

Tekrarlayan Aftöz Stomatit

S. Şebnem Kılıç*, Tuna Demirbaş**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç. Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr.

Tekrarlayan aftöz stomatit (TAS) periyodik olarak oral kavite- de ortaya çıkan ve kendiliğinden iyileşen tek veya çok sayıda ülserlerdir. Bu yüzeysel ve yuvarlak ülserler esas olarak keratinsiz mukozayı içeren enflamasyon şeklinde tanımlanabilir (1). TAS % 2-66 görülme sıklığı ile en çok karşılaşılan ağız mukozası hastalığıdır (2). İspanya'da görülme sıklığı % 2.24 'dür (3), bu oran Crivelli'nin düşük sosyoekonomik grupta % 2 olarak bildirdiği görülme sıklığına benzerdir (4). Kuzey Amerika'da çocuklardaki görülme sıklığı ise %1.1'dir (5).

TAS'in etyolojisi bilinmemektedir, ancak kalıtsal özellikleri vardır ve ağız mukozasına karşı immün yanıtta değişkenlikle ilişkili olduğu düşünülmektedir. TAS; Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozis, çölyak hastalığı ve Crohn hastalığı gibi tekrarlayan ağız içi ülser görülen hastalıklardan ayırt edilmelidir (6).

Klinik olarak TAS aşırı derecede ağırlı etrafında kırmızı bir hale olan yüzeysel ülserler olarak karşımıza çıkar. Selim aftlar küçük (çapı 1 cm'den küçük) ve yüzeysel olurlar (Şekil 1). Bu hastalarda eşlik eden başka bir patoloji genellikle yoktur. Üveit, genital ülser, konjunktivit, artrit, ateş veya adenopati ile birlikte görülen aftöz ülserlerde altta yatan daha ciddi hastalıklar araştırılmalıdır. Minör, majör ve herpetiform olmak üzere 3 klinik alt çeşidi vardır. Minor aftöz ülserler en sık karşılaşılan alt gruptur ve TAS'lerin % 80-90'ını oluşturur. Ayırıcı tanıda oral herpes simpleks ilk sıradadır (7).

Bu yazıda klinikte sıklıkla karşılaşılan tekrarlayan aftöz stomatitin etyolojisi, klinik bulguları, topikal ve sistemik tedavileri gözden geçirilmiştir.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Küçük çocuklarda oral ülserlerin en sık nedeni oral mukozaya mekanik, kimyasal veya termal travmadır. En çok dilin yan taraflarında, dudaklarda, yanak mukozasında veya damakta görülür. Ön damaktaki aftlar genellikle sıcak yiyecek veya içeceklerden sonra oluşur. Parmaklarını emen çocuklarda yumuşak damakta travmatik ülserler ortaya çıkabilir. Diğer nedenler arasında sistemik hastalıklar, beslenme bozuklukları, gıda alerjileri, sigara, genetik yatkınlık, immünolojik bozukluklar, psikolojik stres, çeşitli ilaçlar ve HIV enfeksiyonu sayılabilir. Yapılan çalışmalarda stres, beslenme bozuklukları, travma, hormonal değişiklikler,

diyete ve immünolojik bozuklukların olayı başlatan faktörler olduğu belirlenmiştir. Alerji, progesteron düzeyi ve aile hikayesi araştırılan diğer faktörlerdir (9).

TAS en sık 10-19 yaşlar arasında görülür. Hastaların % 40'ından fazlasında aile öyküsü vardır. Hem annede hem de babada TAS varsa çocukta TAS görülme ihtimali artmıştır. Fakat TAS ile anlamlı birliktelik gösteren belirli bir HLA haplotipi bulunamamıştır.

Patogenez

Etiyoloji ve patogenez kesin olarak bilinemese de oral mukozaya karşı bir immün reaksiyon ile ilişkili güçlü bir kalıtsal faktör mevcudiyetinin altta yattığı düşünülmektedir. TAS'de lezyonlar genellikle bir nedene bağlı olarak ortaya çıkmaz; lezyonun gelişebilmesine uygun bir ortamda ortaya çıkar. Bu ortamı sağlayan faktörler arasında travma, sigara, stres, hormonal durum, aile hikayesi, gıda alerjisi, enfeksiyon veya immün sistem sayılabilir. Hekimler TAS gelişimindeki etkili olan faktörlerin hepsini değerlendirmelidir.

İmmünolojik Mekanizmalar

Keratinositler arasında ve/veya bazal laminadaki diğer yapılar arasındaki bağlantının kaybolmasına neden olan immünopatolojik mekanizmalar vardır. Bir kısmında adezyon molekülleri olan desmozom, hemidesmozoma ve bazal laminaya karşı otoantikorlar oluşabildiği gösterilmiştir. Antijenler, haptenler veya otoantijenler belli olmasa da epitel içinde ortaya çıkan antijenik uyarana karşı oluşan bir gecikmiş tip hipersensitivite veya hücre- sel bir immün yanıtın varlığına dikkat çekilmektedir.

Bir başka çalışmada ise oral mukozadaki bu enflamatuar lezyonlara, oral mukozanın belirli bölümlerine yönelik olarak ortaya çıkan ve artmış hücre- sel immün yanıtı neden olan anormal mukozal sitokin salınımının neden olduğu düşünülmektedir. Hücre- sel immün yanıtla uyumlu olarak TAS lezyonlarında IL-2, interferon gamma ve tümör nekrozis faktör alfanın mRNA'ları artmış bulunmuştur. TAS lezyonlarında IL-10 düzeyinin düşük olduğu ve TAS'li hastaların normal mukozalarında IL-10'un düşük seviyede olduğu bildirilmiştir. Travma veya diğer uyarılarla başlayan enflamatuar reaksiyonun, IL-10'daki fonksiyonel ek-

sikliğe bağlı olarak sınırlandırılmaması TAS patogenezinde önemli olabilir (10). Bazrafshani ve ark. TAS patogenezinde sorumlu olabilecek sitokin gen polimorfizmini (IL-1A, IL-1B, IL-1RN ve IL-6 geni) araştırmıştır. IL-1B-511 G/G homozigot alleli ile TAS arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur (11).

Mikrobiyolojik Mekanizmalar

TAS'de mikrobiyolojik bir etioloji tanımlanamasa da bazı çalışmalarda TAS gelişiminde Streptococcus veya Helicobacter pylori'nin etkili olabileceği gösterilmiştir (12,13). Streptokoklar ve glukoziltransferaz D (GtFD) antijenleri özellikle TAS'in alevlenme döneminde rol almaktadır. Lezyonlardan sıklıkla izole edilen Streptococcus sanguis veya ısı şok proteinine karşı çapraz reaktivite immünolojik bir zemin hazırlayabilir. Ek olarak bazı çalışmalarda TAS'li hastalarda viridans streptokoklara karşı artmış antikor titrelere olduğu bildirilirken başka çalışmalarda tam tersi bildirilmektedir. Bir başka çalışmada ise TAS'de PCR ile hastaların %72'sinde Helicobacter pylori saptanmıştır.

TAS'de virüslerin muhtemel rolü yeniden araştırılmaktadır. TAS lezyonlarında Herpes virüs virionları gösterilemese de bazı hastalarda dolaşımdaki mononükleer hücrelerde Herpes simplex RNA'sı saptanmıştır (14). TAS gelişiminde insan herpes virüs 6 (HHV-6) ve Epstein-Barr virüsün rol aldığı öne sürülmüştür, fakat çalışma az sayıda hastada yapılmıştır. TAS'de insan sitomegalovirüs (HCMV) veya varicella zoster virüsün (VZV) etiyolojik rolleri hakkında çelişkili serolojik ve moleküler veri vardır (15).

Tanı

TAS'de tanı klinik olarak konur çünkü özgün bir tanı testi yoktur. Tanıda anamnez, muayene ve bazı testlerin sonucu önemlidir. Tanıda en önemli nokta doğru ve ayrıntılı anamnezdır. Başlatan faktörler, lezyonların sıklığı, lezyonları geriletken veya arttıran faktörler belirlenmelidir. Başka sistemik özellikleri olan hastalarda multidisipliner yaklaşım önemlidir. Ek bulguların varlığı ve ağız içinde tutulumun yeri doğru tanı için hekime yol gösterir. Kesin tanı için kan tahlilleri ve nadiren oral kültürler veya biyopsi yapılabilir (16). Birçok vakada herpetik lezyonlarla aftöz stomatit birbirinden ayrılabilir. TAS lezyonları genellikle keratinsiz oral mukozada ortaya çıkarak; yemeyi, konuşmayı ve yutkunmayı engelleyecek kadar ağrıya neden olabilir. Lezyonlar başlamadan önce lezyon yerinde lokal bir rahatsızlık ortaya çıkar. Ağrının şiddeti değişkendir ve genellikle lezyonun boyutundan bağımsızdır. TAS günler veya aylar içinde tekrarlayan bir veya daha fazla, ağrılı ülserlerle karakterizedir. Akut ülserlerin çoğu tedavi gerektirmeden kendiliğinden iyileşir fakat ortaya çıkış nedeninin anlaşılması lezyonların tekrarlamasının veya ülserlerin kronikleşmesinin önlenmesinde önemlidir (17).

Minör Aftöz Stomatit: En sık görülen grup olup kadınlarda daha sık (1:3) görülür. Minör aftöz stomatit gri beyaz psödomembranlı 5 mm'den küçük çaplı, yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir haleyle çevrili yüzeysel ülserlerle karakterizedir. Genellikle bir lezyon vardır, fakat 1-5 ülser de görülebilir. Semptomlar başladıktan 7-10 gün içinde aftöz ülserler iz bırakmadan iyileşir. Yaş ilerledikçe TAS daha az sıklıkla görülür ve şiddeti azalır.

Majör Aftöz Stomatit: Hastaların %10'unda görülür ve daha büyük (>1cm), derin, düzensiz ülserlerle karakterizedir. Erkeklerde daha sık görülür (1:0,8). Majör aftöz ülserler ağız içinde herhangi bir yerde gruplar halinde ortaya çıkabilir ve minör aftlara göre çok daha ağrılıdır. Lezyonlar krater şeklindedir, doku hasarı daha fazladır ve skar bırakarak iyileşirler. Majör aftlar 6 hafta veya daha uzun sürebilir ve bakteri veya mantarlarla sekonder enfekte olabilirler. Majör aftlar minörlere göre daha büyüktür, daha geç iyileşir, iyileştikten sonra skar gelişebilir. HIV ve AIDS gibi immun yetmezlikle seyreden hastalıklarda beslenme sırasında aşırı ağrıya neden olup kilo kaybına yol açabilirler.

Herpetiform Aftöz Stomatit: Daha ileri yaşlarda görülür (29). Aslında isimlendirme yanlıştır çünkü herpetik bir enfeksiyon değildir. Ülserlerin görünümü primer herpetik gingivostomatite benzediği için bu şekilde adlandırılmıştır. Ek olarak genellikle keratinsiz yüzeylede görülse de herpetiform aftlar nadiren keratinize yüzeylede ortaya çıkabilir. Herpetiform lezyonlar küçük (1-2 mm), çok sayıda, yüzeysel, birleşme eğiliminde olup geniş düzensiz ülserler oluştururlar ve 7-10 gün içinde skar bırakmadan iyileşir. Herpetiform aftlar diğer tiplerden daha geç yaşta ortaya çıkar, ilk atak genellikle 2. veya 3. dekattadır (18).

Ayrırcı Tanı

TAS'in ayrırcı tanısını kolaylaştırabilmek için bazı faktörler bilinmelidir. Bunlar öncü belirti ve bulgular, lezyonun yeri ve lezyonun ilk ve son görünümüdür. Genelde vakaların çoğu selim olup birkaç haftada kendiliğinden iyileşse de bu ülserasyonlar altta yatan vitamin eksikliğinden otoimmüniteye kadar değişen sistemik hastalıklar olabilir. Ayrıca TAS tekrarlayan oral ülserlerin görüldüğü Behçet hastalığı, Sweet sendromu, agranulitoz, periyodik ateş sendromu, sistemik lupus eritematozis, Çölyak hastalığı, birçok nutrisyonel eksiklik ve Crohn hastalığı gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir (19-25). MAGİC sendromu (oral ve genital ülserler, kıkırdak iltihabı), Marshall sendromu veya PFAPA sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, faranjit, servikal adenit) gibi kompleks aft varyantlarının çocuklarda tekrarlayan ateş atakları ile karakterize periyodik hastalıklara neden olduğu tanımlanmıştır ve TAS ayrırcı tanısında dikkate alınmalıdır (26,27).

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda görülen aft benzeri oral ülserasyonlar, yine ayrırcı tanıda akla gelmelidir (28). Lesh-Nyhan sendromu gibi kendine zarar verme durumunun görüldüğü hastalar istemli olarak dudaklarını veya dillerini ısırabilirler, bu da aftöz stomatit gelişimine neden olabilir.

Tekrarlayan Herpetik Stomatit

TAS ve herpetik aftöz lezyonlar sık görülen ve genellikle birbiri ile karışan hastalıklardır. Aslında birbirinden tamamen farklı bu iki lezyon birkaç ortak özelliği paylaştıkları için birbirleriyle karışır. Herpes simplex tip 1'in neden olduğu oral enfeksiyonlar sağlıklı insanlarda yaygın olarak görülebilir. Küçük çocuklarda, ilk enfeksiyonda yaygın orofarengiyal veziküler döküntüler gelişir. HSV'ün tipik oral rekürensiz mukokutanöz bileşkede bir veya birkaç adet vezikül şeklinde ortaya çıkar. Çocuklarda ilk Herpes simplex virüs enfeksiyonu enfekte kişilerle temastan sonra ortaya çıkar (şekil 2) (29). Herpetik lezyonlar tüm oral mukozada ve diş etlerinde, dilin üzerinde ve sert damakta görülebilir. İlk enfek-

siyondan sonra HSV, trigeminal gangliyona göç eder, latent duruma geçer ve travma, stres, güneş ışığı, soğuğa maruz kalındığında veya immünsüpresyon geliştiğinde reaktive olur. Herpetik stomatitin prodromal semptomları lezyon yerinde lokal ağrı, kaşıntı ve yanma hissidir (30). Herpetik lezyonlar 1 mm veya daha küçük vezikül gruplarından oluşmaktadır Daha sonra veziküller patlayıp ülserler oluştururlar ve bunlar da 2 hafta içinde iz bırakmadan iyileşir. Bazı kişilerde tekrarlayan herpetik lezyonlardan sonra eritema multiformenin eşlik ettiği, düzenli olarak 7-10 günde bir tekrarlayan yaygın stomatit görülür. Genelde kendiliğinden iyileşse de bu oral enfeksiyon yemek yemeyi engelleyebilir, ateş ve lenfadenopati yapabilir. Semptomlar 2 hafta sürebilir. Teşhis klinik bulgularla konur, laboratuvar testleriyle doğrulanır.

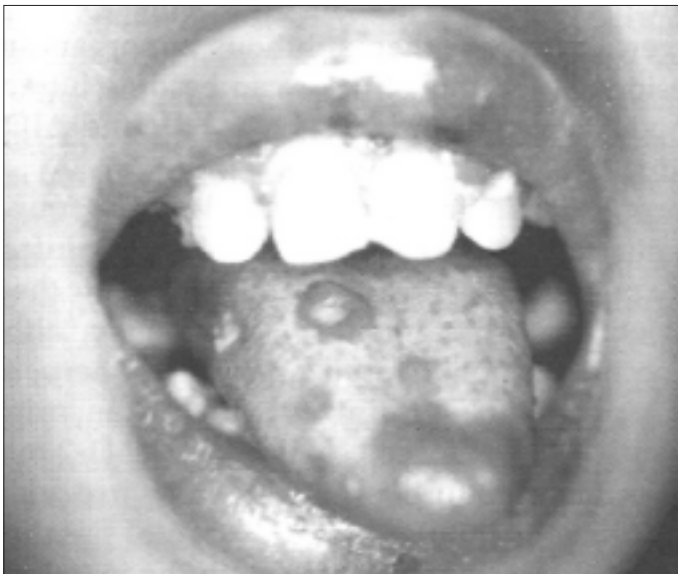
Aftöz ülserler bulaşıcı değilken herpetik lezyonlar bulaşıcıdır. Özellikle vezikül ve ülserasyon döneminde bulaşıcıdır (29). TAS ve herpetik stomatitin ayrımı önemlidir çünkü farklı şekilde tedavi edilirler. Küçük çocuklar ağrıyı kontrol etmek ve dehidratasyonu tedavi etmek için hastaneye yatırılabilir. Primer herpetik gingivostomatitin tedavisinde asiklovir etkili bir şekilde kullanılabilir. Aftöz ülserlerde kullanılan topikal steroidler herpetik lezyonlarda kullanılırsa ciddi sorunlar ortaya çıkabilir.

Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Kişilerde Orofasiyal Virüs Enfeksiyonları

Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde orofasiyal viral enfeksiyonlar sıktır. En sık Herpes Simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları görülür. Varisella Zoster virüs (VZV) enfeksiyonları daha az görülür, fakat daha ağır seyredir. Epstein-Barr virüsü (EBV) ülserlere, lenfoproliferatif sendromlara veya oral lökoplakiye neden olabilir. İnsan Herpes virüsü 6 (HHV6) tekrarlayan aftöz stomatiten sorumlu olabilir. Ağız ve yüzdeki enfeksiyon ve lezyonlarda diğer virüslerin etkilerini ortaya çıkartmak için çalışmalar devam etmektedir.

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı nedeni bilinmeyen birçok sistemi tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ağız içi ve genital ülserler ile birlikte göz, deri, merkezi sinir sistemi, eklem ve damar tutulumu olabilir. Behçet Hastalığının en sık görülen bulgusu ağız



Şekil 1: Aftöz stomatitin mukozal lezyonu.

içinde tekrarlayan ülserasyonlardır. Oral ülserler küçük, yüzeysel fakat ağrılı olup dudaklarda, dişetinde, dilde ve damakta görülebilir.

Hastalığın görülme sıklığı Akdeniz ülkelerinde ve uzak doğuda özellikle Japonya'da fazladır. Yapılan bir çalışmada insidans 1:10 000 bulunmuştur. Tanı koyduran bir test yoktur fakat tanı koymada yardımcı klinik kriterler vardır. HLA-Bw51 geninin etkisi yakın zamanda doğrulanmıştır fakat Behçet Hastalığı'na genetik yatkınlığın sadece %19'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Patogeneizde aktive olmuş T hücrelerinden salınan sitokinlerin rolü önemlidir (20). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Topluluğunun tanı ölçütlerine göre bir hastada ağız içinde ülserasyonlara ek olarak tekrarlayan genital ülserasyon, gözde tutulum, deride tutulum veya pozitif paterji testinden en az ikisi varsa Behçet Hastalığı tanısı konur.

Nötropeniler

Konjenital nötropenide absölu nötrofil sayısı azalmıştır veya saptanamaz. Nötropenik çocuklarda tekrarlayan ve ağır seyreden sistemik enfeksiyonlar görülür. Ağız içinde ülserler, ağır dişeti iltihabı, dişetinde çekilme ve dişlerin erken dökülmesi konjenital nötropenide sık görülen bulgulardır. Konjenital nötropeni tedavisinde granülosit koloni uyarıcı faktör kullanılır.

Siklik nötropeni düzenli aralıklarla (ortalama 3 hafta) nötrofilin kandan ve kemik iliğinden kaybolmasıdır. Her nötropenik dönemde hastalarda ateş, titreme, bitkinlik, dişeti iltihabı ve aftöz stomatit görülür (25,23).

Tedavi

Aftöz stomatitin etiyolojisi tam olarak bilinmediği için tedavisi empiriktir. Tedavide antimikrobiyal ajanlar, antienflamatuvarlar, immün modülatörler ve anestetikler kullanılmaktadır. TAS tedavisinin esas amacı ağrıyı gidermek, ülserlerin iyileşme süresini kısaltmak ve normal oral işlevi yeniden sağlamaktır. İkincil amaçlar ise tekrarlamaların sıklığını, şiddetini azaltmak ve remisyonun devamını sağlamaktır. TAS birçok topikal ve sistemik ilaç ile başarıyla tedavi edilebilir.

Klorheksidin glukonat gibi antimikrobiyal gargaralar ve topikal steroidler esas amaçları sağlayabilir fakat tekrarlama veya remisyon üzerinde etkili değildir (34,35). Topikal steroidler (hidrokortizon hemisüksinat, triamkinolon asetonit, flusisonit, beta-metazon valerat, betametazon 17 benzoat, flumetizon pivat,



Şekil 2: Herpetik lezyon.

beklometazon dipropionat) TAS'in esas tedavisini oluşturmaktadır. Lezyon büyük ve ulaşılabilir ise dekzametazon içeren topikal merhem veya jel kullanılması şikayetlerde gerileme sağlar. Lezyonlar çok yaygınsa, zor erişiliyorsa veya çok sayıda steroidli gargara işe yarayabilir. Dekadron (dekzametazon) eliksiri 0.5 mg/5 ml bu amaçla kullanılabilir. Topikal anestetikli (benzokain %20) diş macunları önerilebilir. Topikal bir antiülser ilaç olan amleksanoks macunu iyileşme zamanını kısaltır ayrıca az da olsa topikal anestetik etkisi vardır. TAS tedavisinde topikal azelastin, alfa interferon, aminosalisilik asit ve Prostaglandin E2 gibi immün modülatör ilaçların kullanımının etkili olabileceği öne sürülmüştür (9,34,37,38). Ayrıca TAS tedavisinde ampirik olarak sistemik çinko sülfat desteği önerilmektedir (37,39).

Sık tekrarlayan veya topikal tedaviye yanıt vermeyen ağır hastalığı olan kişilerde hastalığı kontrol edebilmek için sistemik tedavi gerekir. Bu amaçla kortikosteroidler, kolşisin, dapson, pentoksifilin, levamizol ve talidomit kullanılır. Tüm tedaviler palyatifdir ve hiçbiri tam remisyon sağlamaz (37). Bu ilaçların kullanım şekilleri ve dozları küçük çocuklarda ayarlanmalıdır. Daha önemlisi tedaviye yanıt vermeyen oral lezyonlar kesin teşhis ve tedavi için uygun bir uzmana gösterilmelidir.

Oral kortikosteroidler topikal ilaçlara yanıt vermeyen ağır majör TAS vakaları için kullanılmalıdır. Kolşisinde aftöz stomatit tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. Fontes ve ark. kolşisinle tedavi edilen 54 aftöz stomatitli hasta bildirmişlerdir (40). Kolşisinin 1-1.5 mg/gün dozunda en az 3 ay verilmesi önerilmiştir. Kolşisin etkili, iyi tolere edilen ve kolay kullanılan bir ilaç olduğundan ağır tekrarlayan aftöz stomatitte ilk ilaç olarak kullanılabilir. Öne sürülmüştür.

Konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen sık TAS olan hastalarda immünsüpresif etkisi olan bir düşük molekül ağırlıklı heparin olan suloksit sistemik olarak kullanılabilir. Suloksitin etkisi sistemik prednizolonunkine eşdeğerdir ve belirgin bir yan etkisi yoktur (41).

Talidomit etkili bir ilaçtır fakat hem toksik hem de pahalı olduğundan sadece oral kortikosteroidlere alternatif olarak kullanılmalıdır. Bildirilen immün modülatör ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı dikkat çekmektedir. Mevcut bilgiler talidomitin mesajcı RNA yıkımını hızlandırıp, enflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrozis faktör (TNF) alfa aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. İmmün disregülasyonun görüldüğü Behçet Hastalığında da aftöz stomatitin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Yeni çalışmalarında insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda ilacın oral aftöz ülserlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Talidomit tedavisi sırasında periferik nöropati açısından klinik ve bazı hastalarda elektrofizyolojik monitörizasyon yapılmalıdır. Gereken güvenlik önlemleri alındığında talidomit mevcut tedavilerin yetersiz kaldığı birçok hastalıkta kullanılabilir.

Herhangi bir hematolojik eksikliğin düzeltilmesi altta yatan neden ortadan kaldırılmadıkça yararsızdır. Birçok eser element içeren bitki özlü vitamin tabletlerinin sınırlı yararı vardır.

Kaynaklar

1. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31(2):95-112.
2. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127:1202-1213.

3. Garcia-Pola MJ, Garcia-Martin JM, Gonzales-Garcia M. Prevalence of oral lesions in the 6-year-old pediatric population of Oviedo (Spain). *Med Oral* 2002; 7(3):184-191.
4. Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in school children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16:58-60.
5. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States school children: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22:243-253.
6. Greenberg MS, Pinto A. Etiology and Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2003; 5(3):194-198.
7. Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 14:243-256.
8. Ship, JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81(2):141-147.
9. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol*. 2000; 18(5):569-578.
10. Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134(7):827-831.
11. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun*. 2002; 3(5):302-305.
12. 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):560-566.
13. Victoria JMN, Kalapothakis E, Silva JFC, and Gomez RS. Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:219-223.
14. Birek C. Herpesvirus-induced diseases: oral manifestations and current treatment options. *J Calif Dent Assoc* 2000; 28(12):911-921.
15. Ghodrathnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1999; 28(1):12-15.
16. Stoopler ET, Sollectio TP. Recurrent aphthous stomatitis. Update for the general practitioner. *N Y State Dent J*. 2003; 69(2):27-29.
17. Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 2003 ;21(1):33-39.
18. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(4):278-283.
19. Porter SR, Scully C. Aphthous stomatitis-an overview of aetiopathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol* 199; 16:235-243.
20. Lee LA. Behçet disease. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(1):53-57.
21. McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. Complex aphthosis and Behçet's disease. *Dermatol Clin* 2003; 21(1):41-48.
22. Hirohata S, Kikuchi H. Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2003; 5(3):139-146.
23. Murat Ünal, Selman Vefa Yildirim, Muhsin Akbaba . A recurrent aphthous stomatitis case due to paediatric Behçet's disease. *J Laryngol Otol* 2001; 115(7):576-577.
24. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994; 3:535-559.
25. Scully C, MacFadyen EE, Campbell A. Orofacial manifestations in cyclic neutropenia. *Br J Oral Surg* 1982; 20:96-101.
26. Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112(4):365-369.
27. Wen-I Lee , Mei-Hui Yang , Kam-Fai Lee , Li-Chen Chen , Syh-Jae Lin , Kuo-Wei Yeh , Jing-Long Huang. PFAPA Syndrome (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). *Clin Rheumatol* 1999; 18(3):207-213.
28. Leggott PJ. Oral manifestations of HIV infection in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:187-192.
29. Tilliss TS, McDowell JD. Differential diagnosis: is it herpes or aphtho-

- us? *J Contemp Dent Pract* 2002; 3(1):1-15.
30. Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin* 2003; 21(1):1-15.
 31. Samonis G, Mantadakis E, Maraki S. Orofacial viral infections in the immunocompromised host. *Oncol Rep* 2000; 7(6):1389-1394.
 32. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080.
 33. Delaney JE, Keels MA. Pediatric oral pathology. Soft tissue and periodontal conditions. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(5):1125-1147.
 34. 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):200-207.
 35. Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18(1):21-27.
 36. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74(1):79-86.
 37. Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001; 68(3):201-206.
 38. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(1):41-50.
 39. Orbak R, Cicek Y, Tezel A, Dogru Y. Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dent Mater J* 2003; 22(1):21-29.
 40. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. *Ann Dermatol Venereol.* 2002; 129(12):1365-1369.
 41. Femiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids: a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide. *Int J Dermatol* 2003; 42(5):394-397.
 42. Bessmertny O, Pham T. Thalidomide use in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36(3):521-525.
 43. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000; 108(6):487-495.
 44. Siegel MA. Strategies for management of commonly encountered oral mucosal disorders. *J Calif Dent Assoc* 1999; 27(3):210-212.