

Stres u nastanku oralnih rekurentnih aftoznih ulceracija

The Effect of Stress on the Occurrence of Oral Recurrent Aphthous Ulceration

Ana Cekić-Arambašin,
Goran Maler,
Berislav Topić,
Marinka Mravak-Stipetić

Zavod za oralnu patologiju
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
Gundulićeva 5
10000 Zagreb

Sažetak

Obavljena su usporedna klinička ispitivanja na 45 pacijenata obaju spolova s oralnim rekurentnim aftoznim ulceracijama (RAU). Praćeni su sljedeći klinički parametri: veličina aftoznih lezija, broj aftoznih lezija, intenzitet upale i učestalost recidiva u istih osoba s RAU prije i za vrijeme Domovinskog rata u Hrvatskoj. Stres u podlozi RAU željeli smo dokazati u ratnim uvjetima.

Znatne razlike dobivene su u nazočnosti broja aftoznih eflorescencija prije rata, prosječno $3,09 \pm 3,11$ i za vrijeme rata $4,23 \pm 3,16$, intenziteta upale koji je prije rata bio $2,36 \pm 0,72$, a za vrijeme rata $2,68 \pm 0,56$. Veličina afta kod ispitanika je za vrijeme rata pokazala povećanje prosječno $5,32 \pm 4,60$, u odnosu prema veličini RAU prije rata koja je bila $4,93 \pm 4,62$.

Recidivi afta kod ispitanika bili su prije rata prosječno $59,98 \pm 72,54$ dana, a za vrijeme rata znatno češći $17,20 \pm 14,09$ dana.

Za vrijeme rata prevladavale su male aftozne ulceracije MiAU u 69% ispitanika. Velike i herpetiformne afte su se u naših ispitanika za vrijeme rata javljale rjeđe.

Ratni su uvjeti kao stresna stanja utjecali na povećanu učestalost i intenzitet pojave afta ispitivane skupine.

Gljučne riječi: rekurentne aftozne ulceracije, stres u ratu

Acta Stomatol Croat
1997; 35—41

IZVORNI ZNANSTVENI
RAD
Primljeno 24. siječnja 1997.
Received: January 24, 1997

Uvod

Oralne rekurentne aftozne ulceracije (RAU) česta su bolest koja se javlja u 20% populacije civiliziranih zemalja (1). Mnogobrojni etiološki čimbenici svrstani su u predisponirajuće, među kojima se ističe stres kao sastavni dio modernog načina života (2,3). Predisponirajući čimbenici upućuju na potrebu individualnog pristupa etiologiji bolesti, prem-

da su patogenetski mehanizmi u svakog pacijenta isti i rezultiraju pojavom oralnih ulceracija (4,5,6).

Mnoga su istraživanja provedena u svrhu razjašnjavanja etioloških čimbenika, a tek je otkrićem patogenih mehanizama bolest svrstana u mukokutane autoimune bolesti. Patogenetski se radi o lokalnoj autoimunoj reakciji na oralne epitelne stanice, promijenjene djelovanjem oralnih streptokoka (7,8). Ja-

sno je da su oralni streptokoki sastavni dio oralne flore i da moraju postojati drugi razlozi koji omogućuju prodor streptokoka u oralne epitelne stanice. Tako se psihički stres može uzeti kao uzrok te bolesti jer izaziva vazokonstrikciju u oralnoj sluznici, što smanjuje tkivnu rezistenciju i mogući prodor streptokoka u oralne epitelne stanice (2,3). Istraživanja interakcije središnjeg živčanog sustava i imunološkog sustava, objašnjavaju mehanizme povezanosti nastanka raznih bolesti pri izloženosti stresu. Ustanovljeno je da se pod utjecajem stresa na živčanim završecima stvaraju neurotransmiteri i neuropeptidi, na endokrinim žlijezdama hormoni i od stanica imunološkog sustava citokini i peptidni hormoni. Spomenute supstancije koje su posljedica emocionalnog stresa, utječu na stanje imune aktivnosti, što dovodi do alteracije lokalnog ili sustavnog imunološkog odgovora (9,10). Citokini moduliraju aktivnost imunološkog sustava, važni su u aktivnosti sluznica, pa tako i oralne sluznice i mogu biti zanimljivi za imunu reakciju na streptokoke. Pokazalo se da citokini stimuliraju imune stanice u kombinaciji s drugim poticajima, primjerice nazočnost bakterijskih antigena (11). Simpatička i noradrenergička živčana vlakna autonomnog živčanog sustava inerviraju tkiva imunološkog sustava. Emocionalni stres rezultira oslobađanjem noradrenalina sa živčanih završetaka i hormonalnu sekreciju noradrenalina i adrenalina iz stanica suprarenalne medule. Kroz interakciju s adrenergičkim receptorima noradrenalin i adrenalin su medijatori kardiovaskularnih i metaboličkih efekata. Adrenergička stimulacija izaziva diferencijaciju i maturaciju T stanica, razvoj citotoksičnih T stanica i produkciju antitijela od B stanica (12).

Ovisno o stresnoj situaciji, recidivi afta mogu se javiti češće ili rjeđe s razlikama u njihovu intenzitetu. Uslijed jakog stresa javljaju se multiple oralne lezije, pa se govori o aftoznom stomatitisu. Javljaju se različiti oblici te bolesti (13). Novije klasifikacije dijele RAU u 3 skupine: male aftozne ulceracije (MiRAU) koje se javljaju u više od 80% slučajeva, velike aftozne ulceracije (MaRAU) koje se javljaju u 10% slučajeva i herpetiformne aftozne ulceracije (HRAU) koje se također javljaju u 10% slučajeva (2,14,15).

Velike i herpetiformne afte nastaju kada su jače izraženi predisponirajući čimbenici odgovorni za promjenu reaktivnosti organizma (16).

Izvještaj Dekarisa i sur. (17) pokazuje smanjen imunitet osoba koje su bile u ratnim uvjetima tijekom Domovinskog rata. Imunodeficientna stanja pogoduju razvoju afta. Hipotalamus-pituitarna-adrenalinska (HPA) osovina ima ključnu ulogu u odgovoru na stres i služi kao prototip za koordinaciju neuralne informacije u fiziološkom odgovoru (9), koji može izazvati patološku promjenu tkiva. Početkom Domovinskog rata u Hrvatskoj povećava se broj pacijenata s oralnim aftoznim ulceracijama, pa se činilo da je učestalost te bolesti veća od očekivanih 20%, našeg stanovništva.

Ovim istraživanjem željeli smo ustanoviti da li je rat u Hrvatskoj, kao mogući stresni mehanizam, objektivno utjecao na pojavu, vrstu, intenzitet i učestalost recidiva RAU.

Materijal i metoda rada

Uzorak za ovo istraživanje bili su pacijenti s recidivima RAU, koji su liječeni na Kliničkom zavodu za bolesti usta KBC u Zagrebu. U istraživanje su uključeni svi pacijenti oboljeli od RAU, koji su nam se javili u razdoblju od godine 01.09.91. do 01.09.92., a prije toga su zbog iste bolesti bili naši pacijenti. Bili su to hrvatski branitelji, a i stanovništvo koje je zbog učestalih uzbuna boravilo u skloništima.

Ukupno je 45 pacijenata, od njih 24 žene u dobi od 10 do 75 godina i 21 muškarac u dobi od 8 do 64 godine.

Obavljena su klinička oralna testiranja koja su obuhvaćala sljedeće parametre: učestalost recidiva, tip aftozne bolesti, broj aftoznih lezija, veličinu afti i intenzitet upale (18).

Učestalost recidiva praćena je kroz vremenske razmake pojava na sljedeći način:

- stalne afte, jedne prolaze druge nastaju
- recidiv nastaje u vremenu manjem od 1 tjedna, pojava afta mjeri se u danima
- recidiv nastaje u vremenu većem od 1 tjedna
- recidiv nastaje u vremenu većem od 4 tjedna, pojava afta mjeri se u mjesecima.

Tip aftozne bolesti je klasificiran po Lehneru kao:

Aphthae minores - male aftozne ulceracije (MiRAU)

Aphthae majores - velike aftozne ulceracije (MA-RAU)

Aphthae herpetiformes - herpetiformna aftozne ulceracije (HRAU).

Broj aftoznih lezija kao parametar intenziteta bolesti izražen je ukupnim brojem eflorescencija.

Veličina afti je izražena promjerom u mm prema najvećoj nazočnoj leziji.

Intenzitet upale izražen je ljestvicom od 0 do 3

0 - nema upale

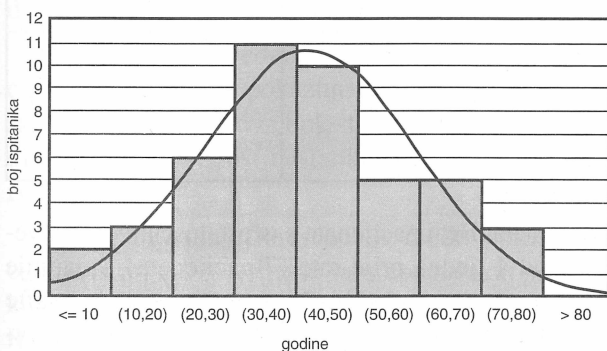
1 - upalni halo se jedva opaža

2 - vidljiva upala

3 - žarko upaljen rub afta.

Rezultati

Grafikon 1. prikazuje podjelu oboljelih od RAU prema dobnim skupinama. Dobna distribucija RAU slijedi zakonitost Gausove krivulje, uz očekivani najveći broj oboljelih u dobi od 30 do 50 godina, u kojoj je 48% naših ispitanika. U dobi od 10 do 20 godina imamo 6% ispitanika, a u dobi između 20 i 30 godina 13%. Ukupno do 30 godina je 19% ispitanika. U kasnijoj dobi, iznad 50 godina, javlja se učestalost od 13% ispitivanih osoba. U dobi ispod 10 godina i iznad 70 godina bilo je 2% ispitanika. U ostalim dobnim skupinama također je očekivana manja pojavnost afta.

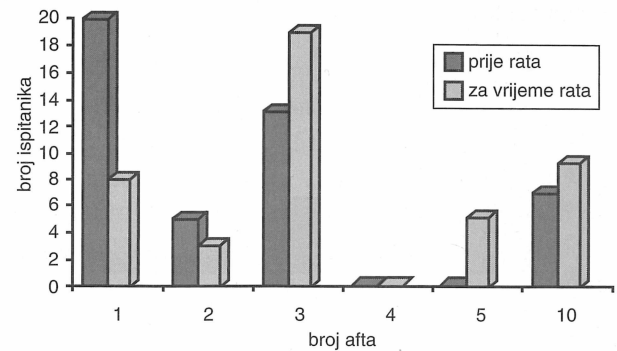


Grafikon 1. Broj ispitanika prema dobnim razredima

Graph 1. Number of subjects according to age

Grafikon 2. pokazuje broj afta u pojedinog ispitanika prije početka rata i za vrijeme rata. Iz grafikona je vidljivo da je najviše pacijenata prije rata imalo jednu aftu, a za vrijeme rata najveći broj pa-

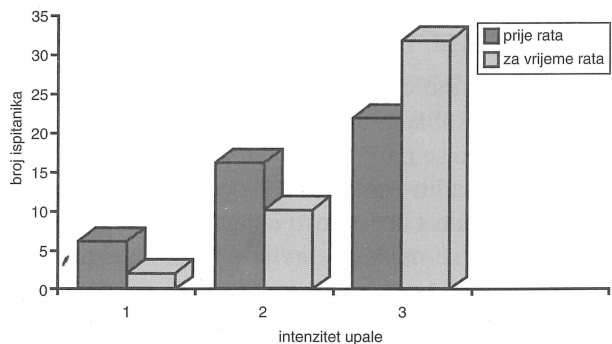
cijenata ima 3 afte u oralnoj šupljini. Prije rata imali smo samo jednog pacijenta sa 5 afta, a za vrijeme rata imamo 6 pacijenata s tim brojem afta u ustima. Srednja vrijednost broja afta prije rata bila je $3,09 \pm 3,11$, a za vrijeme rata $4,23 \pm 3,16$, što pokazuje rast broja afta za vrijeme rata. Dobili smo statistički značajnu razliku kod ispitanika u broju afta prije i za vrijeme rata ($T=3,53$, $p<0,001$).



Grafikon 2. Broj afta kod ispitanika prije i za vrijeme rata

Graph 2. Number of aphthae in subjects before and during the war

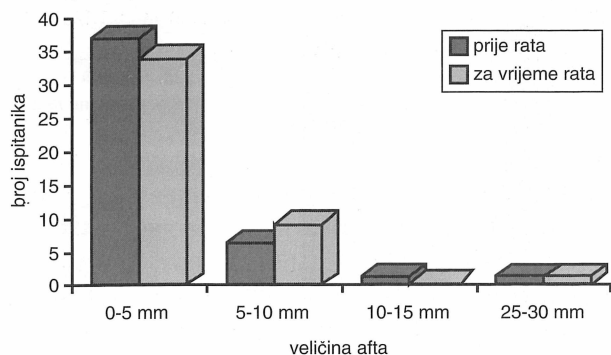
Grafikon 3. pokazuje intenzitet upale u ispitanika prije rata i za vrijeme rata. Na grafikonu vidimo da najveći broj pacijenata tijekom rata pokazuje upalu intenziteta 3, što odgovara nalazu prije rata. Ipak se broj pacijenata s upalom intenziteta 3 za vrijeme rata povećao, jer se smanjio broj pacijenata s intenzitetom upale 1 i 2. Intenzitet upale prije rata prosječno je bio $2,36 \pm 0,72$, a za vrijeme rata $2,68 \pm 0,56$, što pokazuje na rast, koji je statistički značajan ($T=4,48$, $p<0,001$).



Grafikon 3. Intenzitet upale kod ispitanika prije i za vrijeme rata

Graph 3. Intensity of inflammation in subjects before and during the war

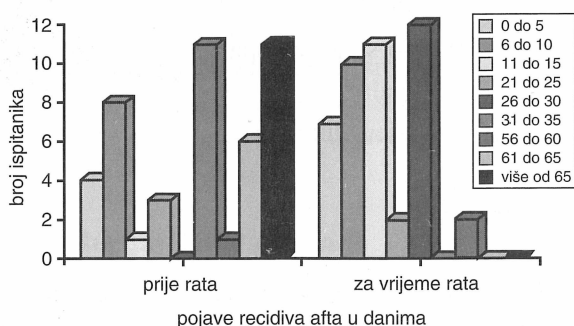
Grafikon 4. pokazuje veličinu afta u pacijenata prije i za vrijeme rata. Većina pacijenata prije rata bolovala je od afta veličine do 5mm, a za vrijeme rata bilježimo rast broja afta veličine 5-10mm. Veličina afta prije rata prosječno je bila $4,93 \pm 4,62$ mm, a za vrijeme rata $5,32 \pm 4,60$ mm, što upućuje na rast veličine afta za vrijeme rata, iako nismo mogli utvrditi statističku značajnost ($p=0,1$).



Grafikon 4. Veličina afta kod ispitanika prije i za vrijeme rata

Graph 4. Size of aphthae in subjects before and during the war

Grafikon 5. prikazuje učestalost recidiva afta ispitanika prije i za vrijeme rata. Vidljivo je da prije rata pacijenti većinom ulaze u recidiv nakon 30 i više dana, a za vrijeme rata pojava recidiva znatno se skraćuje. Prosječno vrijeme pojave recidiva je prije rata bilo $59,98 \pm 72,54$ dana, a za vrijeme rata $17,20 \pm 14,09$ dana. Statistički je dobivena značajna razlika ($T=4,73$, $p<0,001$) između pojave recidiva prije i za vrijeme rata u korist veće učestalosti za vrijeme rata.



Grafikon 5. Učestalost recidiva pojave afta kod ispitanika prije i za vrijeme rata

Graph 5. Frequency of recurrent aphthae in subjects before and during the war

Tablica 1. Učestalost pojave afta po dobnim skupinama

Table 1. The frequency of the occurrence of aphthae according to age groups

Dob godine	Stalno prije rata	Stalno za vrijeme rata	Manje od 1 tjedan prije rata	Manje od 1 tjedan za vrijeme rata	Više od 1 tjedan za vrijeme rata	Više od 1 tjedan za vrijeme rata	Više od 4 tjedna prije rata	Više od 4 tjedna za vrijeme rata
10-30	0	0	1	1	2	8	8	1
30-50	1	4	7	11	6	4	7	1
50-70	1	1	1	4	3	6	8	4

Zapazili smo da se učestalost pojave afta povećala među osobama srednje i starije dobi za vrijeme rata. Tako se na tablici 1, vidi da su se prije rata u skupini mlađih osoba od 10 do 30 g. afte najčešće pojavljivale s učestalosti iznad 4 tjedna, a za vrijeme rata su se najčešće javljale u razmacima više od tjedan dana.

U skupini od 30 do 50 godina nalazimo stalnu pojavu afta u jednog pacijenta prije rata, a u 4 pacijenta za vrijeme rata. Pojava afta u toj dobnj skupini s učestalošću manjom od tjedan dana bila je kod 7 pacijenata prije rata, a za vrijeme rata kod 11

pacijenata. Broj pacijenata s učestalošću recidiva većom od 4 tjedna prije rata (7 pacijenata), smanjuje se u ratnim uvjetima (1 pacijent), što znači da se afte u osoba srednje dobi u mirnodopskim uvjetima javljaju u većim razmacima od mjesec dana.

Skupina pacijenata u dobi od 50 do 70 godina pokazuje najveći rast recidiva afta manje od 1 tjedan (prije rata 1 pacijent, a za vrijeme 4 pacijenta), te u pojavi recidiva više od 1 tjedan (prije rata 6, a za vrijeme 3). Pojava afta u toj dobnj skupini s učestalošću većom od 4 tjedna bila je prije rata izražena u 8 pacijenata, a za vrijeme rata u 4 pacijenta.

Zapazili smo pojavu različitih oblika aftoznih ulceracija kod ispitanika prije i za vrijeme rata. Prevladavale su MiAU koje prije rata nalazimo u 56% ispitanika, a za vrijeme rata u 69%, što upućuje na povećanje tog oblika aftoznih lezija. MaRAU se javljaju za vrijeme rata u 22% ispitanika, a u istih su prije rata izražene u 29%. HRAU je također prije rata imalo 15% ispitanika, a za vrijeme rata smanjio se na 9%.

Rasprava

Studija koju smo proveli upućuje na povezanost stresnih stanja u ratnim uvjetima i RAU.

S obzirom na dob ispitanici pokazuju uobičajenu razdiobu, iako smo uzeli u obzir sve dobne skupine od djece mlađe od 10 godina do osoba starijih od 70 godina. Ovim istraživanjem potvrdili smo rezultate koji afte svrstavaju u dobnu skupinu mlađe i srednje dobi, iako su se u ratu češće s recidivima afta javljale i osobe mlađe i starije dobi.

Istraživanja Bagana i sur. (18) pokazuju najveću raspodjelu između 20 do 40 godina kod ukupno 56% ispitanika s RAU, a naša između 30 i 50 godina, 48%, i samo 2% ispod 10 godina i iznad 70 godina. Stres u ratu nije bitno utjecao na pojavu afta u drugim dobnim skupinama nego što je uobičajeno. Mi smo zabilježili veću učestalost kod osoba u dobi od 30 do 50 godina nego što su to dobili drugi autori. Te osobe spadaju u srednju dob, kada se predviđa najveća učestalost te bolesti.

Ispitivanja provedena u otkrivanju etioloških čimbenika RAU (3), pokazuju da je stres češći u muškaraca u nastanku ove bolesti. Stres u ratnim uvjetima potiče sklonost nastanku afta u muškaraca i žena jednako.

Oblici aftoznih eflorescencija među ispitivanim osobama prije i za vrijeme rata upućuju na podjelu koja se razlikuje od očekivane. Lehner (14) i Bell i Rogers (15) opisuju pojavnost MiRAU u 80% slučajeva. Naši ispitanici imali su prije rata MiRAU u 56% slučajeva, a za vrijeme rata povećao se na 69%. Broj MaRAU bio je prije rata 29%, da bi se za vrijeme rata smanjio na 22%. HRAU je u ispitivanoj skupini bio nešto viši od očekivanog i otkriven je prije rata u 15% ispitanika, a za vrijeme rata smanjio se na vrijednost ispod očekivane, to jest u 9% ispitanika.

Stres kao predisponirajući čimbenik vjerojatno ne smanjuje trajno imunitet organizma, ali lokalnu imunitet mijenja, pa se ne razvijaju MaRAU što odgovara nalazu prevladavajućih MiRAU za vrijeme rata i kod onih osoba koje su prije imale MaRAU (16).

Dokazali smo da stres utječe na broj aftoznih eflorescencija time što su naši pacijenti za vrijeme rata u jednom recidivu imali više afta. Intenzitet upale afta bio je također veći među našim ispitaicima za vrijeme rata, što samo dokazuje da su se javljali sa subjektivnim tegobama neposredno nakon izbijanja eflorescencija u ranoj fazi bolesti, kada je intenzitet upale najveći (15). Prevladavale su male aftozne ulceracije koje su pod utjecajem ratnog stresa bile prosječno veće nego prije. Nismo zapazili pojavu MaRAU u većem broju. Stres kao predisponirajući čimbenik pojave RAU dokazali smo ovim ispitivanjem u učestalosti pojave recidiva. Ispitanici su prije rata u recidiv ulazili prosječno u razmacima od 1 do 2 mjeseca. Za vrijeme rata povećala se učestalost pojave afta dva puta na mjesec kod istih ispitanika. Prema istraživanju Bagana i sur. (18) na 93 pacijenta s RAU, u 13% bolesnika afte su se pojavljivale u razmacima većim od 3 mjeseca, u 53% je interval bio 1-3 mjeseca, a 34% pacijenta afte je imalo stalno.

Ovo ispitivanje moguće je povezati s istraživanjem Dekarisa i sur. (17) koji su izvjestili o nalazu imunodeficijencija u osoba koje su živjele u teškim ratnim uvjetima, što pokazuje povezanost takvih stanja i nastanka afta. Prema suvremenim spoznajama (1,15,17) radi se o imunološkim poremećajima pod utjecajem stresa koji pogoduju autoimunoj reakciji čiji su rezultat ulceracije.

Stres (19-25) se pokazao kao predisponirajući čimbenik RAU u osoba koje su već bile sklone toj bolesti zbog nekih drugih sustavnih čimbenika ili zbog reakcije na stresna stanja.

Zaključak

U ratnim uvjetima, prema ovom istraživanju može se očekivati veća učestalost oralnih rekurentnih aftoznih ulceracija (RAU) među pučanstvom. To smo dokazali - povećanjem broja afta kod ispitanika, povećanjem intenziteta upale i povećanom učestalošću recidiva za vrijeme rata.

THE EFFECT OF STRESS ON THE OCCURRENCE OF ORAL RECURRENT APHTHOUS ULCERATION

Adresa za dopisivanje:
Address for correspondence:

Summary

A comparative clinical investigation was carried out in 45 patients of both sexes with oral recurrent aphthous ulceration (RAU). The following clinical parameters were examined: the size and number of aphthous lesions, intensity of inflammation and frequency of recurrences in the same patients with RAU, prior to and during the war in Croatia. The aim of the investigation was to demonstrate the effect of stress on RAU.

Significant differences were found in the number of efflorescent apthae prior to the war, amounting to on average 3.09 +/- 3.11 and during the war 4.23 +/- 3.16, intensity of inflammation, which amounted to on average 2.36 +/- 0.72 before the war and 2.68 +/- 0.56 during the war. During the war the size of the apthae in subjects showed an increase, amounting to on average 5.32 +/- 4.60 in relation to the size of RAU before the war, 4.93 +/- 4.62.

Before the war apthae recurrences in subjects were on average 59.98 +/- 72.54 days and were significantly more frequent during the war 17.20 +/- 14.09 days.

During the war small aphthous ulcers were predominant, MiRAU, in 69% of the examined cases. In our subjects large and herpetiform apthae rarely occurred during the war.

The stress situations induced by the war conditions had an effect on increased frequency and intensity of apthae in the examined group.

Key words: recurrent aphthous ulceration, war stress

Goran Maler
Stomatološki fakultet
Zavod za oralnu patologiju
Gundulićeva 5
10000 Zagreb

Literatura

1. PORTER SR, SCULLY C. Apthous stomatitis: an overview of aetiopathogenesis and management. Clin Exp Dermatol 1991;16:235-243.
2. VINCENT SD, LILLY GE. Clinical, histologic, therapeutic features of apthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74:74-86.
3. CEKIĆ-ARAMBAŠIN A. Karakteristike i učestalost aftoznih rekurentnih eflorescencija na oralnoj sluznici u ovisnosti o općim i lokalnim predisponirajućim faktorima. Acta Stomatol Croat 1979;13:41-48.
4. REGEZI JA, SCIUBBA JJ. Ulcerative conditions. U: Oral pathology: clinical-pathologic correlations. Philadelphia: W B Saunders, 1989:29-68.
5. MILLER MF, GARAFUNKEL AA, RAM CC, SHIP II. Inheritance patterns in recurrent apthous ulcers: twin and pedigree data. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1977;43:886-891.
6. MERCHANT V, MOLINARI J. Recurrent apthous stomatitis and herpetiform ulcerations. J Mich Dent Assoc 1984;66:357-363.
7. GREENSPAN JS, GADOL N, OLSON JA, TALOL N. Antibody-dependent cellular cytotoxicity in recurrent apthous ulceration. Clin Immunol 1981;44:603-610.
8. SAVAGE DW, SEYMOUR GJ. T lymphocyte subset changes in recurrent apthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;60:175-181.

9. BLALOCK J E. The syntax of immune endocrine communication. *Immunol Today* 1994;15:504-511.
10. ADER R, COHEN N, FELTEN D. Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995;345:99-103.
11. LAURANZI MA, PERSSON MAA, DALSGAARD CJ, RINDGEN O. Stimulation of human B lymphocyte differentiation by the neuropeptide substance P and neurokinin A. *Scand J Immunol* 1989;30:695-701.
12. FELTEN DL, FELTEN SY, BELLINGER DL, MADDEN KS. Fundamental aspects of neural immune signals. *Psychoter Psychosom* 1993;60:46-56.
13. PEDERSEN A, HOUGEN HP, KLAUSEN B, WINTHER K, Longo Vital in the prevention of recurrent aphtous ulcerations. *J Oral Pathol Med* 1990;19:371-35.
14. LEHNER T. Progress report oral ulceration and Behcet syndrome. *Gut* 1977;18:491-511.
15. BELL GF, ROGERS RS. III. Observations on the diagnosis of recurrent aphtous stomatitis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:297-302.
16. PORTER SR, KINGSMIL V, SCULLY C. Audit of diagnosis and investigations in patients with recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:449-452.
17. DEKRIS D, SABIONCELLO A, MAŽURAN R, RABATIĆ S, SVOBODA-BENSAN J, RAČUNICA N, LJUBIĆ N, TOMAŠIĆ J. Multiple changes of immunologic parameters in prisoners of war. *JAMA* 1993;270:595-599.
18. BAGAN JV, SANACHIS JM, PENARROCHA M, SILVESTRE FJ. Recurrent aphtous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med* 1991;20:395-397.
19. PEDERSEN A. Psychological stress and recurrent aphtous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989;18:119-122.
20. ANOLEX VH, HALL HR. The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphtous stomatitis: preliminary study. *Psychosom Med* 1990;52:526-535.
21. BALLIEUX R E. Impact of mental stress on the immune response. *J Clin Periodontol* 1991;18:427-430.
22. GYORFI A, FAZEKAS A, ROSINALL L. Neurogenic inflammation and the oral mucosa. *J Clin Periodontol* 1992;19:731-736.
23. MARCENES W, CEOUCHER R, MARMOT MG. The relation between self-reported oral symptoms and life events. *J Dent Res* 1992;71:702.
24. BREINIK T, SKRANE PS, MURISON R, GJERMO P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *Eur J Oral Sci* 1996;104:327:334.
25. SHIP JA. Recurrent aphtous stomatitis- an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:141-147.