3. *Papa B.* Akutni pankreatitis. U: Vucelić B, ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb:Medicinska naklada; 2002, str. 961.
4. *Tenner S.* Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. Am J Gastroenterol 2004; 99:2489–94.
5. *Lankisch PG, Blum T, Maisonneueve P i sur.* Severe acute pancreatitis: when to be concerned? Pancreatology 2003;3:102–10.
6. *Halonen KI, Lepaniemi AK, Johan EL i sur.* Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. Pancreatology 2003;3:309–15.
7. *Sandberg AA, Borgstrom A.* Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? JOP (Online) 2002;3:116–25.
8. *Rau B, Schilling MK, Berger HG.* Laboratory markers of severe acute pancreatitis. Dig Dis 2004; 22:247–57.
9. *Papachristou GI, Whitcomb DC.* Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. Clin Lab Med 2005; 25:17–37.
10. *Lankisch PG, Warnecke B, Burns D i sur.* The Apache II score is unreliable to diagnose necrotising pancreatitis on admission to hospital. Pancreas 2002;24:217–22.
11. *Company L, Saez J, Martinez J.* Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. Pancreatology 2003;3:144–8.
12. *Venkatesan T, Moulton JS, Ulrich CD i sur.* Prevalence and predictors of severity as defined by Atlanta criteria among patients presenting with acute pancreatitis. Pancreas 2003;26:107–10.
13. *Mayerle J, Simon P, Kraft M i sur.* Conservative treatment of acute pancreatitis. Med Klin 2003; 98:744–9.
14. *Schneider A, Singer MV.* Preoperative laboratory diagnosis in pancreatic surgery – what is necessary? Swiss Surg 2000;6:205–10.
15. *Waldemar H, Buchler U, Buchler MW.* Classification and severity staging of acute pancreatitis. Ann Ital Chir 1995; 66:171–9.
16. *Rau B, Cebulla M, Uhl W i sur.* The clinical value of human specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. Pancreas 1998;17:134–9.
17. *Isogai M, Yamaguchi A, Hori A i sur.* LDH to AST ratio in biliary pancreatitis – a possible indicator of pancreatic necrosis: preliminary results. Am J Gastroenterol 1998; 93:363–7.
18. *Chen CC, Wang SS, Chao Y i sur.* C-reactive protein and lactate dehydrogenase isoenzymes in the assessment of the prognosis of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 1992;7:363–6.
19. *Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P i sur.* PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. Pancreas 1991;6:253–9.
20. *Milin Č, Laginja J.* Enzimi u dijagnostici. Priručnik, 1. izd. Rijeka; Zavod za kemiju Medicinskog fakulteta u Rijeci; 1999, str. 36.
21. *Fernandez-Cruz L, Navarro S, Valderrama R i sur.* Acute necrotising pancreatitis: multicenter study. Hepatogastroenterology 1994;41:185–9.
22. *Isenmann R, Rau B, Berger HG.* Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotising pancreatitis. Br J Surg 1999;86:1020–4.
23. *Raty S, Sand J, Nordback I.* Difference in microbes contaminating pancreatic necrosis in biliary and alcoholyc pancreatitis. Int J Pancreatol 1998;24:187–91.
24. *Dervenis C, Johnson CD, Bassi C i sur.* Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. Int J Pancreatol 1999;25:195–210.
25. *Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X i sur.* Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:148–57.
26. *Werner J, Hartwig W, Uhl W i sur.* Useful marker for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. Pancreatology 2003; 3:115–27.
27. *Bank S, Singh P, Pooran N i sur.* Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. J Clin Gastroenterol 2002;35:50–60.

# REKURENTNE AFTOZNE ULCERACIJE: ANALIZA PREDISPONIRAJUĆIH ČIMBENIKA U 68 BOLESNIKA

## RECURRENT APHTHOUS ULCERATIONS: ANALYSIS OF PREDISPOSING FACTORS IN 68 PATIENTS

VLAHO BRAILO, VANJA VUČIĆEVIĆ BORAS, ANA CEKIĆ-ARAMBAŠIN*

**Deskriptori:** Aftozni stomatitis – etiologija; Recidiv

**Sažetak.** Rekurentne aftozne ulceracije (RAU) najčešća su oralna ulcerozna bolest, koja se javlja u 10%–20% opće populacije. Iako je uloga genetike, lokalnih, sistemskih, mikrobnih i imunosnih čimbenika u etiologiji RAU poznata, patogeneza i dalje ostaje nejasna. Cilj ove studije bio je istražiti povezanost RAU i anemije, dispeptičnih tegoba, infekcije s *Helicobacter pylori* i poremećaja imunosti u 68 bolesnika dobi 5–73 godine, prosječne dobi 38,8 godina s dijagnosticiranim RAU u Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu u 2003. godini. Dijagnoza RAU postavljena je na temelju kliničkih kriterija. Anemija je dijagnosticirana rutinskim laboratorijskim metodama, a infekcija s *H. pylori* serološkom metodom (ELISA) ili urejnim izdisajnim testom. Iz rezultata istraživanja možemo zaključiti da se RAU češće javljaju kod žena i da su česte u bolesnika s dispeptičnim tegobama. Treba naglasiti da bi kod pacijenata s RAU nakon isključenja hematoloških deficijencija (željezo, folna kiselina i vitamin $B_{12}$) trebalo napraviti i gastroenterološki pregled i isključiti infekciju s *H. pylori* zbog visokog postotka remisije RAU nakon eradikacijske terapije.

**Descriptors:** Stomatitis, aphthous – etiology; Recurrence

**Summary.** Recurrent aphthous ulcerations (RAU) are the most common oral ulcerative disease, affecting 10% to 20% of the population. Local, systemic, genetic, immunological and microbial factors may play a role in the etiology of RAU, but the

*** Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Vlaho Brailo, dr. stom.; Vanja Boras Vučićević, dr. stom.; prof. dr. sc. Ana Cekić Arambašin, dr. stom.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Brailo, Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Gundulićeva 5, 10 000 Zagreb, e-mail: vbrailo@yahoo.com

Primljeno 10. ožujka 2005., prihvaćeno 8. lipnja 2006.

pathogenesis of the disease still remains unknown. In this study we have investigated correlation between RAU and anemia, dispeptic difficulties, *Helicobacter pylori* infection and immunological disorders in 68 patients age range 5–73 years, mean age 38.8 years, from the Department of Oral Medicine, School of Dental Medicine, University of Zagreb with diagnosed RAU in the year 2003. The diagnosis of RAU was based on clinical criteria. Anemia was diagnosed using routine laboratory tests and the diagnosis of *H. pylori* infection was made based on serologic or urea breath test. The results of this study show that RAU are more frequent in women and that they often occur in patients with dispeptic difficulties. It should be emphasized that in patients with RAU after the exclusion of hematological deficiencies (iron, folic acid and vitamin B12) gastrointestinal examination and *H. pylori* testing should be performed, due to high percentage of RAU disappearance after *H. pylori* eradication therapy.

Liječ Vjesn 2007;129:4–7

Rekurentne aftozne ulceracije (RAU) najčešća su oralna ulcerozna bolest karakterizirana pojavom bolnih, rekurentnih, solitarnih ili multiplih ulceracija na oralnoj sluznici.[1] Prema Lehneru[2] razlikujemo tri klinička tipa RAU. To su minorne RAU, majorne RAU i herpetiformne RAU.

Minorne RAU (slika 1) najčešći su tip i javljaju se u 80%–90% pacijenata s RAU. Karakterizira ih pojava solitarnih ili multiplih, plitkih, okruglih ili ovalnih ulceracija koje su manje od 10 mm u promjeru. Ulceracije su prekrivene bjelkastosivom fibrinskom pseudomembranom i okružene crvenim upalnim rubom. Prodromalni simptomi, ako ih ima, uključuju peckanje ili svrbež zahvaćenog mjesta. Ulceracije se pojavljuju na oblažnoj sluznici (labijalnoj, bukalnoj, sluznici jezika i dnu usne šupljine) i spontano cijele unutar 7–10 dana.

Majorne RAU (slika 2) javljaju se u 10% pacijenata s RAU. Lezije nalikuju minornim RAU, ali su veće od 10 mm u promjeru, dublje i vrlo bolne. Majorne RAU javljaju se obično na usnama, mekom nepcu i nepčanim lukovima, iako mogu zahvatiti bilo koji dio oralne sluznice. Cijele 6 tjedana i često ostavljaju ožiljak.

Herpetiformne RAU (slika 3) najrjeđi su oblik RAU. Termin »herpetiformne« upotrebljava se zbog sličnosti lezija s lezijama primarnoga herpetičnoga gingivostomatitisa. Karakteriziraju ih multiple malene ulceracije od 2 do 3 mm u promjeru, kojih može biti oko 50 na malom području sluznice obično veličine 3 $cm^2$ i ekstremno su bolne. Mogu zahvatiti bilo koji dio oralne sluznice i obično cijele unutar 14 dana bez ožiljka.

Dijagnoza RAU postavlja se gotovo isključivo na temelju kliničkog nalaza. Biopsija se preporučuje u slučajevima kada klinički nalaz nije tipičan, posebno kada postoji sumnja na vezikulobuloznu bolest ili oralni karcinom.[3]

Etiologija RAU je unatoč brojnim studijama nepoznata i u literaturi nema dokaza o jednom jedinom etiološkom čimbeniku. Smatra se da je etiologija bolesti multifaktorska, dok su predisponirajući čimbenici za razvoj RAU dobro poznati.[3]

Nasljeđe prema nekim studijama ima utjecaj u 40% bolesnika s RAU.[1,4,5] Prema Ship i sur.[6] vjerojatnost da će se u djeteta razviti RAU ako su oba roditelja sklona pojavi RAU prelazi 90%. U slučajevima gdje roditelji nisu skloni pojavi RAU ta vjerojatnost iznosi 20%.

Čini se da je nastanak RAU povezan s emocionalnim stresom, i to tako što dolazi do imunosnog poremećaja zbog neravnoteže u hipotalamičko-pituitarno-adrenalnoj osi, ali točan mehanizam još nije poznat.[3,7] Prema McCartan i sur.[8] bolesnici s anksioznim poremećajem češće imaju perzistentne afte u odnosu na ostale bolesnike s RAU. Lokalna trauma hranom, četkicom za zube ili prilikom lokalne anestezije može uzrokovati nastanak RAU u bolesnika koji su skloni RAU.[3,9]

Alergija na određene vrste hrane kao što su orašasti plodovi, rajčice, kravlje mlijeko, čokolada i jagode također može utjecati na nastank RAU u nekih bolesnika.[1,10]

Hematološki poremećaji kao što su sideropenična anemija, manjak folne kiseline, manjak vitamina $B_{12}$[11–13] dobro su poznati kao uzročni čimbenik RAU, s prevalencijom od oko 20% iako rezultati variraju od studije do studije. Dokaz o povezanosti navedenih hematoloških poremećaja i RAU jest studija Portera i sur.[14] koja opisuje poboljšanje u 70% bolesnika nakon supstitucijske terapije željezom, folnom kiselinom ili vitaminom $B_{12}$, ovisno o deficitu.

Gastrointestinalne bolesti poput celijakije,[1,15] Crohnove bolesti[16] i infekcije s *Helicobacter pylori (H. pylori)*[17] povezane su s pojavom RAU iako su rezultati različitih studija proturječni.

Hormonska neravnoteža[1] navodi se kao uzrok RAU kod malog postotka bolesnica kod kojih su se ulceracije javljale sredinom menstrualnog ciklusa. Međutim, u novijoj studiji McCartana i Sullivana[18] nije nađena statistički značajna povezanost između RAU i menstrualnog ciklusa.

Pretpostavlja se da mikroorganizmi (bakterije i virusi) imaju ulogu u nastanku RAU, i to ne kao direktni uzročnici, nego kao agensi koji mogu uzrokovati križnu reakciju na antigene oralne sluznice.[19] Katz i sur.[20] izvještavaju da je rizik od nastanka RAU nekoliko puta veći kod oboljelih od rekurentnoga labijalnog herpesa.

Imunosni poremećaji koji su posljedica hiperreaktivnosti na mikrobne antigene,[21] poremećena proizvodnja citokina (interleukin 6, IL-6; interleukin 8, IL-8; i faktor tumorske nekroze alfa, TNF-$\alpha$),[22–24] povećana produkcija salivarnih imunoglobulina A i G,[25,26] i poremećaji nespecifične imunosti[27,28] također mogu sudjelovati u nastanku RAU. RAU mogu biti prvi simptom cikličke neutropenije.[29,30] Češće se javljaju, dulje traju i mnogo su bolnije u oboljelih od AIDS-a nego u imunokompetentnih osoba.[31]

Imunopatogeneza RAU još nije razjašnjena. Zna se da je to autoimuna bolest posredovana T-limfocitima. Nakon stimulacije još nedefiniranim antigenom, T-limfociti izlučuju TNF-$\alpha$,[22] što dovodi do aktivacije subpopulacije citotoksičnih CD8+ limfocita i lize keratinocita. Uz CD8+ limfocite TNF-$\alpha$ djeluje kemotaksijski i na mononukleare i neutrofile koji aktivnim kisikovim metabolitima oštećuju tkivo.[3,27] Smatra se da je uzrok autoimune reakcije neravnoteža u proizvodnji proupalnih (IL-6, IL-8, TNF-$\alpha$) i protuupalnih (IL-4, IL-5, IL-10) citokina. Lewkowicz i sur.[24] našli su značajno povećanu produkciju proupalnih citokina u bolesnika s RAU u odnosu na zdrave ispitanike, dok je proizvodnja protuupalnih citokina bila značajno smanjena u odnosu na zdrave ispitanike. U istoj studiji[24] autori su pronašli smanjen broj CD4+CD25+ limfocita u bolesnika s RAU u odnosu na zdrave ispitanike. CD4+CD25+ limfociti sudjeluju u održavanju tolerancije na vlastite antigene supresijom

aktivacije i ekspanzije autoreaktivnih limfocita, što je još jedan dokaz o autoimunoj patogenezi RAU.[32]

Svrha ove studije bila je istražiti povezanost između RAU i anemije, dispeptičnih tegoba, infekcije s *H. pylori* i poremećaja imunosti u 68 bolesnika s dijagnosticiranim RAU u 2003. godini.

## Ispitanici i postupci

Za potrebe ove studije upotrijebljeni su podaci iz kartoteke Zavoda za oralnu medicinu o bolesnicima s dijagnosticiranim RAU u 2003. godini. Ukupno je bilo 68 bolesnika (39 žena i 29 muškaraca), dobi 5–73 godine, prosječne dobi 38,8 godina.

Dijagnoza RAU postavljena je prema kliničkim kriterijima koji su podrazumijevali rekurentne (najmanje tri epizode u posljednjih godinu dana), bolne ulceracije okružene crvenim upalnim rubom na oblažnoj sluznici, koje su spontano cijeljele.

U sklopu standardne obrade RAU svaki je bolesnik upućen na hematološke pretrage pri čemu im se napravila kompletna krvna slika, testovi za serumsko željezo, UIBC i TIBC te serološki test za *H. pylori*. Serumsko željezo i TIBC određivani su spektrofotometrijskom metodom, dok se UIBC izračunao iz vrijednosti željeza i TIBC. Vrijednosti eritrocita ispod $3.86\times10^{12}$/L, kao i vrijednosti hemoglobina ispod 120 g/L smatrane su anemijom. Vrijednosti serumskog željeza niže od 8 μg/L smatrane su sideropenijom. Detekcija IgG i IgA-antitijela na *H. pylori* rađena je upotrebom komercijalnog ELISA-testa i vrijednosti iznad 20 U/mL smatrale su se znakom infekcije. Ispitanici koji su u posljednjih godinu dana imali infekciju s *H. pylori* upućeni su na izdisajni urejni test. Ispitanicima s pozitivnim nalazom ordinirana je trojna terapija od liječnika opće prakse prema napucima Europske radne grupe za infekciju s *H. pylori*.[33] Ispitanici koji su u anamnezi imali dispeptične tegobe (bol u epigastriju, napuhnutost, refluks želučanog sadržaja) upućeni su na gastroenterološki pregled.

Ispitanici koji su imali više od 1 epizode RAU mjesečno a kojima je isključena anemija i infekcija s *H. pylori* upućeni su na dodatne testove celularne imunosti koji su uključivali broj CD 4-limfocita, broj CD 8-limfocita, omjer CD 4:CD8 limfocita, broj CD 16 i CD 56-stanica i njihove funkcije (granulocitna ingestija, granulocitna mikrobicidnost, monocitna ingestija, monocitna digestija). Budući da je samo 20 (29,4%) ispitanika obavilo spomenute testove, dobivene rezultate treba tumačiti sa zadrškom.

Pod poremećajima imunosti razumijevali smo kvantitativne (snižen broj leukocita ispod donje granice referentnih vrijednosti) i kvalitativne defekte leukocita (funkcionalni defekti).

## Rezultati

Rezultati istraživanja pokazuju da je 13,2% ispitanika imalo sideropeničnu anemiju (to je ujedno bio i jedini tip anemije koji je nađen), dok je dispeptične tegobe imalo 41,2% ispitanika. Infekcija s *H. pylori* dokazana je u 11,7%, a poremećaj imunosti pronađen je u 10,3% ispitanika (tablica 1).

## Rasprava

U populaciji ispitanika ove studije primijećen je nešto veći udio žena u odnosu na muškarce (Ž:M=57,4%:42,6%) što je u suglasnosti s rezultatima Shashy i sur.[4] i Rodu i sur.[34]

Hematološke deficijencije (sideropenija, manjak folne kiseline, manjak vitamina $B_{12}$) čest su nalaz u oboljelih od RAU. Barnadas i sur.[11] opisali su navedene deficijencije u 26,2% bolesnika s RAU, dok su Thongprasom i sur.[13] opisali manjak folne kiseline u čak 47,83% pacijenata s RAU. Weusten i van de Viel[12] opisali su tri slučaja refrakternih RAU koje su potpuno regredirale nakon supstitucijske terapije vitaminom $B_{12}$. U ovoj studiji sideropenična anemija je nađena u 9 (13,2%) ispitanika. Nakon supstitucijske terapije željezom RAU su regredirale u 4 (44,4%) ispitanika.

*H. pylori* je patogen koji ima važnu ulogu u nastanku gastričnih ulceracija, ali je njegova uloga u razvoju aftoznih ulceracija još nejasna. Zbog histološke sličnosti gastričnih i oralnih ulceracija provedene su brojne studije čija je svrha bila istražiti ulogu tog mikroorganizma u nastanku RAU. Prema Riggio i sur.[35] *H. pylori* se može izolirati iz lezija u 11% bolesnika s RAU, dok se prema Birek i sur.[17] može izolirati iz lezija u čak 71,8% bolesnika. S druge strane, Iamaron i sur.[36] opisali su infekciju s *H. pylori* u samo 4,5% bolesnika s RAU. U ovoj studiji 28 (41,2%) ispitanika imalo je dispeptične tegobe, dok je infekcija s *H. pylori* dokazana u 8 (11,7%) ispitanika. Ipak, zanimljivo je da 5 (62,5%) ispitanika nakon eradikacijske terapije za *H. pylori* više nikada nije potražilo pomoć u našem Zavodu. Naši su rezultati u suglasju s rezultatima Farmaki-Albanidou i sur.[37] koji su opisali potpuno izlječenje RAU u 29,5% pacijenata te značajno produljenje perioda remisije i intenziteta simptoma kod 33,3% pacijenata nakon izlječenja infekcije s *H. pylori* u periodu od jedne godine. Iz svega navedenoga moguće je zaključiti da infekcija s *H. pylori* može biti predisponirajući faktor u određenom broju slučajeva RAU.

Iako je poznato da su glutenska enteropatija i Crohnova bolest predisponirajući čimbenici za razvoj RAU,[1,3,15,16] ni jedan od naših ispitanika nije imao navedene bolesti. Razlog tomu može biti činjenica da se RAU javljaju u relativno malom postotku u bolesnika s navedenim bolestima (oko 4% kod glutenske enteropatije i 9% kod Crohnove bolesti).[3] Drugi razlog može biti da se Crohnova bolest još nije razvila jer je poznato da RAU prethode razvoju intestinalnih lezija kod 60% pacijenata.[38]

Od poremećaja imunosti 5 ispitanika imalo je neutropeniju (vrijednosti neutrofila ispod $3,4\times10^9$/L). Neutropenija je kao uzrok RAU opisana u brojnim studijama[3,29,30] i u oko 20% bolesnika, RAU su jedini simptom neutropenije. Funkcionalne defekte celularne imunosti pronašli smo kod 2 ispitanika (smanjenu NK-aktivnost i povišenu granulocitnu mi-

Tablica 1. *Prisutnost sideropenije, dispeptičnih tegoba, infekcije s Helicobacter pylori te poremećaja imunosti u oboljelih od RAU*
Table 1. *Sideropenia, dyspepsia, H. pylori infection and immunologic abnormality in patients with RAU*

| Ispitanici<br>Patients | Broj<br>Number | Srednja dob<br>Average age | Sideropenija<br>Sideropenia<br>(%) | Dispeptične tegobe<br>Dyspepsia<br>(%) | H. pylori<br>(%) | Poremećaji imunosti<br>Immunologic abnormality<br>(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Žene/Women | 39 | 38,6 | 12,8 | 41,4 | 10,3 | 12,8 |
| Muškarci/Men | 29 | 39,2 | 13,8 | 41 | 13,8 | 6,9 |
| Ukupno/Total | 68 | 38,8 | 13,2 | 41,2 | 11,7 | 10,3 |

krobicidnost te povišenu granulocitnu ingestiju i sniženu monocitnu mikrobicidnost). Smanjena NK-aktivnost i povišena granulocitna ingestija kod bolesnika s RAU u odnosu na zdrave ispitanike opisana je i u studiji Sistig i sur.,[28] što potvrđuje postojanje abnormalnog imunosnog odgovora opisanog u uvodnom dijelu.

Rezultati ove studije pokazuju visoku povezanost RAU i dispeptičnih tegoba, nalaz koji prema našim saznanjima dosada nije bio objavljen. Treba naglasiti kako je nakon isključenja hematoloških deficijencija (željezo, folna kiselina i vitmin $B_{12}$) bolesnika s RAU potrebno uputiti na gastroenterološki pregled i isključiti infekciju s *H. pylori*. Razlozi za to su rezultati koje smo dobili u ovoj studiji i koji upućuju na učestalost infekcije s *H. pylori* u 11,7% ispitanika te remisije RAU nakon eradikacijske terapije u 62,5% ispitanika.

## LITERATURA


1. *Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammanki N, Sharkey KA, Häyrinen-Imminen R.* Reccurent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:221–34.
2. *Lehner T.* Autoimmunity in oral diseases, with special reference to recurrent oral ulceration. Proc R Soc Med 1968;61(5):515–24.
3. *Scully C, Gorski M, Lozada-Nur F.* Aphthous ulcerations. Dermatologic Therapy 2002;15:185–205.
4. *Shashy RG, Ridley MB.* Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. Am J Otolaryngol 2000;21(6):389–93.
5. *Greenberg MS, Pinto A.* Etiology and management of recurrent aphthous stomatitis. Curr Infect Dis Rep 2003;5(3):194–198.
6. *Ship II.* Epidemiological aspects of recurrent aphthous ulcerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;33:400–6.
7. *Chiappelli F, Cajulis OS.* Psychobiologic views on stress-related oral ulcers. Quintessence Int 2004;35(3):223–7.
8. *McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM.* Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 1996;25(7):357–9.
9. *Rogers RS 3rd.* Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. Semin Cutan Med Surg 1997;16(4): 287–83.
10. *Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A.* Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. J Oral Pathol Med 1991;20(10):473–5.
11. *Barnadas MA, Remacha A, Condomines J, de Morganas JM.* Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae. Med Clin (Barc) 1997;109(3):85–7.
12. *Weusten BLAM, van de Wiel A.* Aphthous ulcers and vitamin $B_{12}$ deficiency. Neth J Med 1998;53:172–75.
13. *Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V.* Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. Southeast Asian J Trop Med Pub Health 2002;33(4):872–7.
14. *Porter S, Flint S, Scully C, Keith O.* Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying hemactinic deficiencies. Ann Dent 1992;51(2):14–6.
15. *Sedghizadeh PP, Schuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR.* Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94(4):474–8.
16. *Gold Y, Reif S.* Aphthous stomatitis as a first manifestation of Crohns disease in a 5 year-old boy. Harefuah 1998;135(9):364–6,407.
17. *Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra D,Bowden G.* Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcerations. J Oral Pathol Med 1999;28(5):197–203.
18. *McCartan BE, Sullivan A.* The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. Obstetr Gynecol 1992;80(3 Pt 1):455–8.
19. *Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F.* The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc 2003;134(2):200–7.
20. *Katz J, Chaushu G, Peretz B.* Recurrent oral ulcerations associated with recurrent herpes labialis – two distinct entities? Commun Dent Oral Epidemiol 2001;29(4):260–3.
21. *Sun A, Chia JS, Chiang CP.* Increased proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and T cells to Streptococcus mutans and glucosyltransferase D antigens in the exacerbation stage of recurrent aphthous ulcerations. J Formos Med Assoc 2002;101(8):560–6.
22. *Taylor LF, Bagg J, Warker DM.* Increased production of tumor necrosis factor by peripherial blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 1992;21:21–25.
23. *Sun A, Chang YF, Chia JS, Chiang CP.* Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. J Oral Pathol Med 2004;33(3):133–9.
24. *Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H.* Predominance of type 1 cytokines and decreased number of CD4+ $CD25+^{high}$ T regulatory cells in patients with recurrent aphthous ulcerations. Immunology Lett 2005;99:57–62.
25. *Brozović S, Vučićević-Boras V, Buković D.* Serum IgA, IgG, IgM and salivary IgA in recurrent aphthous ulceration. Coll Antropol 2001; 25(2):633–7.
26. *Sistig S, Vučićević-Boras V, Lukač J, Kusić Z.* Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. Oral Dis 2002;8(6):282–6.
27. *Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A i sur.* Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcerations. J Oral Pathol Med 2003;32(8):475–81.
28. *Sistig S, Cekić-Arambašin A, Rabatić S, Vučićević-Boras V, Kleinheiz J, Piffko J.* Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 2001;30(5):275–80.
29. *Rodenas 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(3):205–7.
30. *Porter SR, Scully C, Standen GR.* Autoimmune neutropenia manifesting as recurrent oral ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78:178–80.
31. *Kerr AR, Ship JA.* Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. Am J Clin Dermatol 2003;4(10):669–80.
32. *Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA.* CD4+CD25 high regulatory cells in human peripheral blood. J Immunol 2001;167:1245–53.
33. *The European Helicobacter pylori study group.* Current European concepts in management of Helicobacter pylori infection. Gut 1997;41: 8–13.
34. *Rodu B, Matingly G.* Oral mucosal ulcers: Diagnosis and management. J Am Dent Assoc 1992;123(10):83–6.
35. *Riggio MP, Lennon A, Wray D.* Detection of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. J Oral Pathol Med 2000;29(10):507–13.
36. *Iamaron A, Chamiano S, Linpisarn S, Pongsiriwet S, Phornphutkul K.* Detection of Helicobacter pylori in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. J Oral Sci 2003;45(2):107–10.
37. *Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A i sur.* Outcome following treatment for Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2005;11:22–6.
38. *Rehberger A, Puspok A, Stallmeister T, Jurecka W, Wolf K.* Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers. Eur J Dermatol 1998;8:274–6.