograničavajućih bolesti, što znači da će lezije proći i bez liječenja.

Kako bismo prepoznali sustavne predisponirajuće čimbenike, potrebno je napraviti dodatne dijagnostičke postupke koji uključuju kompletnu krvnu sliku (za isključene anemije i cikličke neutropenije), razinu cinka, folacina, folata i B12 vitamina u serumu. Vrlo često potrebna je suradnja s liječnikom opće prakse i drugim specijalistima zbog isključivanja sustavnih bolesti koje mogu biti udružene s RAS-om (npr. ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, *H. pylori* infekcija i dr.)^{1,2,13}.

Patohistološki nalaz aftoznih ulceracija je nespecifičan i ne radi se rutinski. Sluznica aftoznog ulkusa s nekrotičnim središtem prekrivena je fi-

brinskom pseudomembranom. U epitelu je prisutna infiltracija upalnih stanica, u prvom redu limfocita i s vrlo malo neutrofila¹. U slučaju da klinički nalaz lezija nije tipičan i postoji sumnja na oralni karcinom ili neku od vezikolobuloznih bolesti, potrebno je napraviti biopsiju².

LIJEČENJE

Cilj liječenja recidivirajućeg aftoznog stomatitisa ponajprije je ublažiti bol, potom ubrzati cijeljenje lezija i produžiti period bez lezija u usnoj šupljini². No usprkos brojnim istraživanjima, još uvijek ne postoji lijek niti terapijski postupak koji će zadovoljiti sva tri cilja. Izbor liječenja ovisi o broju, veličini, bolnosti lezija, učestalosti javljanja, medicinskoj anamnezi i pacijentovoj toleranciji na lijek.

Ako se dokaže promijenjeno stanje organizma (npr. anemija, deficit cinka, folata i dr.) ili postojeća sustavna bolest u podlozi, RAS se uz simptomatsko liječenje liječi i etiološkom nadoknadom čimbenika koji nedostaju, odnosno liječenjem osnovne bolesti. Za liječenje, kao i za dijagnostiku, često su potrebni interdisciplinarni postupci i timski rad³¹.

Kako bi se olakšao izbor pravilne terapije iz širokog spektra mogućnosti, predložene su terapijske smjernice za pojedine slučajeve aftoznih ulceracija, uzimajući u obzir kliničke manifestacije i ozbiljnost simptoma^{2,3,67}.

Tablica 2. Lijekovi i terapijski postupci u liječenju recidivirajućeg aftoznog stomatitisa

| | | | |
|----------------------|----------------------------------|--|--|
| Lijekovi | Topikalni anestetici | | lidokain, benzokain |
| | Kortikosteriodi | topikalni | hidrokortizon hemisukcinat, triamcinolon acetonid, fluocinonid, betametazon, flumetazon pivolat, beklometazon, sukralfat |
| | | perilezijski | triamcinolon acetonid, metilprednizon |
| | | sustavni | prednizon |
| | Protuupalni lijekovi | | amleksanoks, natrij kromoglikat, diklofen u hijaluronanu, benzydamin, tertaciklini |
| | Imunomodulatori – imunosupresori | topikalni | azalestin, topikalni ciklosporin, topikalna 5-aminosalicilna kiselina, topikalni prostanglandin E2, alfa-2-interferon |
| sustavni | | levamisol, kolhicin, gamaglobulini, azatioprin, dapson, talidomid, ciklosporin, metotreksat, antagonisti TNF- α | |
| Drugi lijekovi | | hijaluronska kiselina, klorheksidin glukonat, sukralfat, cink sulfat, inhibitori monoamin-oksidaze, etretinat | |
| Terapeutski postupci | Niskoenergetski laser | | diodni, GaAlAs |
| | Ozon | | ozonirana voda |
| | Fizička izolacija/barijera | | orabaza, flasteri za afte, premazi u obliku lakova |
| | Kauterizacija | laserska | Nd:YAG, Er:YAG, CO ₂ laser |
| kemijska | | srebrov nitrat | |

Tablica 3. Mogući neželjeni učinci lijekova koji se koriste u liječenju recidivirajućeg aftoznog stomatitisa

| Lijek | Način ordiniranja | Neželjeni učinak |
|-----------------|-------------------|--|
| kortikosteroidi | topikalno | Sekundarna kandidijaza, sustavna apsorpcija, tahifilaksija |
| kortikosteroidi | perilezijski | Sustavna apsorpcija, bolnost, atrofija ili masna degeneracija na mjestu aplikacije lijeka |
| kortikosteroidi | sustavno | Cushingov sindrom, supresija kore nadbubrežne žlijezde, imunosupresija/ povećan rizik od infekcija |
| ciklosporin | topikalno | Pečenje, sustavna apsorpcija i nefrotoksičnost, razvoj maligniteta |
| ciklosporin | sustavno | Supresija koštane srži, povećan rizik od infekcija i nastanka maligniteta, oštećenje jetre i bubrega |
| azatioprin | sustavno | Oštećenje bubrega, povećan rizik od infekcija i nastanka neoplazmi |

Tip A ulceracija – smjernice za liječenje

Ova smjernica uključuje aftozne ulceracije koje se pojavljuju nekoliko puta godišnje, prolaze kroz nekoliko dana te su podnošljive bolnosti^{2,67}. Kod ovakvih slučajeva liječenje lijekovima nije indicirano. Pozornost treba obratiti na moguće čimbenike koji potiču pojavu ulceracija, poput lokalne traume ili kisele hrane, te savjetovati pacijente da ih izbjegavaju. Ako takvi pacijenti koriste već isprobano djelotvornu metodu, mogu s njome nastaviti tretirati lezije^{2,67}. Za olakšanje simptoma mogu se koristiti zaštitni bioadhezivi (orabaza) ili topikalni anestetici. Orabaza tvori tanki sloj preko lezije te ima zaštitno i ublažavajuće djelovanje spram vanjskih iritacija. Može se koristiti samostalno ili s dodatkom lokalnog anestetika ili protuupalnog lijeka. U tim kombinacijama orabaza omogućuje dulje lokalno zadržavanje i djelovanje aktivne supstancije na mjestu primjene.

Tip B ulceracija – smjernice za liječenje

Obuhvaća ulceracije koje imaju mjesečnu pojavnost, često su bolnije i dugotrajnije (3 – 10 dana). Zbog učestalih bolnih ulceracija pacijenti često zanemaruju oralnu higijenu i mijenjaju prehrambene navike^{2,67}. Upravo stoga indicirana je primjena oralnih antiseptika, najčešće klorheksidina, kako bi se spriječio razvoj sekundarne infekcije. Kod ovog oblika lezija potrebno je prepoznati predisponirajuće čimbenike (npr. stres, traum, promjene u prehrani i upotrebu lijekova). Također je potrebno prepoznati pacijente s prodromima i obučiti ih o primjeni lijekova (kortikosteroida) u prodromalnoj fazi, čime se može spriječiti razvoj lezija^{2,67}. Preporučena terapija su topikalni kortikosteroidi koji se smatraju lijekovima izbora. Iz te skupine lijekova preporučuje se upotreba tri-

amcinolon acetonida 0,1 %, deksametazona 0,05 mg/5 ml, klobetazola 0,05 % i fluocinonida 0,05 %. U tvrdokornim slučajevima koji ne reagiraju na topikalnu terapiju može se posegnuti za kratkotrajnom sustavnom terapijom kortikosteroidima (prednizon u dozi ne većoj od 50 mg dnevno kroz 5 dana) u jutarnjim satima. Kod pacijenata koji uzimaju kortikosteroide potrebno je kontrolirati gljivične superinfekcije².

Tip C ulceracija – smjernice za liječenje

Ovaj tip karakteriziraju kronične, aftozne ulceracije koje se ponavljaju kontinuirano čim prethodne zacijele i uzrokuju jake bolove^{2,67}. Ovdje je indicirano specijalističko liječenje koje uključuje primjenu: potentnijih topikalnih kortikosteroida (betametazona, fluocinonida ili klobetazola), intralezijske ili sustavne terapije kortikosteroida, azatioprina, dapsona, talidomida, kolhicina ili pentoksilina^{2,3}. Prilikom ordiniranja sustavne terapije imunosupresiva i imunomodulatora treba upozoriti pacijenta na njihove brojne neželjene učinke (tablica 2).

Literatura navodi brojne lijekove i terapijske postupke u liječenju RAS-a, što je sumirano u tablici 3.

ZAKLJUČAK

Recidivirajući aftozni stomatitis vrlo je česta bolest oralne sluznice još uvijek nerazjašnjene etiopatogeneze. Usprkos brojnim istraživanjima liječenje je još uvijek nezadovoljavajuće, budući da većina terapijskih postupaka smanjuje bol i ubrzava cijeljenje, no ne sprječava ponovnu pojavu lezija. Stoga liječenje predstavlja i dalje izazov za doktore dentalne medicine i specijaliste oralne medicine.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006;12:1-21.
2. Scully C, Gorsky M, Lozada Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. *J Am Dent Assoc* 2003;134:200-7.
3. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med* 2012;41:577-83.
4. Scully C, Porter SR, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:306-21.
5. Handa R, Bailoor DN, Desai VD, Sheikh S, Goyal G. A study to evaluate the impact of examination stress on recurrent aphthous ulceration in professional college students in Jaipur district. *Minerva Stomatol* 2012;61:499-507.
6. Donatsky O. Epidemiologic study on recurrent aphthous ulcerations among 512 Danish dental students. *Community Dent Oral Epidemiol* 1973;1:37-40.
7. Ship, II, Morris, AL, Durocher, RT, Burket, LW. Recurrent aphthous ulcerations in a professional school student population. *Oral Surg* 1961;14:30-39.
8. Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985;43:121-5.
9. Preeti L, Magesh KT, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15:252-6.
10. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:278-83.
11. Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological Stress and Recurrent Aphthous Stomatitis. *Clinics* 2009;64:645-8.
12. Baccaglini L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latorre MC, Carrozzo M et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2011;17:755-70.
13. Femiano F, Lanza A, Buonaioi C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:728-32.
14. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy Dermatol Alergol* 2013;30:96-102.
15. Guimarães AL, Correia-Silva Jde F, Sá AR, Victória JM, Diniz MG, Costa Fde O et al. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol* 2007; 52: 268-72.
16. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WER, Thornhill MH. Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2003;9:287-91.
17. Oksel F, Keser G, Ozmen M, Aksu K, Kitapcioglu G, Berdeli A et al. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu-298Asp polymorphism is associated with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:579-82.
18. Karasneh JA, Bazrafshani R, Thornhill M, Ollier WER. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are not associated with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol* 2009;54:583-7.
19. Marakoğlu K, Sezer RE, Tokar HC, Marakoğlu I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clin Oral Investig* 2007;11:149-53.
20. Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadis D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med* 2008;214:291-6.
21. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2012;41:149-52.
22. Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadis D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med* 2008;214:291-6.
23. Karthikeyan P, Aswath N. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *J Oral Sci* 2016;58:237-40.
24. Kunikullaya UK, Kumar MA, Ananthkrishnan V, Jaisri G. Stress as a Cause of Recurrent Aphthous Stomatitis and Its Correlation with Salivary Stress Markers. *Chin J Physiol* 2017;60:226-30.
25. Rezaei F, Aminian M, Raygani AV. Evaluation of Salivary Cortisol Changes and Psychological Profiles in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Contemp Clin Dent* 2017;8:259-63.
26. Picek P, Buljan D, Rogulj AA, Stipetić-Ovčariček J, Čatić A, Pleština S et al. Psychological status and recurrent aphthous ulceration. *Coll Antropol* 2012;36:157-9.
27. Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989;18:119-22.
28. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991;20:473-5.
29. Gülseren D, Hapa A, Ersoy-Evans S, Elçin G, Karaduman A. Is there a role of food additives in recurrent aphthous stomatitis? A prospective study with patch testing. *Int J Dermatol* 2017;56:302-6.
30. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am* 2005;49:31-47.
31. Scully C. Aphthous Ulceration. *N Engl J Med* 2006;355:165-72.
32. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014;62:205-15.
33. Pedersen A, Hougen HP, Kenrad B. T-lymphocyte subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992;21:176-80.
34. Boras VV, Lukac J, Brailo V, Picek P, Kordić D, Zilić IA. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35:241-3.
35. Eguia-del Valle A, Martínez-Conde-Llamas R, López-Vicente J, Uribarri-Etxebarria A, Aguirre-Urizar JM. Salivary levels of Tumour Necrosis Factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e33-6.
36. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, Chosidow O. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:176-82.

37. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 2007;143:463-70.
38. O'Neill ID. Efficacy of tumour necrosis factor- α antagonists in aphthous ulceration: review of published individual patient data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:231-5.
39. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: ulcerative disorders. *Oral Dis* 2013;19:37-45.
40. Escudier M, Bagan J, Scully C. Number VII Behçet's disease (Adamantiades syndrome). *Oral Dis* 2006;12:78-84.
41. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 2008;37:319-23.
42. Lourenço SV, Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MM. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:204-7.
43. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc* 2011;77:b39.
44. Olson JA, Feinberg I, Silverman S Jr, Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:517-20.
45. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991;20:389-91.
46. Ródenas JM, Ortego N, Herranz MT, Tercedor J, Pinar A, Quero JH. Cyclic neutropenia: a cause of recurrent aphthous stomatitis not to be missed. *Dermatology* 1992;184:205-7.
47. MacPhail LA, Greenspan JS. Oral ulceration in HIV infection: investigation and pathogenesis. *Oral Dis* 1997;3:190-3.
48. Balan U, Gonsalves N, Jose M, Girish KL. Symptomatic changes of oral mucosa during normal hormonal turnover in healthy young menstruating women. *J Contemp Dent Pract* 2012;13:178-81.
49. McCartan BE, Sullivan A. Variations in the course of recurrent aphthous stomatitis in women taking hormone replacement therapy or oral contraceptives. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;6:32-4.
50. Hasan A, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Lehner T. Defining a T-cell epitope within HSP 65 in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol* 2002;128:318-25.
51. Porter SR, Barker GR, Scully C, Macfarlane G, Bain L. Serum IgG antibodies to *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:325-8.
52. Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med* 2004;33:129-32.
53. Mansour-Ghanaei F, Asmar M, Bagherzadeh AH, Ekbataninezhad S. *Helicobacter pylori* infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Sci Monit* 2005;11:CR576-9.
54. Gomes CC, Gomez RS, Zina LG, Amaral FR. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21:e187-91.
55. Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999;28:197-203.
56. Pavelić J, Gall-Troselj K, Jurak I, Mravak-Stipetić M. *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 2000;29:523-5.
57. Gülseren D, Karaduman A, Kutsal D, Nohutcu RM. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and *Helicobacter Pylori* infection. *Clin Oral Investig* 2016;20:2055-60.
58. Li L, Gu H, Zhang G. Association between recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2014;18:1553-60.
59. Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A, Fotiades S, Aggouridaki X, Farmakis K et al. Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2005;11:22-6.
60. Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2013;42:89-94.
61. Hooks JJ. Possibility of a viral etiology in recurrent aphthous ulcers and Behçet's syndrome. *J Oral Pathol* 1978;7:353-64.
62. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J* 1975;113:627-30.
63. Katz J, Chaushu G, Peretz B. Recurrent oral ulcerations associated with recurrent herpes labialis – two distinct entities? *Community Dent Oral Epidemiol* 2001;29:260-3.
64. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991;34:39-43.
65. Sun A, Chang JG, Kao CL, Liu BY, Wang JT, Chu CT et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 1996;25:212-8.
66. Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 1998;27:168-75.
67. Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent* 2014;6:e168-74.