

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze
Katedra fyziologie živočichů a vývojové biologie
Oddělení vývojové biologie a imunologie

Bakalářská práce na téma:

Recidivující afty

Vypracovala: Eva Štroblová

Školitel: RNDr. Jiřina Bártová, CSc.

Výzkumný ústav stomatologický VFN a 1. LF UK
Vinohradská 48, Praha 2

Praha, červenec 2006

OBSAH

Abstrakt	2
1. Seznam zkratk	3
2. Úvod	4
3. Klinický obraz a klasifikace recidivujících aft	5
3.1 Aphthosis minor.....	5
3.2 Aphthosis major.....	6
3.3 Herpetiformní typ.....	7
4. Epidemiologie	8
5. Etiologie	10
5.1 Faktory lokální.....	11
5.2 Faktory mikrobiální.....	11
5.3 Faktory imunologické/alergické.....	13
5.3.1 Sérové imunoglobuliny, imunoglobuliny ve slinách.....	13
5.3.2 Imunokomplexy.....	13
5.3.3 RAS – autoimunitní onemocnění?.....	13
5.3.4 Buňky imunitního systému u pacientů s RAS.....	16
5.3.5 Alergie.....	17
5.4 Systémová onemocnění.....	18
5.4.1 RAS a coeliakie.....	19
5.4.2 RAS a Behçetova choroba.....	19
5.4.3 RAS a HIV.....	20
5.4.4 Fanconiho anemie.....	20
5.5 Faktory genetické.....	21
5.6 Nutriční faktory.....	21
5.7 Další faktory.....	22
5.7.1 Stres.....	22
5.7.2 Endokrinní a neuroendokrinní vlivy.....	23
5.7.3 Užívání některých léků.....	23
5.7.4 Antioxidanty.....	23
5.7.5 Galvanické proudy a napětí.....	25
6. Stručný přehled možností léčby recidivujících aft	25
7. Diskuse	27
8. Závěr	30
9. Přehled použité literatury	31

Abstrakt

Recidivující afty (recidivující aftózní stomatitida, RAS) je velice časté onemocnění, postihuje 20 – 25 % populace na celém světě. Afty jsou charakteristické svým klinickým vzhledem – jedná se o ostře ohraničené mělké vředy se spodinou lehce vkleslou pod úroveň okolní zarudlé sliznice. Spodina defektu je kryta bělavým či žlutobílým fibrinovým povlakem. Afty se poprvé objevují během dětství nebo dospívání, vyskytují se prakticky stejně často u mužů i u žen.

Etiologie RAS nebyla dosud objasněna. Onemocnění není infekční. S největší pravděpodobností se jedná o multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílejí zejména genetické predispozice a patologická reakce imunitního systému. Vznik afty může být iniciován poraněním ústní sliznice, hypovitaminózou, anemií, užíváním některých léků, stresem a dalšími faktory.

Vředy podobné RAS jsou pozorovány u jedinců s coeliakií, Behçetovou chorobou, HIV pozitivních a u některých dalších systémových onemocnění. Přestože jsou afty velmi bolestivé a mohou zásadním způsobem ovlivňovat kvalitu života pacienta, neexistuje účinná léčba.

1. Seznam zkratk

APP	acute point prevalence, výskyt ulcerace u jedince během lékařského ošetření
AOP	antioxidační potenciál
CAT	kataláza
CD	coeliakie = gluten senzitivní enteropatie, coeliac disease
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GSHPx	glutathionperoxidáza
HIV	virus lidské imunodeficiency
HLA	hlavní histokompatibilní systém člověka
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
HSP	proteiny tepelného šoku, heat shock proteins
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICAM-1	intercelulární adhesivní molekula 1
IgA	imunoglobulin A
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
IL	interleukin
INF- γ	interferon gama
M	muži
MHC	hlavní histokompatibilní komplex, main histocompatibility complex
NK	přirozeně zabíječské buňky
NO	oxid dusnatý
PCR	polymerázová řetězová reakce
RAS	recidivující aftózní stomatitida = recidivující afty
SAP	self-reported annual prevalence – výskyt ulcerací během posledního roku, údaje získané prostřednictvím dotazníků a přímým dotazováním
SLP	self-reported lifetime prevalence – výskyt ulcerací během života, data získaná prostřednictvím dotazníků a přímým dotazováním
STP	self-reported two year prevalence – výskyt ulcerací u jedince během posledních dvou let, zjištěno prostřednictvím dotazníků a přímým dotazováním
SOD	superoxiddismutáza
TNF- α	tumor nekrotizující faktor alfa
VCAM-1	vaskulární buněčná adhesivní molekula 1
Ž	ženy

2. Úvod

Recidivující afty (syn: aftózní stomatitida, benigní afty, chronické recidivující afty, habituální afty, recidivující benigní aftóza, anglicky recurrent aphthous stomatitis) nepochybně představují nejrozšířenější onemocnění ústní sliznice. Odhaduje se, že choroba postihuje 20 – 25 % populace, neexistuje výraznější vazba na věk ani na pohlaví, i když některé studie naznačují lehce vyšší náchylnost u žen (Slezák a kol., 2000).

Zdá se, že toto onemocnění je staré jako lidstvo samo – bylo popsáno již otcem medicíny, Hippokratem (460 – 370 před Kristem).

Přestože je choroba v populaci velice častá, nedaří se stále uspokojivě vysvětlit její etiopatogenezi ani najít účinnou léčbu.

Bylo by logické očekávat, že rozluštit podstatu tohoto onemocnění bude v popředí zájmu mnoha lékařů i vědeckých pracovníků. Opak je však pravdou. Články zabývající se recidivujícími aftami se neobjevují v odborných časopisech často. Práce na toto téma ze středoevropského prostoru až na výjimky zcela chybějí. Informace, které jsou k této problematice v současné době dostupné, jsou velice nejednoznačné, často si i odporují. Jediné, na čem se odborníci shodují, je klinický popis onemocnění.

Afta je ostře ohraničený vřed se spodinou mírně vkleslou pod úroveň okolní sliznice. Defekt je kryt bělavým fibrinovým povlakem, který kontrastuje se zarudlým okolím. Léze je velice bolestivá. Jedná-li se o defekt většího rozsahu nebo jsou-li léze četné, může onemocnění zásadně měnit kvalitu života pacienta. Afty zneprjemňují příjem potravy a tekutin, mohou ztěžovat artikulaci a znesnadňovat ústní hygienu (Slezák a kol., 2000; Jurge a kol., 2006).

Obecně je přijímána představa, že recidivující afty (RAS) jsou onemocnění multifaktoriální, na němž se podílejí zejména faktory genetické a imunologické. Vznik afty může podnítit lokální trauma sliznice, některé léky, stres, nedostatek vitamínů a stopových prvků. Žádný z těchto faktorů však nebyl označen za klíčový.

Vředy na sliznici ústní se mohou objevovat i jako součást jiného, často mnohem závažnějšího onemocnění. V takovém případě někteří autoři hovoří o aftách, jiní striktně používají termín aftám podobné vředy (aphthous-like ulcers). Převažuje však názor, že pojmem recidivující afty (recidivující aftózní stomatitida – RAS) by měly být označovány pouze ty ulcerózní patologické projevy na sliznici dutiny ústní, které nejsou symptomem jiného (již popsaného) systémového onemocnění.

Svoji bakalářskou práci jsem pojala formou literární rešerše. Pokusila jsem se shrnout poznatky, které byly o recidivujících aftách učiněny. Do své bakalářské práce jsem zahrнула i data, která byla získána ve Výzkumném ústavu stomatologickém VFN a 1. LF UK v letech 1998 – 2000. Tato práce by měla být teoretickým základem pro moji diplomovou práci, ve které bych v budoucnu ráda přispěla, byť jen malým dílem, k rozluštění podstaty tohoto onemocnění, nebo bych se alespoň pokusila přidat malý kousek do pestrobarevné mozaiky dnešních názorů.

3. Klinický obraz a klasifikace recidivujících aft

Recidivující afty jsou řazeny mezi choroby ústní sliznice spojené se ztrátou tkání – eroze a ulcerace. Onemocnění se vyskytuje ve třech základních klinických formách :

1. *Aphthosis minor*
2. *Aphthosis major*
3. *Herpetiformní typ*

Existují však i formy přechodné, které mohou tvořit až 20 % celkového počtu RAS (Slezák a kol., 2000).

Afta se vyvíjí ve třech klinických stádiích:

- v *premonitorním stádiu* se na ústní sliznici tvoří krátce trvající (hodiny) skvrna podmíněná nakupením lymfo-plazmo-monocytárního infiltrátu v subepiteliálním pojivu;
- v *preulcerózním stádiu* se skvrna (makula) mění v uzlík a začíná nekróza slizničního epitelu;
- v *ulcerózním stádiu*, konečném stádiu, slizniční epitel nekrotizuje v celé šíři, tvoří se mělký vřed, afta (Slezák a kol., 2000). Kvantitativní analýza prokázala, že zánětlivý infiltrát aftózní léze je složen z 30 – 60 % CD4+ buněk, 10 – 30 % CD8+ buněk, 5 – 12 % B buněk, 5 – 35 % makrofágů a 2 – 5 % žírných buněk a malého množství monocytů (Hayrinen-Immonen a kol., 1991).

Postižený okrsek sliznice je silně bolestivý. Afta se makroskopicky jeví jako ostře ohraničený mělký vřed se spodinou lehce vkleslou pod úroveň okolní sliznice bez podminovaných či navolitých okrajů. Spodina defektu je většinou kryta bělavým či žlutobílým fibrinovým povlakem. Okolí afty je zarudlé. U větších ulcerací je patrný kolaterální edém okolních měkkých tkání. Defekt se hojí několik dní či týdnů v závislosti na velikosti, lokalizaci a celkovém zdravotním stavu (Slezák a kol., 2000; Akintoye a Greenberg, 2005; Jurge a kol., 2006).

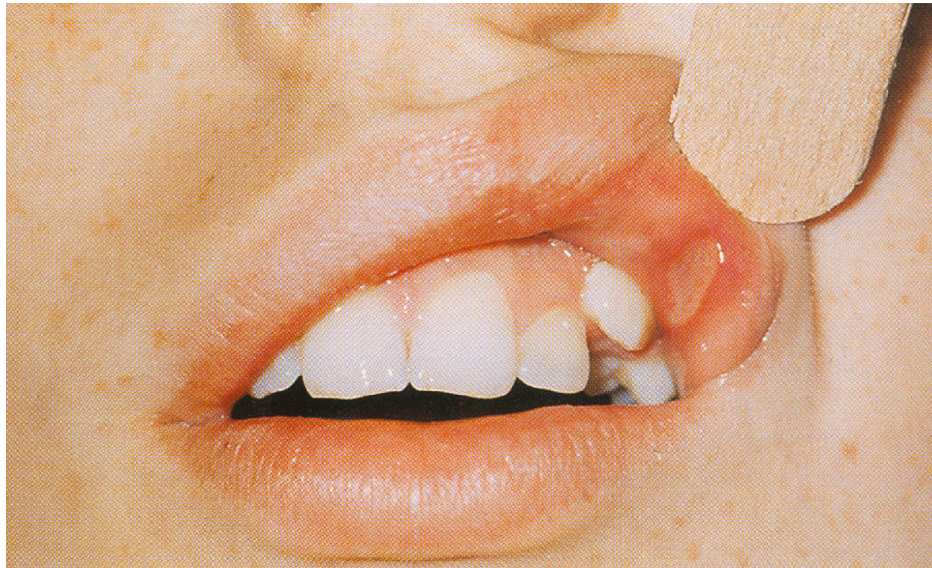
Zajímavá je skutečnost, že RAS se tvoří nejčastěji v těch částech úst, kde se nevyskytuje zrohovatělá sliznice: na sliznici labiální, bukální, na hrotu, hranách a na spodní straně jazyka, na spodině úst. Vzácné je postižení gingivy a tvrdého patra (Slezák a kol., 2000; Akintoye a Greenberg, 2005; Jurge a kol., 2006).

3.1 Aphthosis minor

Představuje nejčastější formu. Tvoří 70 – 87 % všech RAS. Afty jsou mají kulatý nebo oválný tvar s průměrem do 1 cm. V ústní dutině se objeví během krátké doby 1 – 5 ulcerací, často i více. Akutní výsev aft není doprovázen žádnými celkovými symptomy (Slezák a kol., 2000). Vřed se hojí během 10 – 14 dnů, aniž by to něm zbyla jizva (Jurge a kol., 2006).

Jedná se o dlouhodobé onemocnění (trvá měsíce, spíše však roky až desetiletí, často od dětství). Během doby trvání nemoci existují různě dlouhá období klidu. Asi polovina postižených má ataky každé tři měsíce, třetina postižených má potíže častější nebo trvalé (Slezák a kol., 2000).

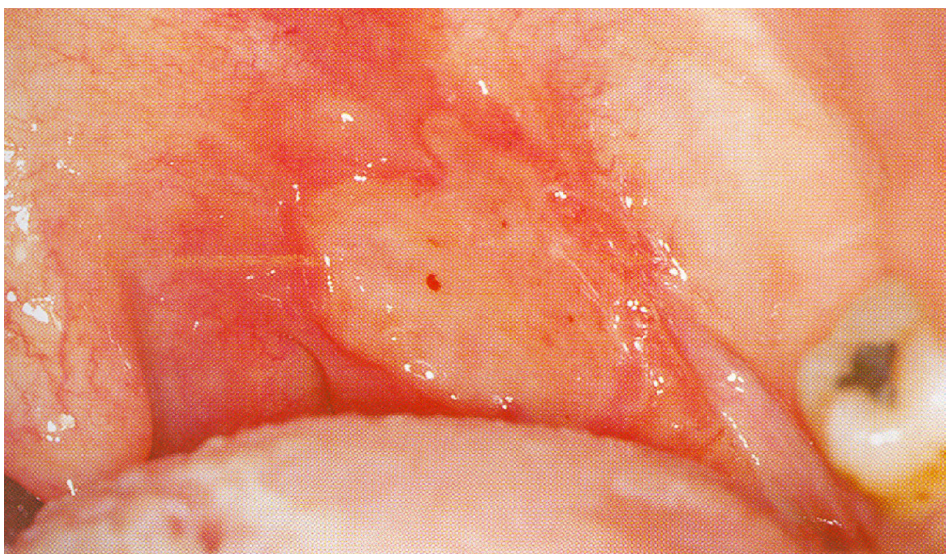
Obr.1: Aphthosis minor – ulcerace typického oválného tvaru na sliznici horního rtu u třináctiletého dítěte. Slizniční defekt přiléhá ke korunce prořezávajícího horního stálého špičáku. Obrázek převzat od Slezáka a kol. (2000).



3.2 Aphthosis major (syn: periadenitis mucosa necrotica recurrens)

Aphthosis major se vyskytuje v 7 – 20 % všech postižení. Jedná se nejčastěji o oválný vřed, jehož průměr přesahuje 1 cm. Predilekčním místem pro vznik jsou rty, měkké patro, sliznice tváří. Vředy přetrvávají až 6 týdnů a často se hojí jizvou. Vyznačují se extrémní bolestivostí.

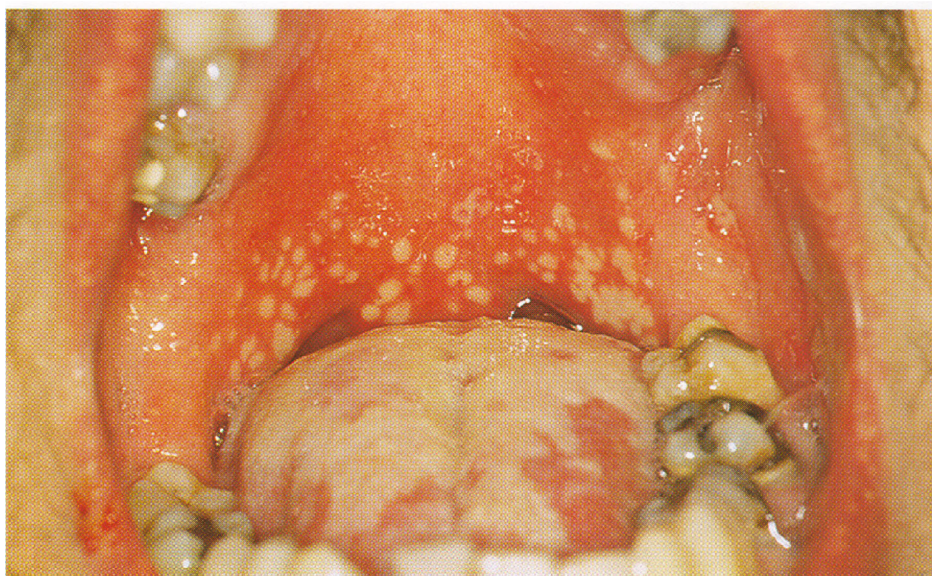
Obr.2 Aphthosis major – rozsáhlá ulcerace měkkého patra, přecházející na přední patrový oblouk. Obrázek převzat od Slezáka a kol. (2000).



3.3 Herpetiformní typ

Tato nejméně častá forma RAS je charakteristická rychlým vznikem desítek drobných erozí, aft, o průměru 1 – 2 mm, které zčásti splývají. Okolní sliznice je zarudlá, bez edému. Onemocnění se nevyskytuje u dětí a dospívajících. Navzdory svému názvu nemá toto onemocnění žádnou souvislost s virem *Herpes simplex* (Akintoye a Greenberg, 2005).

Obr. 3 Herpetiformní typ – množství drobných zčásti splývajících erozí na zarudlé sliznici měkkého patra, uvuly, patrových oblouků a hřbetu jazyka (s akutně zmnoženým povlakem). Obrázek převzat od Slezáka a kol. (2000).



Klinické znaky RAS shrnuje tabulka 1.

Tabulka 1: Charakteristika jednotlivých forem RAS. Tabulka převzata od Porter a kol. (1998).

Charakteristika	Minor	Major	Herpetiformní
Náchylnost pohlaví	M = Ž	M = Ž	Ž > M (obvykle)
Věk nástupu (roky)	5 – 19	10 – 19	20 – 29
Počet vředů	1 – 5	1 – 10	10 – 100
Velikost vředu (mm)	< 10	> 10	1 – 2 (i větší, pokud splývají)
Doba klidu (měsíce)	1 – 4	< 1	< 1
Predilekční místo	Rty, tvář, jazyk, spodina úst	Rty, tvář, jazyk, patro, oropharynx	Rty, tvář, jazyk, hltan, patro, gingiva, spodina dutiny ústní
Trvalá jizva	Neobvyklá	Častá	Neobvyklá

Zkratky: M – muži, Ž – ženy

4. Epidemiologie

Současné údaje o výskytu RAS v populaci nejlépe shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2:

Upraveno podle tabulky Světové zdravotnické organizace (WHO) zveřejněné na <http://www.whocollab.od.mah.se/expl/rasprev.html>. Tabulka vychází z dat Zain (2000).

Celosvětová* prevalence RAS			
<i>Rok, autor, stát</i>	<i>Typ populace, počet (N)</i>	<i>Věk (roky)</i>	<i>Prevalence % (APP/STP/SLP)</i>
1941, McCarthy, USA	pacienti hospitalizovaní s kožním onemocněním (2 300)	celý interval	1,0 (APP)
1957 Sircus a kol., UK	ambulantně docházející pacienti (1 738)	celý interval	19,3 (SLP)
1960 Ship a kol., USA	studenti (1 788)	průměr = 21,4	55,0 (SLP)
1967 Ship a kol., USA	studenti medicíny a stomatologie (343)	21,7 ± 1,5	66,2 (SLP)
1967 Ship a kol., USA	hospitalizovaní pacienti (242)	36,5 ± 14,6	13,2 (SLP)
1970 Shapiro a kol., USA	studenti stomatologie (197)	–	37,6 (SLP)
1973 Donatsky, Dánsko	studenti stomatologie (1 788)	průměr = 21,0	56,0 (SLP)
1974 Axéll, Švédsko	náhodný vzorek (20 333)	> 15	2,0 (APP) 15,7 (SLP)
1975 Embil a kol., 21 států	studenti (10 531)	–	43,1 (SLP)
1976 Fahmy, Kuvajt	kuvajtští Arabové (KA – 9 000) nekuvajtští Arabové (NKA – 11 000) beduíni (B)	celý interval	KA = 19,3 (SLP) NKA = 35,0 (SLP) B = 5,0 (SLP)
1977 Miller a kol., USA	zdravotníci (704)	průměr = 31,0	50,7 (SLP)
1984 Ferguson a kol., UK	pacientky, ženy mladší (M – 217) starší (S – 198)	M = 25 – 30 S = 46 – 56	M = 25,4 (SLP) S = 6,1 (SLP)
1988 Zain a kol., Malajsie	zaměstnanci ocelárny (198)	27,7 ± 7,4	56,5 (APP + STP)
1990 Axéll a kol., Malajsie	pacienti ambulantně docházející na stomatologickou kliniku (233)	31,0 ± 11,9	5,1 (APP) 21,9 (STP)
1990 Axéll, Thajsko	pacienti ambulantně docházející na stomatologickou kliniku (234)	33,8 ± 13,7	11,1 (APP) 37,2 (STP)
1991 Ponggisawaranum a Laohapand, Thajsko	pacienti ambulantně docházející na stomatologickou kliniku (3 106)	průměr = 28,2	46,7 (SLP)
1994 Kleinmann a kol., USA	děti školního věku (39 206)	12 – 17	1,2 (APP) 36,5 (SLP)
1994 Zain a Axéll, Malajsie	pacienti ze státní polikliniky (999)	průměr = 32,8	28,0 (APP + SLP)
1995 Zain a kol., Malajsie	zaměstnanci sklárny (180)	29,4 ± 8,4	38,9 (APP + SLP)
1995 Zain, Malajsie	armádní personál (1 013) – všichni muži	19 – 49	19,9 (APP + SLP)
1995 Taiyeb Ali a kol., Malajsie	náhodný vzorek (486) – starší ≥ 60 let	69,1 ± 7,3	0,4 (APP + SLP)
1999 Zain a kol., Malajsie	náhodný vzorek (11 967)	44,5 ± 13,9	0,5 (APP)

*Prevalence RAS v celosvětovém měřítku:

APP = 0,5 – 11,1 %

SLP = 5 – 66 %

STP = 15,7 – 37,2 %

STP + APP = 0,4 – 48,3 %

Použité zkratky:

APP – Acute point prevalence – výskyt ulcerace u jedince během vyšetření

SLP – Self-reported lifetime prevalence – výskyt ulcerací během života, data získaná prostřednictvím dotazníků a přímým dotazováním

STP – Self-reported two year prevalence – výskyt ulcerací během posledních dvou let, data získaná prostřednictvím dotazníků a přímým dotazováním

SAP – Self-reported annual prevalence – výskyt ulcerací během posledního roku, získaná prostřednictvím dotazníků a přímým dotazováním

Tabulka 3: Prevalence RAS, nověji publikované údaje

Prevalence RAS			
Rok, autor, stát	Typ populace, počet (N)	Věk (roky)	Prevalence % (APP/STP/SLP)
2003, Espinoza a kol., Chile	starší (≥ 65 let) obyvatelé Santiaga (889)	≥ 65	1,4 (APP)
2004, Shulman, USA	děti a dospívající, náhodný vzorek (12 265)	2 – 17 8 – 17	1,5 (APP) 19,8 (SAP)
2004, Shulman, USA	děti a dospívající, náhodný vzorek (39 206)	5 – 17	1,2 (APP) 40,2 (SLP)
2004, Rivera-Hidalgo a kol., USA	náhodný vzorek (17 235)	≥ 17	0,89 (APP) 17,9 (SAP)

Rivera-Hidalgo a kol. (2004) analyzovali velký soubor dat, z nichž vyplynula řada zajímavých výsledků. SAP u nehispanických bělochů (20,87 %) byla pětikrát vyšší než u afroameričanů (4,96 %) a téměř dvakrát vyšší než u Američanů s mexickým původem (12,88 %). Dospělí mladší než 40 let měli téměř dvakrát vyšší SAP (22,54 %) než lidé starší 40 let (13,42 %). APP byla dvakrát vyšší u mužů (1,13 %) než u žen (0,67 %), zatímco SAP byla nepatrně vyšší u žen (19,33 %) než u mužů (16,33 %). RAS se častěji vyskytuje u nekuřáků, jedinců s vysokým příjmem, s recidivujícím herpes labialis a u osob sérologicky negativních na *Helicobacter pylori*.

5. Etiologie

Etiologie RAS není objasněna. Zatím existuje pouze seznam faktorů, které mohou být se vznikem onemocnění spojeny, a seznam faktorů a hypotéz, které byly vyloučeny nebo téměř vyloučeny.

Tabulka 3 shrnuje etiologické faktory, které jsou spojovány s RAS. Etiologie tohoto často se vyskytujícího onemocnění je stále otevřenou otázkou, kterou by však bylo dobré vyřešit, už jen z toho důvodu, aby bylo možné najít účinnou léčbu. Současná léčba se zaměřuje pouze na projevy RAS, zejména na bolest, neodstraňuje však příčinu onemocnění.

Tabulka 3: Etiologické faktory související s RAS. Tabulka převzata a upravena podle Ship (1996).

Lokální	Trauma
	Kouření
	Složení slin
Mikrobiální	Bakteriální: streptokoky
	Virová: <i>Varicella zoster</i> , cytomegalovirus
Systémová onemocnění	Behçetova choroba
	MAGIC syndrom (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage)
	Crohnova choroba
	Ulcerózní kolitida
	HIV infekce
	PHAPA nebo Marshallův syndrom (periodická horečka, aftóza, pharyngitis, adenitis)
	Cyklická neutropenie
Nutriční	Stres, psychologická imbalance, menstruační cyklus
	Glutenová enteropatie
	Deficience železa, zinku, kyseliny listové
Genetické	Deficience vitaminů B ₁ , B ₂ , B ₆ a B ₁₂
	Příslušnost k etnické skupině
Alergické / imunologické	HLA haplotyp
	Lokální cytotoxicita T-lymfocytů
	Abnormální poměr CD8 : CD4
	Dysregulace hladin cytokinů
	Mikroorganismy indukovaná hypersenzitivita
	Senzitivita k sodium lauryl sulfátům
Další	Senzitivita k některým složkám potravy
	Antioxidanty
	Nesteroidní protizánětlivé léky
	Beta blokátory

5.1 Faktory lokální

Lokální trauma ústní sliznice (drobné přikousnutí ústní sliznice, poranění způsobené jídlem, příborem, zubním kartáčkem, poranění při stomatologickém ošetření, konzumace horkých jídel a nápojů) u predisponovaných jedinců často vyvolá tvorbu aft v místě poranění (Slezák a kol., 2000). Tvorba aft je méně častá v místech zvýšeného rohovatění sliznice (dásěň, tvrdé patro).

Epidemiologické studie opakovaně ukazují vyšší prevalenci RAS u nekuřáků (Tuzun a kol., 2000; Atkin a kol., 2002; Rivera-Hidalgo a kol., 2004; Koybasi a kol., 2006). Důvod není zatím znám. Nižší prevalence u kuřáků bývá spojována se zvýšenou keratinizací epitelu dutiny ústní u kuřáků.

Byl zvažován také vliv lauryl sulfátu, nejčastějšího detergentu obsaženého v zubních pastách a ústních vodách. Zatímco počáteční studie ukazovaly možný vyšší výskyt aft při používání přípravků ústní hygieny s touto látkou, poslední rozsáhlá dvojité slepá studie tuto souvislost popřela (Healy a kol., 1999).

5.2 Faktory mikrobiální

Lokální mikrobiální podstava nemoci, by mohla vysvětlit otázku, proč je u pacientů postižena pouze ústní sliznice. Infekční povaha RAS se však zdá být nepravděpodobná už jen z toho důvodu, že chybí důkazy o shlukování nemocných jedinců (až na rodiny s pozitivní historií výskytu RAS). Navíc neexistují žádná definitivní data, která by podporovala názor, že RAS je infekční etiologie (Jurge a kol., 2006).

Přímá souvislost mezi RAS a infekcí *Herpes simplex* virem byla řadou studií zamítnuta. Stejně se nepodařilo nalézt důkazy pro přímé spojení mezi virem *Varicella zoster*, Epstein-Barrové a cytomegalovirem (Brice a kol., 2000).

Jurge a kol. (2006) se domnívá, že žádné současné výsledky nepotvrzují infekční podstatu onemocnění. Roli by podle něj mohla hrát křížová reakce mezi bakteriálními heat shock proteiny a epitelem.

Vzhledem k nedávno publikovanému článku Albanidou-Farmaki a kol. (2005) se domnívám, že stále nelze vyloučit vliv *Helicobacter pylori* na vznik a zejména na průběh RAS.

RAS a *Helicobacter pylori*

Histologická podobnost žaludečního vředu a aftózních ulcerací vedla k úvahám o možné shodné etiologii obou onemocnění.

Helicobacter pylori (HP) je mikroaerofilní spirálovitě konfigurovaný Gram negativní mikroorganismus s prokázaným vztahem ke vzniku gastritidy, žaludečních vředů a lymfomu žaludku. Mikroorganismus je podle IARC (International Agency for Research on Cancer, WHO) považován za karcinogen I. třídy (Richter a kol., 2003).

Richter a kol. (2003) popisují případ pacientky, která trpěla RAS a zároveň měla zvýšenou hodnotu antigenu HP jak ve stolici, tak ve slinách. U pacientky byla použita eradikační léčba trojkombinací (Omeprazol, Entizol, Clacid), čímž došlo ke snížení hodnot antigenu HP ve stolici i slinách. Současně s úpravou laboratorních nálezů došlo i k ústupu klinických projevů RAS.

Jiní autoři svými studii vliv HP na patogenezi RAS vylučují (Iamaroon a kol., 2003; Victoria a kol., 2003).

Rozsáhlá epidemiologická studie (7 530 osob) v USA prokázala dokonce nižší prevalenci recidivujících aft u osob sérologicky pozitivních na HP (12,2 %) než osob negativních (20,8 %) (Rivera-Hidalgo a kol., 2004).

Fritscher a kol. (2004) pomocí PCR prokázali přítomnost HP v ústní dutině u 11,3 % dětí a adolescentů postižených RAS a u 5,8 % zdravých jedinců stejné věkové skupiny. Tento výsledek není statisticky významný, domnívají se tedy, že HP nemá v rozvoji recidivující aftózní stomatitidy roli. Vzorky pro PCR byly odebrány z neporušené sliznice dutiny ústní, dentálního plaku a v případě RAS pacientů i z aftózní léze.

Ke stejnému závěru došli i Mansour-Ghanaei a kol. (2005), kteří stanovovali DNA z *Helicobacter pylori* (metodou PCR) ve stěrech z aftózních lézí u padesáti iránských pacientů. Pouze jeden vzorek byl pozitivní. Dále použili metodu ELISA ke stanovení IgG protilátek proti HP v séru pacientů. Protilátky reagující s HP antigeny byly pozitivní u 52 % pacientů.

Se zajímavým pozorováním přišli Albanidou-Farmaki a kol. (2005), jejich studie naznačuje, HP nelze ze seznamu možných etiologických faktorů (kofaktorů) zcela vyloučit. Sledovali 48 pacientů s RAS, z nichž 34 bylo pozitivně testováno na HP. Pozitivita byla stanovena na základě přítomnosti IgG, IgA a CagA protilátek v séru i slinách. Již na začátku studie HP pozitivní pacienti vykazovali horší průběh nemoci ve srovnání s HP negativními pacienty. Následovala eradikační terapie trojkombinací. Pacienti, u nichž byla eradikační léčba účinná, vykazovali zlepšení jak v délce intervalů mezi jednotlivými recidivami, tak v intenzitě symptomů. U sedmi pacientů došlo dokonce ke kompletnímu uzdravení, naopak u devíti pacientů došlo pouze k mírnému zlepšení.

Některé studie naznačují možný vliv infekce HP na vstřebávání železa, vitamínu B₁₂ a dalších mikronutrientů z trávicího traktu (Annibale a kol., 2002).

Důvod, proč se jednotlivé studie rozcházejí ve svých závěrech spočívá částečně i v tom, že jednotlivé výzkumné týmy používají odlišné metody ke stanovení HP positivity.

5.3 Faktory imunologické/ alergické

5.3.1 Sérové imunoglobuliny, imunoglobuliny ve slinách

Porter a kol. (1992) neprokázali rozdíl v zastoupení podtříd IgG v séru pacientů s minor formou RAS. K jiným výsledkům došli Vicente a kol. (1996), kteří naměřili snížené hodnoty sérových IgG2 jak u pacientů s probíhající atakou RAS, tak u pacientů v remisi. Do studie zahrnuli pacienty s minor i major formou RAS, u obou těchto skupin dostali podobné výsledky.

Procházková a kol. (2001) zjistili u pacientů s RAS v akutním stádiu zvýšenou tvorbu IgA po stimulaci mononukleárních buněk, zejména po stimulaci bakteriálním HSP 64 (z bakterie *Actinobacillus actinomycetemcomitans*). Naopak titíž pacienti v období remise tvořili tohoto imunoglobulinu méně než kontrolní osoby. Hladiny IgA v séru pacientů v akutním stádiu byly nižší nebo na dolní hranici fyziologických hodnot. Naopak ve slinách byly zjištěny výrazně zvýšené hodnoty sekrečního IgA. Hodnoty IgG a IgM v séru pacientů byly v rozmezí fyziologických hodnot.

Sistig a kol. (2002) zjistili u pacientů v akutní fázi RAS zvýšené hodnoty IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 a IgA2 ve slinách ve srovnání se zdravými kontrolami, v remisi se hodnoty IgG1 a IgG4 vrátily k normálním hodnotám, zatímco hodnoty IgG2, IgG3 a IgA2 zůstaly zvýšené.

5.3.2 Imunokomplexy

Donatsky a kol. (1977) pozorovali ukládání imunokomplexů a C3 fragmentu na bazální membránu epitelu. Bagg a kol. (1987) ukládání imunokomplexů na bazální membránu nepotvrdili. V séru pacientů byly zjištěny nižší hladiny C3 a C4 složek komplementu, což svědčí o zvýšené tvorbě imunokomplexů a aktivaci komplementu jak klasickou, tak alternativní cestou a tím i o aktivitě zánětlivého procesu ve tkáni (Procházková a kol., 2001).

5.3.3 RAS – autoimunitní onemocnění?

V roce 1960 byla poprvé navržena hypotéza, že RAS by mohlo být autoimunitní onemocnění. Tato hypotéza je stále více potvrzována novými poznatky.

Hasan a kol. (2002) předpokládají, že velké množství mikroorganismů kolonizující povrch ústní sliznice může prostřednictvím peptidu 95-105 odvozeného od mikrobiálního heat shock proteinu 65 (HSP 65) stimulovat početné Langerhansovy buňky v ústní sliznici a tím aktivovat křížovou odpověď proti homolognímu peptidu 116-130, který je součástí HSP 60 syntetizovaného epiteliálními buňkami, a tak podnítit imunopatologické změny, které vedou k RAS. HSP je skupina vysoce konzervovaných proteinů. Nacházejí se v eukaryotních i prokaryotních buňkách, včetně Gram negativních a Gram

pozitivních bakterií (Thole a kol., 1988). Mikrobiální a lidský HSP vykazují vysoký stupeň homologie (Jindal a kol., 1989).

HSP jsou produkovány mikrobiálními i lidskými buňkami v důsledku stresu. V mikrobiálních buňkách je jejich produkce indukována např. působením obranných reakcí hostitele, nutriční deprivací či působením antibiotik. Buňky hostitele reagují na infekční tlak tvorbou vlastních HSP (Krejsek a Kopecký, 2004)

Za důkaz autoreaktivity lze považovat pokus Savage a Seymoura (1994). Savage a Seymour kultivovali epitelální buňky RAS pacientů a zdravých jedinců a pomocí INF- γ u těchto buněk indukovali expresi MHC molekul I. a II. třídy. Po přidání periferních mononukleárů k takto stimulovaným autologním epitelovým buňkám pozorovali vyšší míru destrukce epitelových buněk, jednalo-li se o pacienty s RAS.

Připustíme-li podíl zkřížené reakce mezi mikrobiálními antigeny a autoantigeny na vzniku RAS, zůstává však nadále nevyřešena otázka, proč fyziologická ústní mikroflóra u některých jedinců vyvolá onemocnění, kdežto u většiny nikoli.

Je známo, že predispozice ke vzniku autoimunitního onemocnění, vzniká souhrnným působením genetických a environmentálních faktorů. Schopnost imunitního systému rozlišit cizí struktury od struktur organismu vlastních je kontrolována mechanismy centrální a periferní tolerance. Centrální tolerance zahrnuje eliminaci autoreaktivních T lymfocytů v brzlíku a autoreaktivních B lymfocytů v kostní dřeni. Mezi mechanismy periferní tolerance patří anergie, nevnímavost a suprese (Nemazee, 2000). Někteří autoři se domnívají, že neexistuje podstatný strukturální rozdíl mezi alloantigeny a autoantigeny a že buňky imunitního systému odpovídají na antigen pouze v určitém prostředí a za přítomnosti určitých cytokinů (Silverstein a Rose, 2000). Silverstein a Rose (2000) se dále domnívají, že organismus nedisponuje žádnými mechanismy imunitní odpovědi, které by byly čistě ochranné (obrana proti patogenům) a čistě poškozující (vyvolávající autoimunitní onemocnění). Domnívají se, že o vyváženosti mezi těmito mechanismy, nezávisle na tom, zda se účastní buněčná či humorální imunita, je rozhodováno na základě fyzikálních a chemických vlastností podnětu, jeho množství, lokalizaci a délce jeho působení.

Poslední studie ukazují zvýšenou produkci prozánětlivých cytokinů periferními mononukleárními buňkami a sníženou produkci protizánětlivých cytokinů (Lewkowicz a kol., 2005). Mezi prozánětlivé cytokiny, které indukují imunitní odpověď zprostředkovanou buňkami, patří např. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α . Naopak protizánětlivé cytokiny (např. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) podněcují humorální imunitu a toleranci (Lewkowicz a kol., 2005).

Bylo zaznamenáno vyšší množství TNF- α jak ve slinách pacientů s RAS (v akutní fázi i v remisi) (Boras a kol., 2006), tak zvýšená produkce TNF- α stimulovanými i nestimulovanými periferními leukocyty u RAS pacientů (Taylor a kol., 1992) i zvýšené množství sérového TNF- α (Sun a kol., 2006). Byly zjištěny vyšší hodnoty sérového IL-6 a IL-8 u pacientů s RAS (Sun a kol., 2004). Byla změřena zvýšená hodnota IL-2 (Sun a kol., 2000) a snížená IL-10 (Buno a kol., 1998).

Boras a kol. (2006) předpokládá, že RAS se vyvíjí jako důsledek neznámé antigenní stimulace, která je s největší pravděpodobností lokálního charakteru. Dále předpokládá, že je aktivována buněčná imunita. V průběhu její aktivace vznikají nejrůznější cytokiny. Avšak není zatím známo, jaký typ imunitní odpovědi se uplatňuje, ani není známa přesná role jednotlivých cytokinů.

Lewkowicz a kol. (2005) se domnívají, že současné poznatky dostatečně dokazují převahu prozánětlivých cytokinů tvořených buňkami periferní krve i buňkami ústní sliznice u RAS. Tato skutečnost může mít dle autorů různé následky, včetně maturace a aktivace dendritických buněk a indukce Th1 buněk z naivních T buněk. Za těchto podmínek mohou být také snadno aktivovány autoreaktivní T a B buňky, pokud nejsou pod kontrolou specifických regulačních buněk. Lewkowicz a kol. (2005) dále ve své studii dokázali snížené množství $CD4^+CD25^{+high}$ T reg buněk v periferní krvi pacientů s RAS. Autoři předpokládají, že snížené množství $CD4^+CD25^{+high}$ T reg buněk a větší poměr prozánětlivých cytokinů může vést ke zvýšené aktivaci slizničních dendritických a T buněk neškodnou ústní mikroflórou. Navíc převaha prozánětlivých cytokinů u RAS může být zodpovědná za neustálou aktivaci přirozeného imunitního systému, která byla též popsána (Lewkowicz a kol., 2003). Autoři vyslovili hypotézu, že převaha prozánětlivých cytokinů, neadekvátní supresivní mechanismy u RAS vedou k přílišné imunitní reakci proti mikroorganismům na ústní sliznici a/nebo proti některým, zatím nedefinovaným, autoantigenům. Za normálních okolností slizniční dendritické buňky navodí toleranci T buněk po kontaktu s ústní neškodnou mikroflórou nebo s antigeny periferní tkáně. U RAS však mohou imunitní buňky usídlené v ústní sliznici zvýšenou produkcí $TNF-\alpha$, $INF-\gamma$ a $IL-6$ podnítit maturaci slizničních dendritických buněk. Maturace slizničních dendritických buněk vede k aktivaci T buněk a k jejich expanzi. Odpovědí na tvorbu prozánětlivých cytokinů je také zvýšená exprese adhesivních molekul, které společně s chemokiny atrahují leukocyty do daného místa v ústní sliznici. Pokud během následujících okamžiků nedojde k normalizaci imunitní odpovědi, vzniká typická aftózní léze.

Procházková a kol. (2001) naopak zjistili sníženou produkci $INF-\gamma$ a vyšší produkci $IL-4$ u pacientů v akutní fázi i v remisi ve srovnání s kontrolami. Z toho usuzují, že u pacientů v akutní fázi převládají Th2 klony lymfocytů, zatímco v remisi začne těchto klonů ubývat a přibývají Th1 klony.

Do současné mozaiky poznatků dobře zapadá zjištění, že v buňkách bazální membrány slizničního epitelu byla zaznamenána zvýšená exprese MHC glykoproteinů I. a II. třídy během preulcerózního a ulcerózního stádia, ale téměř žádné MHC glykoproteiny nebyly nalezeny po zhojení léze (Savage a kol., 1986).

Dále byla zjištěna zvýšená exprese VCAM-1 (vaskulární buněčná adhesivní molekula), E-selektinu a ICAM-1 (intercelulární adhesivní molekula) (Healy a Thornhill, 1999). Exprese VCAM-1 a E-selektinu na stěnách cév je pravděpodobně nezbytná pro akumulaci lymfocytů. Akumulace lymfocytů je charakteristická pro počáteční stádia léze. ICAM-1 může usnadňovat invazi lymfocytů do epitelu.

Borra a kol. (2004) zjistili pomocí cDNA microarray zvýšenou expresi genů Th1 lymfocytů u pacientů s RAS ve srovnání se zdravými kontrolami.

Sun a kol. (2002) izolovali mononukleární buňky a T buňky z periferní krve pacientů s RAS a zdravých kontrol. Zjišťovali míru proliferace těchto buněk po stimulaci bakteriemi *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. gorgondii* a *S. mitis* a po stimulaci jejich společným antigenem, glukosyltransferázou D. Polymorfonukleární buňky a T buňky izolované z RAS pacientů během akutní fáze vykazovaly vyšší proliferaci po stimulaci *S. mutans* antigeny a po stimulaci glukosyltransferázou D ve srovnání se zdravými kontrolami. Během remise však nebyla zjištěna zvýšená proliferační odpověď.

5.3.4 Buňky imunitního systému u pacientů s RAS

Výsledky současných prací studujících zastoupení různých typů imunitních buněk v krvi, ale zejména v lézích pacientů s RAS potvrzují spíše hypotézu, že se u recidivujících aft uplatňuje Th1 cesta imunitní odpovědi.

Natah a kol. (1997) prokázali v aftózních lezích signifikantně vyšší množství FXIIIa-pozitivních dendrocytů. Tyto buňky jsou považovány za velice silné antigen prezentující buňky. V aftózních lezích dále pozorovali zvýšené množství žírných buněk. Žírné buňky vykazovaly známky aktivace/degranulace, která svědčí o aktivní roli těchto buněk v patogenezi onemocnění (Natah a kol., 1998).

Freysdottir a kol. (1999) zjistili výrazně snížený počet $\alpha\beta$ T buněk a zvýšený podíl $\gamma\delta$ T buněk, větší zastoupení CD56+ buněk (NK buňky a aktivované T lymfocyty) a CD8+ $\gamma\delta$ T buněk v periferní krvi pacientů s RAS. Natah a kol. (2000) pozorovali zvýšený počet $\gamma\delta$ T buněk v ústní sliznici pacientů s RAS, výskyt těchto buněk byl omezen pouze na místo zánětu.

$\gamma\delta$ T buňky mohou hrát roli v buněčné cytotoxicitě závislé na protilátkách (ADCC, antibody dependent cell mediated cytotoxicity). Avšak přesný podnět pro zvýšenou produkci $\gamma\delta$ T buněk u pacientů s RAS není znám (Jurge a kol. 2006).

V periferní krvi pacientů v akutní fázi RAS i v remisi bylo nižší procentuální zastoupení B lymfocytů (CD19+) i celkových T lymfocytů (CD3+) ve srovnání se zdravými kontrolami. Procentuální zastoupení CD4+ lymfocytů bylo také podstatně nižší, zatímco podíl CD8+ T lymfocytů byl ve srovnání se zdravými kontrolami nezměněn (Sistig a kol., 2001). Nižší poměr CD4+ /CD8+ T lymfocytů byl zjištěn již v předchozích studiích (Bachtiar a kol., 1998).

Není příliš pravděpodobné, že by v patogenezi RAS mohly mít výraznou roli NK buňky. Studie ukazují jak na jejich vyšší, stejně tak i nižší množství u pacientů s RAS (Jurge a kol., 2006).

5.3.5 Alergie

Přecitlivělost na některé složky potravy se nepodařilo ve dvojitě slepých pokusech prokázat (Wray a kol., 1982). Přesto bylo u některých pacientů zaznamenáno zlepšení po odstranění potenciálního alergenu z potravy, mohlo však stejně dobře jít o placebo efekt (Wray a kol., 1982; Nolan a kol., 1991). Veller-Fornasa a kol. (2003) prokázali u 65 % RAS pacientů specifické IgE proti běžným inhalačním a potravním antigenům. Zde je nutné podotknout, že testovaný soubor čítal pouze 46 jedinců. Vzhledem k častému výskytu RAS i alergií v populaci je pravděpodobnost koincidence obou těchto poruch velmi vysoká. Tvorba recidivujících aft či zhoršení symptomů RAS bylo popsáno též u pacientů s fixním ortodontickým aparátem (Pacor a kol., 2002). Onemocnění je v této situaci dáváno do souvislosti s možnou přecitlivělostí na nikl, jež může být součástí slitiny, ze které je fixní aparát vyroben.

5.4. Systémová onemocnění

Většina pacientů s RAS jsou jinak úplně zdraví jedinci. Ústní vředy, které jsou klinickým vzhledem podobné RAS, jsou popisovány u řady systémových poruch. Tyto poruchy jsou shrnuty v tabulce.

Tabulka 4: Systémová onemocnění s podobnými charakteristikami jako RAS. Tabulka byla upravena podle Jurge a kol. (2006).

Choroba	Komentář
Behçetova choroba (BD)	Ulcerace podobného vzhledu jako RAS jsou hlavním příznakem nemoci. Ulcerace mohou být vážnější než u RAS a spíše se podobají major formě nebo herpetiformním aftám. Pacienti s BD mají často recidivující genitální ulcerace, kožní nemoci (obvykle papulopostulární léze nebo erythema nodosum), oční choroby (uveitida) a řadu dalších gastrointestinálních, neurologických, renálních, kloubních a hematologických abnormalit.
MAGIC syndrom	Zahrnuje ulcerace podobné major RAS a generalizovaný zánět chrupavky; jedná se o variantu Behçetovy choroby.
Sweetův syndrom, syn: akutní neutrofilní dermatosa	Postižení pacienti mají povrchové ulcerace připomínající RAS. Onemocnění doprovází horečka s rychlým nástupem, leukocytóza a dobře ohraničené švestkově zbarvené pupínky nebo skvrny. Obvykle nastupuje u žen středního věku. U 50 % pacientů je choroba spojena s malignitou (např. s akutní myeloidní leukémií).
PFafa syndrom	Zahrnuje periodickou horečku, aftám podobné orální slizniční ulcerace, faryngitidu a krční adenitidu. Syndrom se vyskytuje zřídka, nejčastěji u malých dětí. Zdá se, že příznaky samy mizí a že nedochází k recidivám. Průběh onemocnění může být ovlivněna cimetidinem (potlačuje funkci T lymfocytů).
Cyklická neutropenie	Cyklický pokles cirkulujících neutrofilů každých 21 dní. U postižených pacientů dochází ke vzniku orálních vředů, horečce, kožním abscesům, infekcím horních cest dýchacích a lymfadenopatii. Vyskytují se další orální komplikace: závažná gingivitida a agresivní parodontitida. Onemocnění lze léčit pomocí rG-CSF (recombinant granulocyte colony stimulating factor).
HIV	Během onemocnění HIV se mohou příležitostně vyskytnout aftám podobné vředy. Avšak zůstává nejasné, zda u HIV onemocnění existuje významně zvýšená frekvence výskytu idiopatických orálních ulcerací.

5.4.1 RAS a coeliakie

Coeliakie (gluten senzitivní enteropatie, CD) je onemocnění spojované s nízkou tolerancí glutenu (=lepku) v tenkém střevě. Gluten a jeho základní jednotka gliadin jsou peptidy s vysokou molekulární hmotností. Nacházejí se běžně v obilných produktech. Souvislost mezi CD a RAS byly navržena v roce 1976 Fergusonem. Ferguson a kol. (1976) našli u 8 (24 %) z 33 anglických pacientů s RAS ve vzorcích tenkého střeva odebraných při biopsii známky CD. Žádný z těchto 8 pacientů neměl podstatné gastrointestinální symptomy. Od té doby byla vypracována řada studií zabývajících se vztahem CD a RAS. Výsledky těchto studií byly buď nejednoznačné, nebo se je dalšími autory nepodařilo zopakovat. U pacientů s RAS, jímž byla naordinována bezlepková dieta, nebylo některými autory prokázáno zlepšení (Rose a kol., 1978; Hunter a kol., 1993), někteří autoři popsali redukci ústních vředů (Ferguson a kol., 1980). Jsou známy případy, kdy mezi první symptomy coeliakie patří právě častý výskyt aft. Někteří autoři dokonce navrhnou, že RAS může být jen mírnou formou coeliakie (Veloso a Saleiro, 1987).

Stále otevřená je však základní otázka, zda u pacientů s RAS skutečně existuje vyšší prevalence CD než u zdravých jedinců a zda tedy opravdu existuje nějaká souvislost mezi RAS a CD. Studie z poslední doby však zvýšený výskyt coeliakie mezi pacienty s RAS nepotvrzují.

Robinson a Porter (2004) zkoumali 87 pacientů s RAS na přítomnost IgA antiendomysialních a IgA antiretikulárních protilátek. Množství těchto protilátek nebylo zvýšené u žádného pacienta a žádný pacient neměl jiný sérologický důkaz CD. Přítomnost IgA antiendomysialních protilátek je v současné době považována za nejlepší sérologický marker neléčené CD. Další méně spolehlivé sérologické markery CD jsou IgA a IgG antigliadinové protilátky a IgA antiretikulinové protilátky. „Zlatým standardem“ v diagnostice CD však zůstává biopsie tenkého střeva a současné známky zlepšení klinického stavu pacienta po zavedení bezlepkové diety.

Aydemir a kol. (2004) diagnostikovali mezi 41 pacienty s recidivujícími aftami dva pacienty s CD (za použití IgA a IgG antigliadinových protilátek, protilátek proti endomysiu a biopsie). V kontrolní skupině nebyl diagnostikován stejnými postupy žádný coeliak. Autoři se však nezmiňují, jakou statistickou váhu má jejich zjištění.

Sedghizadeh a kol. (2002) nezjistili mezi pacienty s CD statisticky významně vyšší prevalenci výskytu aft.

5.4.2 RAS a Behçetova choroba

Behçetova choroba (syn: Behçetův syndrom, Adamantinův-Behçetův syndrom) je charakterizována triádou klinických příznaků: orální ulcerace, genitální ulcerace a uveititida. Zdá se, že postihuje jedince s předky podél tzv. hedvábné stezky, zj. v Turecku a Japonsku. Behçetova choroba (BD) postihuje častěji mladé muže. Byla prokázána asociace mezi HLA-B5 a HLA-B51. Další příznaky – onemocnění pojiva, ledvin, neurologické potíže podporují představu, že onemocnění je způsobeno

cirkulujícími imunokomplexy. Cirkulující imunokomplexy byly u nemocných prokázány. Zodpovědný antigen nebyl doposud identifikován. BD je v současné době považována za chronickou systémovou vaskulitidu charakterizovanou širokým spektrem klinických příznaků a nepředvídatelnými exacerbacemi a remisemi. Prevalence je geograficky rozdílná. V Evropě a USA je prevalence 0,1 – 7,5 případů/100 000 obyvatel (Escudier a kol., 2006).

V zemích s relativně častějším výskytem BD (Korea, Japonsko, Turecko až 370/100 000) je velice aktuální otázka, jak odlišit RAS a BD. Afty se vyskytují u 99 % jedinců postižených BD, u 67 % z nich jsou dokonce prvním pozorovatelným symptomem (Lehner, 1977).

5.4.3 RAS a HIV

Afty, dle některých autorů aftám podobné ulcerace, byly opakovaně pozorovány u pacientů HIV pozitivních.

U HIV pozitivních pacientů se objevují všechny formy RAS, zastoupení major formy a herpetiformních ulcerací je však častější (MacPhail a kol., 1991; Miziara a kol., 2005). Přibližně polovina HIV pozitivních pacientů s RAS uvedla, že měli RAS již předtím, než byli infikováni HIV (MacPhail a kol., 1991; Miziara a kol., 2005). HIV pozitivní trpící major formou RAS byli více imunosuprimováni než HIV pozitivní trpící minor a herpetiformními aftami (MacPhail a kol., 1991) a měli menší poměr CD4+/CD8+ lymfocytů (MacPhail a kol., 1991). Miziara a kol. (2005) nezjistili statisticky významný rozdíl v poměru CD4+/CD8+ lymfocytů, zaznamenali pouze nižší počet CD4+ lymfocytů u pacientů s major formou ve srovnání s dalšími dvěma formami RAS. Pacienti s AIDS mají vyšší počet vředů během ataky než HIV pozitivní, což by mohlo ukazovat na korelaci mezi imunosupresí a závažností průběhu RAS (Miziara a kol., 2005).

U HIV pozitivních jedinců jsou často zaznamenány projevy dalších onemocnění dutiny ústní: onemocnění parodontu, kandidóza, orální vlasatá leukoplakie, opary – herpes simplex, Kaposiho sarkom a další (Ceballos-Salobrena a kol., 1996; Gileva a kol., 2004; Bravo a kol., 2006).

Nepodařilo se mi však najít žádnou studii, která by dokazovala zvýšenou prevalenci RAS u HIV pozitivních.

5.4.5 Fanconiho anémie

Recidivujícím aftám podobné vředy ve sliznici dutiny ústní se objevují také u jedinců postižených Fanconiho anemií (Otan a kol., 2004). Fanconiho anémie je velmi vzácné autosomálně recesivní onemocnění (jeden postižený na 360 000 obyvatel), může se projevovat vážnými malformacemi (srdce, ledviny, nízká postava, abnormální tvar palců). Charakteristická je anémie, trombocytopenie, neutropenie, krvácení do kůže a časté infekce. Pacienti jsou více predisponováni ke vzniku rakoviny. Otan a kol. (2004) popisují výrazné zlepšení orálního zdraví u dětské pacientky postižené Fanconiho anemií po podání krevní transfuse.

5.5 Faktory genetické

Koybasi a kol. (2006) v poslední publikované etiologické studii vylučují statisticky významný vliv pohlaví na RAS. U pacientů s RAS zjistili 54,2 % výskyt RAS mezi příbuznými prvního stupně, v kontrolní skupině byl familiární výskyt RAS uveden pouze u 9 % pacientů.

Role dědičnosti je nejlépe definovaný faktor podmiňující RAS (Akintoye a kol., 2005). Byla prokázána vysoká korelace výskytu RAS u jednovaječných dvojčat (Miller a kol., 1977). Děti, jejichž rodiče trpí RAS, mají 90 % pravděpodobnost, že onemocní recidivujícími aftami (Ship, 1972). Afty se u nich objevují častěji, navíc doprovázeny vážnějšími symptomy.

U pacientů s RAS byly identifikovány některé molekuly I. a II. třídy hlavního histokompatibilního systému člověka, a to: HLA-A2, HLA-B5, HLA-B12, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B52, HLA-DR2, HLA-DR7 a HLA-DQ. Matoucí je zjištění, že určité etnické skupiny jsou spojeny s rozdílnými HLA alelami nebo haplotypy a neexistuje žádné HLA spojované s RAS a zároveň zastoupené u všech těchto etnických skupin (Akintoye a Greenberg, 2005).

Další vědci se vydali cestou hledání polymorfismu v genech pro molekuly zapojené do regulace imunitní odpovědi, které by mohly predisponovat osoby s RAS k Th1 nebo Th2 způsobu imunitní odpovědi. Bazrafshani a kol. (2002a) neprokázali vliv dědičnosti polymorfismu pro TNF- α , TNF- β a pro receptor vitamínu D na vnímavost k RAS. Ani souvislost mezi dědičností specifického polymorfismu pro IL-10 a IL-12 a vnímavostí k RAS nebyla prokázána (Bazrafshani a kol., 2003). Naopak byla identifikována vazba polymorfismu v genech pro IL-1B a IL-6 s RAS (Bazrafshani a kol., 2002b).

Baidas a kol. (2004) popisují aftám podobné vředy u pacientky s vrozenou mozaikovou trisomií 8. chromozomu. Pacientka je fenotypově zcela normální, jen vykazuje mírné hematologické abnormality.

5.6 Nutriční faktory

Mnohé studie ukazují na deficienci železa, kyseliny listové a vitaminů B₁, B₂, B₆ a B₁₂ u pacientů s recidivujícími aftami. Proti těmto studiím naopak stojí jiné studie, které významné deficienci nenacházejí (Slezák a kol., 2000; Akintoye a Greenberg, 2005; Jurge a kol., 2006).

Skutečný význam těchto deficiencí v patogenezi RAS je zpochybněn, jelikož vitaminová suplementace jen velmi zřídka vede k vymizení symptomů RAS (Jurge a kol., 2006).

Rozsáhlá epidemiologická studie ve Spojených státech amerických (17 325 dospělých) neprokázala rozdíl mezi průměrnými hematologickými hodnotami (koncentrace sérového ferritinu, železa, koncentrace hemoglobinu, vitamínu B₁₂, sérového folátu, folátu v červených krvinkách a hematokrit) u osob s akutním RAS a zdravých (APP). U osob, které vypověděly, že mívají afty (SAP), byla statisticky významně vyšší hodnota ferritinu, sérového železa i folátu obsaženého v červených krvinkách (Rivera-Hidalgo a kol., 2005). Tento výsledek je zářející, jelikož RAS je v mnoha

studiích spojován naopak s anemií, sníženou koncentrací ferritinu a vitamínu B12 (Piskin a kol., 2002).

V obdobné studii u 51 471 dětí žijících v USA nebyl zaznamenán rozdíl v průměrných hodnotách sérového železa, v průměrných hodnotách hemoglobinu, vitamínu B₁₂, vitamínu C, sérového folátu, folátu obsaženého v erythrocytech ani v průměrných hodnotách hematokritu. U dětí s akutní RAS byla zaznamenána snížená koncentrace sérového ferritinu (APP), zatímco u dětí, které vypověděly, že mívají afty (SAP), bylo průměrné množství sérového ferritinu stejné jako u dětí zdravých. U dětí s RAS byla ve srovnání se zdravými dětmi zjištěna vyšší koncentrace vitamínu A (Shulman, 2004).

Koybasi a kol. (2006) zjistili u pacientů s RAS deficienci vitamínu B₁₂, ostatní hematologické hodnoty byla srovnatelné se zdravými.

5.7 Další faktory

5.7.1 Stres

Psychické rozpoložení jedince může mít vliv na průběh celé řady onemocnění. Vliv psychického stresu, deprese a úzkosti byl sledován také u pacientů s RAS. Ani v této oblasti však nepanuje shoda.

Pedersen (1989) nezjistila souvislost mezi psychickým stresem a atakami RAS. McCartan a kol. (1996) zaznamenali vyšší množství kortizolu ve slinách pacientů s RAS, z čehož vyvozují, že stres by mohl hrát roli v etiologii RAS, zvláště u pacientů, kteří mají sklon častěji podléhat úzkosti. Andrews a Hall (1990) dokonce zaznamenali snížení počtu recidiv u pacientů, kteří se podrobili relaxačnímu programu. Pokusu se zúčastnilo sedm osob, které se do pokusu přihlásily na základě inzerátu otištěného v novinách. Je možné se tedy právem domnívat, že tento výsledek má nízkou vypovídající hodnotu. Testovaný soubor byl velmi malý, navíc lze předpokládat, že zúčastněné osoby byly nakloněny alternativním medicínským metodám. Existuje tedy vysoká pravděpodobnost, že se jednalo o placebo efekt.

Soto-Araya a kol. (2004) zjistili prostřednictvím dotazníků, že pacienti s RAS jsou vystaveni vyššímu stresu a častěji podléhají úzkosti ve srovnání se zdravými kontrolami.

Victoria a kol. (2005) objevili mezi RAS pacienty zvýšený výskyt krátké alely pro gen kódující serotoninový transporter. Tato alela je spojována se sníženou transkripční efektivitou a následnou sníženou absorpcí serotoninu. Victoria a kol. (2005) navrhuje, že polymorfismus v nervových drahách strachu a úzkosti může mít významný vztah k patogenezi recidivujících aft.

Někteří autoři však vliv stresových situací na RAS odmítají (Slezák a kol., 2000; Jurge a kol., 2006)

5.7.2 Endokrinní a neuroendokrinní vlivy

Nebyla zjištěna žádná souvislost mezi RAS a premenstruačním obdobím, těhotenstvím a menopausou (McCartan a Sullivan, 1992).

Žádná pečlivě navržená studie neprokázala terapeutický efekt ovariálních hormonů na recidivující aftózní stomatitidu (McCartan a Sullivan, 1992).

5.7.3 Užívání některých léků

Aftózní vředy mohou vzniknout také v důsledku užití některých léků obsahujících tyto sloučeniny: kyselina niřlumová, captopril, nicorandil, phenindione, piroxicam, soli zlata, phenobarbital, hypochlorid sodný (Boulinques a kol., 2000).

Role dalších látek ve vzniku aft vyžaduje detailnější průzkum (Boulinques a kol., 2000).

5.7.4 Antioxidanty

Neúspěšné pátrání po uspokojivém vysvětlení příčiny vzniku RAS vede k testování stále nových hypotéz. Někteří autoři se v poslední době zaměřují na stanovování množství enzymatických i neenzymatických antioxidantů v krvi i ve slinách pacientů zdravých, trpících RAS i pacientů s Behçetovou chorobou (BD). Závěry těchto studií jsou, jako většina údajů o RAS, nejednoznačné, v některých oblastech i rozporuplné.

Reaktivní kyslíkové radikály hrají roli ve stárnutí organismu a v mnoha patologických dějích. In vivo vznikají reaktivní kyslíkové radikály v mnoha procesech, např. v dýchacím řetězci v mitochondriích a během respiračního vzplanutí ve fagocytech. Oxidační stres nastane tehdy, když intracelulární koncentrace reaktivních kyslíkových radikálů překročí fyziologické hodnoty. Mnoho vlivů včetně infekce virové a bakteriální, hypertermie, ionizační a UV záření, stejně tak jako znečištění životního prostředí způsobují oxidační stres. Reaktivní kyslíkové radikály mohou reagovat s celulárními a extracelulárními makromolekulami, a tak narušovat funkci buněk. Savčí buňky disponují propracovanými systémy, kterými je omezeno oxidační poškození buněk a které jim umožňují přežití v aerobním prostředí. Tyto systémy zahrnují jak enzymy, jako je např. superoxidodismutáza (SOD), kataláza (CAT) a glutathionperoxidáza (GSHPx), tak neenzymatické antioxidanty – vitaminy E, C, A, komplex vitamínů B, selen, melatonin, kyselinu močovou a glutathion (Halliwell, 1994; Young a Woodside 2001)

V dnešní době je znám též tzv. slinný antioxidační systém, kam je řazena kyselina močová, tvořící 70 % celkové antioxidační kapacity, SOD, CAT a GSHPx (Nagler a kol., 2002).

Çimen a kol. (2003) byli první, kteří se zabývali stavem antioxidační mechanismů u pacientů s RAS ve srovnání se zdravými kontrolami. Schopnost pacientů odolávat oxidačním vlivům vyjádřili

tzv. antioxidačním potenciálem (AOP). AOP měřili jako nárůst koncentrace malondialdehydu v reakčním médiu skládajícího se z krevní plasmy pacienta, xanthin/xanthin oxidačního systému, který byl zdrojem O_2^- radikálů, a rybího oleje za dobu jedné hodiny. Malondialdehyd je stabilní konečný produkt při peroxidaci membránových lipidů reaktivními kyslíkovými radikály a bylo prokázáno, že může být použit jako indikátor zvýšené peroxidace lipidů (Nielsen a kol., 1997). Pacienti s RAS měli nižší hodnotu plazmatické CAT a GSHPx enzymové aktivity i nižší hodnotu AOP ve srovnání se zdravými kontrolami. Enzymatická aktivita SOD se pacientů s RAS a zdravých kontrol statisticky významně nelišila.

Gunduz a kol. (2004) rozšířili studii o pacienty postižené Behçetovou chorobou (BD), srovnávali tedy pacienty s RAS, pacienty s BD a zdravé pacienty. Neprokázali však žádný rozdíl v enzymatické aktivitě plazmatické CAT mezi těmito třemi skupinami. Jediný statistický významný výsledek byla zvýšená enzymatická aktivita plasmatické SOD u BD pacientů ve srovnání s RAS pacienty. Dále studovali rozdíl v koncentraci plasmatického oxidu dusnatého (NO) mezi těmito skupinami, statistický významný rozdíl se jim však nepodařilo prokázat.

Yildirim a kol. (2004) stanovili vyšší hodnoty sérového oxidu dusnatého u pacientů v aktivní fázi BD ve srovnání s pacienty v inaktivním stádiu BD, ve srovnání s RAS pacienty i ve srovnání se zdravými kontrolami. Také hodnoty koncentrace sérového NO u pacientů s RAS byly vyšší než hodnoty zjištěné u zdravých kontrol. Avšak neprokázali žádný rozdíl mezi pacienty s inaktivní BD a mezi RAS pacienty. Z toho vyplývá, že inaktivní BD nemůže být u pacienta s projevy RAS diagnostikována na základě hladiny plasmatického oxidu dusnatého.

Karinaoğlu a kol. (2005) naměřili sníženou aktivitu plazmatické SOD a CAT a zvýšenou aktivitu plazmatického GSHPx u pacientů s akutními projevy RAS ve srovnání s kontrolami. Naopak ve slinách pacientů RAS byla zjištěna zvýšená aktivita SOD a CAT a snížená GSHPx aktivita. Nebyl prokázán žádný rozdíl v koncentraci kyseliny močové ve slinách mezi oběma skupinami. Autoři se domnívají, že organismus může přesouvat svůj AOP do míst, kde je zvýšená potřeba antioxidačních mechanismů. V tomto případě snížení aktivity plazmatických antioxidačních enzymů CAT a SOD a nárůst jejich aktivity ve slinách může být způsoben právě tímto přesunem. Dále se domnívají, že pacienti s RAS mohou mít sníženou sekreci GSHPx do slin a tato snížená sekrece se následně projeví naměřením nižší aktivity GSHPx ve slinách.

Jelikož reaktivní kyslíkové radikály poškozují buněčné membrány tím, že reagují s nenasycenými mastnými kyselinami, a oxidační stres potlačuje schopnost imunitního systému chránit a opravovat poškozené buňky, může být charakter antioxidačních mechanismů řazen mezi potenciální činitele, které způsobují vnímavost pacientů k RAS (Sarař a kol., 2005).

Sarař a kol. (2005) se tedy zaměřili na obsah antioxidačních vitamínů A, E a C ve slinách i v séru pacientů s RAS, dále se pokusili stanovit úroveň lipidové peroxidace (prostřednictvím koncentrace malondialdehydu). Výsledkem jejich měření bylo zjištění, že koncentrace vitamínu A, E a C je jak ve slinách RAS pacientů, tak v jejich séru nižší než u zdravých kontrol. Koncentrace malondialdehydu ve

slinách byla dle teoretických úsudků u RAS pacientů vyšší. Navíc autoři odhalili silnou korelaci ($r \geq 0,90$, $p < 0,0001$) mezi koncentrací vit. A, E, C a malondialdehydu ve slinách a v krevním séru. Což odporuje výše uvedené teorii o přesouvání antioxidantního potenciálu, tedy alespoň jeho neenzymatické složky.

5.7.5 Galvanické napětí a galvanický proud

Procházková a kol. (2001) naměřili u 60 % pacientů s recidivujícími aftami patologické hodnoty galvanických proudů a u 80 % pacientů s RAS patologické hodnoty galvanického napětí. Domnívají se, že tyto veličiny mohou přispívat k rozvoji recidivujících aft. Bohužel toto zjištění nekoreluje příliš dobře s epidemiologickými údaji. RAS se vyskytuje častěji u jedinců mladších (Rivera-Hidalgo a kol., 2004), u nichž lze předpokládat, že mají méně výplní i protetických prací, které bývají hlavním zdrojem galvanických proudů v dutině ústní.

6. Stručný přehled možností léčby recidivujících aft

Neexistuje žádná specifická terapie recidivujících aft. Nejlepších výsledků může být dosaženo při současném potlačení lokální imunitní odpovědi, zabránění sekundární infekci a zmírnění diskomfortu pociťovaného pacientem (Jurge a kol., 2006). V terapii zatím převládá léčba symptomatická, mírnící subjektivní potíže postiženého jedince při již vzniklém slizničním onemocnění (Slezák a kol., 2000).

S menšími i většími úspěchy lze použít:

Místní terapii:

- Lokální anestetika – mírní bolest, která je při RAS velice intenzivní a obtěžující
- Antiseptika – po dekontaminaci se slizniční eroze lépe hojí
- Antibiotika – potlačují kontaminující bakteriální mikroflóru
- Nesteroidní antiflogistika
- Kortikosteroidy
- Biadheziva a mukoprotektiva
- Prostředky nespecificky podporující hojení a epitelizaci
- Nestandardní lokální léčiva – cyklosporin A (imunosupresivum: inhibuje syntézu IL-2 stimulovanými T lymfocyty), prostaglandin E₂, rekombinantní interferon α

Celkovou terapii:

- Vitaminy skupiny B-komplexu (B₁, B₂, B₆, B₁₂, kyselina listová, vitamin PP, kyselina panthotenová)
- Lyzin – uplatňuje se při tvorbě hlavních proteinů pojivové tkáně, kolagenu a elastinu
- Preparáty s obsahem železa

- Imunostimulátory bakteriálního původu (bakteriální lyzáty obsahující nevirulentní antigenně účinné součásti bakteriálních patogenů) – jejich význam je zpochybňován
- Pentoxylin – metylxantinový derivát, zlepšuje krevní průtok na periférii, snižuje produkci některých cytokinů, zejména TNF- α
- Azelastin – antihistaminikum, snižuje produkci cytokinů, zejména TNF- α
- Sulfony – mají antibakteriální a antiflogistický účinek
- Kolchicin – inhibuje migraci polymorfonukleárů do místa zánětu a fagocytózu, má však četné nežádoucí účinky, včetně útlumu krvetvorby
- Talidomid – omezuje produkci TNF- α , používá se zřídka vzhledem k vážným nežádoucím účinkům, navíc se jedná o silný teratogen
- Levamizol – mechanismus účinku není zcela objasněn, uvažuje se o normalizaci sníženého poměru CD4+/CD8+ T lymfocytů
- Kortikosteroidy – využívají se pro svůj protizánětlivý a imunosupresivní účinek
- Azathiopropin – inhibuje proliferaci imunokompetentních buněk
- Ostatní imunomodulátory – transfer-faktor, thymové hormony

Fyzikální metody: chirurgické vynětí, laserová ablace, ultrazvuk

Další léčebná a profylaktická opatření: zamezení lokální traumatizace ústní sliznice, úprava stravy, eliminace známých alergenů, omezení vzniku stresových situací

Zpracováno podle Slezáka a kol.(2000) a Jurge a kol. (2006).

7. Diskuse

Studium recidivujících aft činí nesnadným řada skutečností:

- 1) Neexistuje všeobecný konsensus, zda opakující se patologické projevy na sliznici dutiny ústní s charakteristickým vzhledem afty, které jsou podmíněny jiným systematickým onemocněním, např. AIDS, mohou být pojmenovány souslovím recidivující aftózní stomatitida, či nikoli. Většina prací ovšem pracuje pouze s těmi pacienty, kteří mají tzv. idiopatické afty (tzn. bez zjevné další příčiny). Pokud afty vznikají pravidelně po požití některých potravin a léků, nejedná se o RAS, ale o alergii (popř. coeliakii v případě lepku).
- 2) Recidivující aftózní stomatitida nemůže být diagnostikována žádnými laboratorními postupy (Slezák a kol., 2000; Jurge a kol., 2006). Lékař má tedy k dispozici pouze svoje znalosti, svoje smysly a výpověď pacienta.
- 3) Studium probíhá u lidí. In vivo studie jsou omezeny pouze na tkáňové kultury, většina pokusů však probíhá in vitro. Obvykle není snadné získat dostatečně velký soubor pacientů s idiopatickými aftami. Z praktických důvodů nelze u testovaných osob nastavit stejné parametry prostředí. Celý pokus závisí na ochotě pacientů spolupracovat a podávat o sobě pravdivé informace.

Jediné, co jednoznačně vyplývá z literárního přehledu je skutečnost, že při studiu recidivujících aft, existuje jen velmi málo informací, o které lze další výzkum pevně opřít. Pokusím se je shrnout:

- RAS se vyskytuje ve všech věkových kategoriích, častěji u adolescentních a mladších dospělých.
- Recidivující afty postihují každého pátého.
- Muži a ženy jsou ovlivněni prakticky stejně.
- Onemocnění je silně geneticky podmíněno.
- Onemocnění není infekční.
- Kuřáci mají afty méně často.
- Afta je charakteristická destrukcí povrchového epitelu, kterému předchází tvorba zánětlivého infiltrátu. Objevuje se méně často v místech, kde je sliznice přirozeně více zrohovatělá.
- Léze je silně bolestivá.

Hypotézy, které se zdají být pravdivé:

- Afta vzniká v důsledku působení řady faktorů. Zcela zásadní je geneticky podmíněná vnímavost pacienta.
- Afta vzniká v důsledku disbalance v poměru cytokinů, jejímž výsledkem je nevyvážená imunitní odpověď proti dosud neznámému antigenu. Tento nevyvážený způsob imunitní odpovědi bude pravděpodobně geneticky podmíněn.

- Ataku může iniciovat lokální trauma, stres, imunosuprese, deficiencie určitého mikronutrientu a fyzikální poměry v dutině ústní.

Většina autorů, kteří se studují imunitní mechanismy u pacientů s RAS, se domnívá, že recidivující afty jsou autoimunitní onemocnění (Hasan a kol., 2002; Lewkowicz a kol., 2005; Boras a kol., 2006). Tato myšlenka je velice zajímavá a ukazuje, jakým směrem by se mohl další výzkum ubírat. Jako potenciální autoantigeny byly navrženy proteiny tepelného šoku (HSP), které jsou produkovány např. epitelovými buňkami během působení stresu. Stresem v této situaci můžeme chápat např. lokální trauma, fyzikální podmínky v dutině ústní a potenciálně patogenní mikroorganismy, jež jsou součástí ústní mikroflóry. Epiteliální HSP jsou vysoce homologní s bakteriálními HSP. Imunitní systém tak může za určitých okolností (např. převaha prozánětlivých cytokinů a nedostatečné regulační mechanismy) bouřlivě reagovat s bakteriemi a jejich HSP a při tom stimulovat autoreaktivní T a B lymfocyty. Důsledkem této autoimunitní reakce je nekróza části sliznice dutiny ústní a vznik afty. V patogenezi RAS je samozřejmě zapojena řada dalších mechanismů. Imunitní systém se velice složitý a komplexní systém. Co přesně se odehrává v ústní sliznici postižené aftami, není známo.

Autoimunitní teorie vzniku RAS, která předpokládá, že hlavním autoantigenem jsou HSP, by mohla elegantně vysvětlit např.:

- Proč jsou u různých jedinců ataky RAS iniciovány různými podněty – Autoimunitní reakce může být navozena nejrůznějšími faktory.
- Existenci tří forem RAS – Autoimunitní reakce je lokálního charakteru. Major forma je způsobena autoimunitní reakcí většího rozsahu, herpetiformní typ by mohl vzniknout iniciací autoimunitní cytotoxické odpovědi na různých místech ústní sliznice.
- Větší prevalenci u mladých jedinců – Imunitní systém mladých jedinců reaguje na řadu podnětů bouřlivěji.
- Zmírnění závažnosti symptomů RAS po eradikaci *Helicobacter pylori* – Po eradikaci klesne množství antigenu (HSP), imunitní systém je méně stimulován.
- Proč je vznik afty často iniciován lokálním traumatem a proč se afta méně často vyskytuje na více keratinizovaných částech ústní sliznice – Pravděpodobnost autoimunitní reakce je vyšší, pokud se mikroorganismy ústní mikroflóry dostanou do kontraktu s antigen prezentujícími buňkami v bazální vrstvě epitelu či v podslizničním vazivu. Zrohovatělý epitel je nepochybně mechanicky odolnější a lépe brání průniku bakterií do hlubších struktur sliznice.

Pokud bychom připustili, že recidivující afty vznikají v důsledku křížové reakce mezi bakteriálními a autologními HSP, musí nás zákonitě napadnout řada otázek, např.:

Proč ústní fyziologická mikroflóra způsobuje afty jen u některých jedinců, ale u většiny nikoli? Na tomto místě se hovoří o genetických predispozicích, ale není zatím známo, jaké geny by mohly způsobovat vyšší vnímavost k RAS u některých jedinců.

- Proč je patologický proces, jehož důsledkem je vznik afty, omezen pouze na ústní sliznici? Vždyť i řada dalších povrchů lidského těla je kolonizována fyziologickou mikroflórou – kromě dutiny ústní také např. střeva a kůže. Většina jedinců s recidivujícími aftami však nemá žádné další obtíže. A nejen přirozená mikroflóra je zdrojem HSP. Proteiny tepelného šoku jsou uvolňovány i během různých bakteriálních infekcí, pak by i v těchto případech hrozilo použití „zbraní“ imunitního systému proti vlastní tkáni.

V žádné literatuře jsem nenašla, že by si nikdo podobné otázky položil, natož že by na ně uspokojivě odpověděl. Není divu. Vždyť shoda nepanuje ani v dílčích otázkách např., zda u pacientů s RAS skutečně převažují prozánětlivé cytokiny. Právě zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů je autory (Lewkowicz a kol., 2005) považována za nezbytný předpoklad pro vznik autoreaktivních T a B lymfocytů.

Na základě získaných poznatků není možné navrhnout koncept, který by uspokojivě vysvětlil patogenezi recidivujících aft. Vědci ve snaze objasnit etiologii RAS zaměřili svůj výzkum nejrůznějšími směry a testovali celou řadu hypotéz. Zkoumali faktory genetické, imunologické, nutriční, souvislost se systémovými chorobami i řadu dalších faktorů. Žádný směr výzkumu ovšem nevede k jednoznačným, natož přesvědčivým výsledkům. Rýsuje se velice nekonkrétní představa, že RAS vzniká v důsledku patologické odpovědi imunitního systému. Tato patologická odpověď je pravděpodobně geneticky podmíněna.

Afty (dle některých autorů aftám podobné vředy) se vyskytují i u řady systémových chorob, např. Behçetovy choroby, coeliakie a AIDS. Může být mezi RAS a orálními symptomy těchto chorob nalezeno nějaké pojítko, které vědce navede k vyřešení tohoto problému?

Ve 21. století tak stále zůstává bez odpovědi základní otázka: Co způsobuje recidivující afty? Mají afty jednotnou etiologii nebo jsou afty jen společným symptomem celé řady nejrůznějších onemocnění?

8. Závěr

V předložené práci jsem se pokusila shrnout poznatky týkající se recidivujících aft (RAS). Zvláštní pozornost jsem věnovala imunitním mechanismům uplatňujícím se v patogenezi RAS. K vypracování bakalářské práce jsem použila zejména články zahraničních, ale i některé práce českých autorů.

Tato bakalářská práce a znalosti získané během jejího zpracovávání by měly být teoretickým základem pro moji budoucí diplomovou práci. Experimentálním obsahem mé diplomové práce by pak měla být data získaná studiem souboru pacientů s recidivujícími aftami a zdravých kontrol ve Výzkumném ústavu stomatologickém.

V diplomové práci bych se ráda pokusila upřesnit úlohu Th1 a Th2 cytokinů u pacientů s RAS *in vitro*. Dále bych se pokusila odpovědět na otázku, zda u pacientů s RAS existuje vyšší proliferační odpověď po stimulaci gliadinem, *Helicobacter pylori* a streptokoky, které tvoří až 80 % přirozené ústní mikroflóry. U pacientů s RAS bude provedeno vyšetření sérových imunoglobulinů a vyšetření imunoglobulinů ve slinách. Dále budou u pacientů vyšetřeny markery coeliakie, které by měly podpořit nebo vyvrátit zvýšenou prevalenci coeliakie mezi pacienty s recidivujícími aftami. U pacientů bude též sledována reakce na dentální materiály.

Jelikož si výsledky získané studiem pacientů s RAS často odporují a jelikož jsou studie recidivujících aft ve střední Evropě velice ojedinělé, bude jistě zajímavé porovnat naše budoucí výsledky s ostatními publikovanými údaji.

Recidivující afty si vzhledem ke své neobjasněné etiologii, častému výskytu v populaci a schopnosti snižovat kvalitu života pacientů zcela jistě zaslouží další výzkum.

9. Seznam použité literatury

- Annibale B, Capurso G, Delle Fave G (2002). Consequences of *Helicobacter pylori* infection on the absorption of micronutrients. *Dig Liver Dis* **34**: S72 – S77.
- Atkin PA, Xu X, Thornhill MH (2002). Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis* **8**: 173 – 176.
- Akintoye SO, Greenberg MS (2005). Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin N Am* **49**: 31 – 47.
- Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A, Fotiades S, Aggouridaki X, Farmakis K, Papanayotou P (2005). Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* **11**: 22 – 26.
- Andrews VH, Hall HR (1990). The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med* **52**: 526 – 535.
- Aydemir S, Tekin NS, Aktunc E, Numanoglu G, Ustundag Y (2004). Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol* **15**: 192 – 195.
- Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW (1998). Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers: comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* **16**: 75 – 79.
- Bagg J, Williams BD, Amos N, Dagalis P, Walker DM (1987). Absence of circulating IgG immune complexes in minor recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* **16**: 53 – 56.
- Baidas S, Chen TJ, Kolev V, Wong LJ, Imholte J, Qin N, Meck J (2004). Constitutional trisomy 8 mosaicism due to meiosis II non-disjunction in phenotypically normal woman with hematologic abnormalities. *Am J Med Genet* **124A**: 383 – 387.
- Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH (2002 a). Recurrent aphthous stomatitis and gene polymorphisms for the inflammatory markers TNF-alpha, TNF-beta and the vitamin D receptor: no association detected. *Oral Dis* **8**: 303 – 307.
- Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH (2002 b). IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun* **3**: 302 – 305.
- Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH (2003). Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* **9**: 287 – 291.
- Boras VV, Lukac J, Brailo V, Picek P, Kordic D, Zilic IA (2006). Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* **35**: 241 – 243.
- Borra RC, Andrade PM, Silva ID, Weckx LL, Smirnova AS, Franco M (2004). The Th1/Th2 immune-type response of recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. *J Oral Pathol Med* **33**: 140 – 146.

- Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM (2000). Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers. *Ann Dermatol Venereol* **127**: 155 – 158.
- Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, Rivera H (2006). Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in Venezuelan population. *Med Oral Patol Cir Bucal* **11**: E1 – E35.
- Brice SL, Cook D, Leahy M, Huff JC, Weston WL (2000). Examination of the oral mucosa and peripheral blood cells of patients with recurrent aphthous ulceration for human herpesvirus DNA. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **89**:193 – 198.
- Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL (1998). 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* **134**: 827 – 831.
- Ceballos-Salobrena A, Aguirre-Urizar JM, Bagan-Sebastian JV (1996). Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med* **25**: 523 – 526.
- Çimen MY, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, Ikizoglu G, Atik U (2003). Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol* **28**: 647 – 650.
- Donatsky O, Dabelsteen E (1977). Deposits of immunoglobulin G and complement C3 in recurrent aphthous ulcerations. *Dent Res* **85**: 419 – 425.
- Escudier M, Bagan J, Scully C (2006). Number VII Behçet's disease (Adamantiades syndrome). *Oral Dis* **12**: 78 – 84.
- Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J (2003). Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med* **32**: 571 – 575.
- Ferguson R, Basu MK, Asquith P, Cooke WT (1976). Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. *Br Med J* **1**: 11 – 13.
- Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RL, Lee FD (1980). Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* **21**: 223–226.
- Freysdottir J, Lau S, Fortune F (1999). Gammadelta T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* **118**: 451 – 457.
- Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC (2004). Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med* **33**: 129 – 132.
- Gileva OS, Sazhina MV, Gileva ES, Efimov AV, Scully C (2004). Spectrum of oral manifestations of HIV/AIDS in the Perm region (Russia) and identification of self-induced ulceronecrotic lingual lesions. *Med Oral* **9**: 212 – 215.

- Gunduz K, Ozturk G, Sozmen EY (2004). Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrite and nitrate levels in patients with Behcet disease and recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol* **29**: 176 – 179.
- Halliwell B (1994). Free radical antioxidants in human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* **344**: 721 – 724.
- Hasan A, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Lehner T (2002). Defining a T cell epitope within HSP 65 in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol* **128**: 318 – 325.
- Hayrinen-Immonen R, Nordstrom D, Malstrom M, Hietanen J, Konttinen YT (1991). Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers. *Scand J Dent Res* **99**: 510 – 518
- In Sun A, Chang Y, Chia J, Chiang C (2004). Serum interleukin-8 is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* **33**: 133 – 139.
- Healy CM, Thornhill MH (1999). Induction of adhesion molecule expression on blood vessels and keratinocytes in recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol Med* **28**: 5 – 11.
- Healy CM, Paterson M, Joyston-Bechal S, Williams DM, Thornhill MH (1999). The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. *Oral Dis* **5**: 39 – 43.
- Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galloway AR, Main AN, Russell RI (1993). Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **75**: 595 – 598.
- Iamaroon A, Chaimano S, Linpisarn S, Pongsiriwet S, Phornphutkul K (2003). Detection of *Helicobacter pylori* in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. *J Oral Sci* **45**: 107 – 110.
- Jindal S, Dudani AK, Singh B, Harley CB, Gupta RS (1989). Primary structure of a human mitochondrial protein homologous to the bacterial and plant chaperonins and to the 65 kDa mycobacterial antigen. *J Immunol* **4**: 71 – 83.
- Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR (2006). Musocal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* **12**: 1 – 21.
- Karinaoglu Y, Batcioglu K, Erdem T, Esrefoglu M, Genc M (2005). The levels of plasma salivary antioxidants in the patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* **34**: 7 – 12.
- Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D (2006). Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* **27**: 229 – 232.
- Krejsek J, Kopecký O (2004). *Klinická imunologie*. Pardubice, Nucleus HK.
- Lehner T (1977). Oral ulceration and Behçet's syndrome. *Gut* **18**: 491 – 511.

- Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Banasik M, Glowacka E, Cedzynski M, Swierzko A, Lauk-Puchala B, Tchorzewski H, (2003). Innate immune system is implicated in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* **32**: 475 – 481.
- Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H (2005). Predominance of Type 1 cytokine and decreased number of CD4⁺CD25^{high} T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunology letters* **99**: 57 – 62.
- MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS (1991). Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **71**: 678 – 683.
- Mansour-Ghanaei F, Asmar M, Bagherzadeh AH, Ekbataninezhad S (2005). Helicobacter pylori infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Sci Monit* **11**: 576 – 579.
- McCartan BE, Sullivan A (1992). The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol* **80**: 455 – 458.
- McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM (1996). Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* **25**: 357 – 359.
- Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II (1977). Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **43**: 886 – 891.
- Miziara ID, Araujo Filho BC, Weber R (2005). AIDS and Recurrent Aphthous Stomatitis. *Rev Bras Otorrinolaringol* **71**: 517 – 520.
- Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick A (2002). Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic Biol Med* **32**: 268 – 277.
- Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Konttinen YT (1997). Factor XIIIa-positive dendrocytes are increased in number and size in recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Oral Pathol Med* **27**: 124 – 129.
- Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Konttinen YT (1998). Quantitative assessment of mast cells in recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Oral Pathol Med* **27**: 124 – 129.
- Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Patinen P, Malmstrom M, Savilahti E, Konttinen YT (2000). Increased density of lymphocytes bearing gamma/delta T-cell receptor in recurrent aphthous ulceration. *Int J Oral Maxillofac Surg* **29**: 375 – 380.
- Nemazee D (2000). Receptor selection in B and T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* **18**: 19 – 31.
- Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P (1997). Plasma malondialdehyde as a biomarker for oxidative stress: reference intervals and effects of life-style factors. *Clin Chem* **43**: 1209 – 1214.

- Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A (1991). Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *Oral Pathol Med* **20**: 473 – 475.
- Otan F, Açıgöz G, Sakallioğlu U, Özkan B (2004). Recurrent aphthous ulcers in Fanconi's anemia: case report. *Int J Paediatr Dent* **14**: 214 – 217.
- Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Lombardo G, Di Gregoli A, Mansueto P, Rini GB, Corrocher G, Corrocher R (2002). Results of double-blind placebo-controlled challenge with nickel salts in patients affected by recurrent aphthous stomatitis. *Int Arch Allergy Immunol* **131**: 296 – 300.
- Pedersen A (1989). Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* **18**: 119 – 122.
- Piskin S, Sayan C, Durukan N (2002). Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Venereol* **16**: 66 – 67.
- Porter SR, Scully C, Bowden J (1992). Immunoglobulin G subclasses in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* **21**: 26 – 27.
- Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis (1998). *Crit Rev Oral Biol Med* **9**: 306 – 321.
- Procházková J, Bártová J, Dušková J, Krejsa O (2001). Imunomodulační účinek bakteriálních proteinů u pacientů s onemocněním dutiny ústní. *Závěrečná zpráva o řešení grantu Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR 5015-3*.
- Richter J, Grimmová M, Stiborová I, Král V, Jílek D (2003). Průkaz *Helicobacter pylori* ve slinách nemocných s recidivující aftózní stomatitidou. *Cas Lek Cesk* **142**: 665 – 669.
- Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM (2004). The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis* **10**: 335 – 345.
- Robinson NA, Porter SR (2004). Low frequency of anti-endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis. *Ann Acad Med Singapore* **33**: 43S – 47S.
- Rose JD, Smith DM, Allan FG, Sircus W (1978). Recurrent aphthous ulceration and jejunal biopsy. *Br Med J* **1**: 11 – 45.
- Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A (2005). Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med* **206**: 305 – 312.
- Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ (1986). Expression of class I and II major histocompatibility complex antigens on epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* **15**: 191 – 195.
- Savage NW, Seymour GJ (1994). Specific lymphocytotoxic destruction of autologous epithelial cell targets in recurrent aphthous stomatitis. *Aust Dent J* **39**: 98 – 104.

- Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR (2002). Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: A report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **94**: 474 – 478.
- Ship II (1972). Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **33**: 400 – 406. In Akintoye SO, Greenberg MS (2005). Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin N Am* **49**: 31 – 47.
- Ship JA (1996). Recurrent aphthous stomatitis. An Update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **81**: 141 – 147.
- Shulman JD (2004). An exploration of point, annual and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youth. *J Oral Pathol Med* **33**: 558 – 566.
- Silverstein AM, Rose NR (2000). There is only one immune system! The review from immunopathology. *Semin Immunol* **12**: 173 – 178.
- Sistig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V, Kleinheinz J, Piffko J (2001). Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* **30**: 275 – 280.
- Sistig S, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Kusic Z (2002). Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis* **8**: 282 – 286.
- Slezák R, Kopecký O, Krejsek J (2000). *Recidivující afty*. Praha, Galén.
- Soto-Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A (2004). Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* **9**: 1 – 7.
- Sun A, Chu CT, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Chiang CP (2000). Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* **24**: 116 – 122.
- Sun A, Chia JS, Chiang CP (2002). 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 ulceration. *J Formos Med Assoc.* **101**: 560 – 566.
- Sun A, Chang Y, Chia J, Chiang C (2004). Serum interleukin-8 is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* **33**: 133 – 139.
- Taylor LJ, Bagg J, Walker DM (1992). Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* **21**: 21 – 25.
- Thole JE, Hindersson P, de Bruyn J, Cremers F, van der Zee J, de Cock H, Tommassen J, van Eden W, van Embden JD (1988). Antigenic relatedness of a strongly immunogenic 65 kDA mycobacterial protein antigen with a similarly sized ubiquitous bacterial common antigen. *Microb Pathog* **4**: 71 – 83.

- Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S (2000). Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* **39**: 358 – 360.
- Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarantello M, Cipriani R (2003). Recurrent aphthous stomatitis and atopy. *Acta Derm Venereol* **83**: 469 – 470.
- Veloso FT, Saleiro JV 1987. Small-bowel changes in recurrent ulceration of the mouth. *Hepatogastroenterology* **34**: 36 – 37.
- Vicente M, Soria A, Mosquera A, Perez J, Lamas A, Castellano T, Ramos A (1996). Immunoglobulin G subclass measurements in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* **25**: 538 –540.
- Victoria JM, Kalapothakis E, Silva J deF, Gomez RS (2003). Helicobacter pylori in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* **32**: 219 – 223.
- Victoria JM, Correia-Silva Jde F, Pimenta FJ, Kalapothakis E, Gomez RS (2005). Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* **34**: 494 – 497.
- Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D (2004). The significance of serum nitric oxide levels in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* **31**: 983 – 988.
- Young IS, Woodside JV (2001). Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* **54**: 176 – 186.
- Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP (1982). Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **54**: 388 – 395.
- Zain RB (2000). Oral recurrent aphthous/stomatitis; Prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *J Oral Science* **42**: 15 – 19.

Elektronické zdroje: <http://www.whocollab.od.mah.se/expl/rasprev.html>