



**UNIVERSIDAD DE TALCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS**

**EL NÚMERO Y TAMAÑO DE LAS AFTAS AFECTAN LA CALIDAD DE VIDA**

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca como parte de los requisitos exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: MARIAGRAZIA PAOLA MUÑOZ PASTÉN  
ESTEBAN GIOVANNI NÚÑEZ MUÑOZ**

**DOCENTE GUÍA: DR. CÉSAR ANDRÉS RIVERA MARTÍNEZ**

**PROFESOR INFORMANTE: DR. ÓSCAR GONZALO ARRIAGADA CASTILLO**

**TALCA - CHILE**

**2019**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2020

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCIÓN .....	2
3. MÉTODOS .....	3
3.1. Diseño general.....	3
3.2. Pacientes.....	4
3.3. Criterios de inclusión y exclusión .....	4
3.4. Presencia y características de las lesiones.....	5
3.5. Calidad de vida.....	5
3.6. Análisis estadístico.....	5
4. RESULTADOS .....	7
4.1. Pacientes.....	7
4.2. Lesiones.....	7
4.3. Calidad de vida.....	8
4.4. Distribución de OHIP-14Sp en la presencia y ausencia de aftas.....	9
4.5. Dimensiones de OHIP-14Sp y características de las lesiones.....	10
5. DISCUSIÓN .....	11
6. REFERENCIAS.....	13

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios por permitir nuestra amistad que ha perdurado desde el primer día de universidad y que hoy nos permite culminar juntos en esta importante etapa.*

*A nuestras familias por el apoyo incondicional, por los consejos, por la paciencia y por creer en nuestras capacidades, gracias a Dios y a ustedes pudimos llegar a este momento, sin ustedes nada de esto habría sido posible.*

*A nuestro mentor Dr. César Rivera pues vimos en él un ejemplo de docencia, perseverancia, honestidad y sin duda lo que más agradecemos es el ejemplo entregado de una persona que ama lo que hace. Estaremos eternamente agradecidos.*

*A todos aquellos que permitieron la realización de nuestra investigación, a Yennifer Lemus por su constante preocupación, su proactividad y por sus palabras de aliento y consejo en cada momento. A todos los pacientes que en forma voluntaria participaron y se comprometieron con nosotros.*

*A nuestros amigos que siempre estuvieron presentes en los buenos y malos momentos con palabras de apoyo, consejos y alegría, fueron un pilar fundamental en nuestro desarrollo personal y universitario.*

## 1. RESUMEN

Las aftas son úlceras dolorosas recurrentes orales que pueden afectar importantes actividades diarias, como la higiene oral y la alimentación. En este estudio observacional prospectivo mostramos que, durante los episodios de úlceras, los pacientes reportan una peor calidad de vida en comparación a los periodos libre de úlceras, y que ese impacto se asocia de forma positiva con el número y tamaño de las lesiones. Nuestros resultados sugieren que, si se interviene de forma local, se podría lograr un alivio general del cuadro.

**Palabras clave:** estomatitis aftosa, calidad de vida, estudios de casos y controles.

## 2. INTRODUCCIÓN

La estomatitis aftosa recurrente (en adelante aftas) es la enfermedad más común de la mucosa oral. Se caracteriza por úlceras recurrentes, dolorosas, únicas o múltiples, con márgenes eritematosos (1). La secuencia de la enfermedad comprende varias etapas, que incluyen las fases premonitoria, pre-ulcerativa, ulcerativa, curación y remisión (2). La fase ulcerativa (presencia de lesiones activas) y de remisión (sin evidencia de lesiones) son los estadios que pueden evaluarse con mayor objetividad en el examen clínico (1).

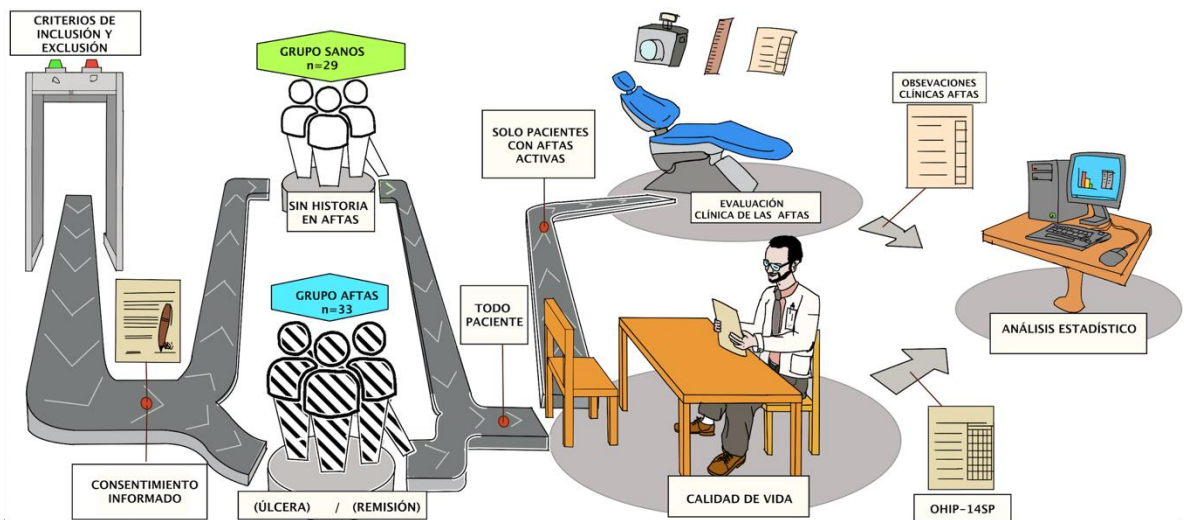
Las aftas pueden interferir importantes funciones como hablar, comer, tragar y, en consecuencia, afectar la calidad de vida (3). La calidad de vida es un concepto que se refiere al bienestar general de un individuo, incluyendo parámetros físicos, emocionales y psicológicos. Este concepto se usa a menudo para describir el impacto de una enfermedad o los efectos de una intervención médica en la salud general (4).

Pese a ser una enfermedad frecuente, sorprende el bajo número de estudios disponibles evaluando el impacto de las úlceras en la calidad de vida. De hecho, hay sólo dos investigaciones que evalúan este impacto de la actividad de la enfermedad, o sea cuando las lesiones están presentes y luego en un periodo libre de úlceras (3, 5). Sin embargo, no se sabe si las características clínicas locales de las lesiones (por ejemplo, el número y tamaño de las lesiones) podrían explicar los niveles de impacto observados. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es determinar el impacto de las aftas en la calidad de vida relacionada con la salud oral, y en segundo lugar determinar la correlación entre el impacto observado y las características de las lesiones.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1. Diseño general.

Nuestra investigación corresponde a un estudio de casos y controles. En ella evaluamos las características clínicas de las aftas y su impacto en la calidad de vida. Para ello registramos la calidad de vida reportada en personas por sanas (sin historial de úlceras) y personas con aftas. Además, en estas últimas registramos la calidad de vida durante la fase de desaparición de las lesiones. Finalmente correlacionamos las características clínicas de las lesiones con los niveles de calidad de vida. Todos los procedimientos siguieron los lineamientos de la declaración de Helsinki (6) y fueron aprobados por el comité de ética en investigación científica de la Universidad de Antofagasta (folio 156/2018, <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11225900>). La Figura 1 presenta las fases de la investigación.



**Figura 1. Diseño general.** En paciente sanos (control) y con diagnóstico de aftas (casos evaluamos el impacto en la calidad de vida (OHIP-14Sp). El grupo casos lo evaluamos en dos tiempos, tanto en presencia de lesiones como cuando éstas desaparecieron. En cada examen registramos las características clínicas de las lesiones.

### **3.2. Pacientes.**

Evaluamos prospectivamente 62 pacientes en nuestro servicio clínico (Centro de Clínicas Odontológicas de la Universidad de Talca) entre Marzo y Octubre de 2019. Los pacientes fueron divididos en un grupo “sano” (n=29, personas sin historial de úlceras) y “aftas” (n=33, personas que al ingreso del estudio presentaron una úlcera activa). Estos últimos fueron evaluados también cuando la lesión desapareció (n=33, remisión). Realizamos un total de 95 exámenes clínicos.

### **3.3. Criterios de inclusión y exclusión**

Para ser incluidos los pacientes debieron presentar lesiones ulcerativas con un historial de no más de 3 días (7). Además, estas lesiones debieron tener una ubicación anatómica que permitiera fotografiarlas. Los criterios de exclusión fueron el uso de medicamentos para tratar las úlceras y el uso de corticoides tópicos o sistémicos. Otros criterios de exclusión fueron la presencia de otros tipos de lesiones de la mucosa oral, enfermedades que se presentan con dolor agudo o crónico, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol (más de tres veces por semana) (8) y la presencia de alguna de las siguientes enfermedades al momento del examen: síndrome de Behçet, deficiencia de ácido fólico, anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B-12, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, liquen plano, pénfigo, penfigoide, herpes oral, herpangina, deficiencia de hierro, lupus eritematoso sistémico, artritis reactiva, candidiasis oral, enfermedad celíaca, neutropenia cíclica, enteropatía sensible al gluten, malabsorción, anemia perniciosa, síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda), síndrome de Marshall o síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis), trisomía 8, enfermedad periodontal severa, eritema multiforme, sífilis y VIH-SIDA. Para la inclusión como controles, los pacientes nunca deberían haber presentado aftas. Excepto por la ausencia de úlceras, este grupo compartió los mismos criterios de inclusión y exclusión.



### **3.4. Presencia y características de las lesiones.**

El diagnóstico se estableció mediante un examen clínico realizado por un doctor en patología oral con experiencia en medicina oral. Clasificamos las lesiones según la nomenclatura patológica estándar (úlceras menor, mayor o herpetiforme) (9-12). Además, consultamos a los pacientes cuántos episodios de aftas padeció el último año. Registramos el número de lesiones presentes al examen, diámetro total ulcerado, diámetro promedio de las lesiones y el dolor asociado a las úlceras evaluado mediante una escala visual análoga (EVA). Informamos la ubicación de las lesiones de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (ICD-O-3, en <http://codes.iarc.fr>) debido a su alta especificidad en la definición de sitios anatómicos.

### **3.5. Calidad de vida.**

Determinamos el impacto de la enfermedad en la calidad de vida relacionada con la salud oral en controles sanos y pacientes con aftas (durante la lesión y su remisión) aplicando el perfil de impacto de la salud oral en su versión abreviada en español (OHIP-14SP) (13). OHIP-14SP explora siete dimensiones: limitación funcional, dolor físico, malestar psicológico, discapacidad física, discapacidad psicológica, discapacidad social y minusvalía. Ellas son evaluadas mediante preguntas de 5 niveles (nunca, casi nunca, ocasionalmente, frecuentemente y muy frecuentemente) con puntaje de 0 a 4. La puntuación total de OHIP se encuentra entre los rangos de 0 y 56 puntos (suma de todas las respuestas). Para ver el cuestionario OHIP-14SP puede consultarse la Tabla Suplementaria S1 (<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11225900>).

### **3.6. Análisis estadístico.**

Los resultados fueron presentados como frecuencias y medias  $\pm$  desviación estándar. Analizamos las diferencias entre los grupos usando ANOVA de un factor con contrastes post

hoc de Tukey y Games-Howell. Para analizar la asociación entre variables cuantitativas utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman. En todos los procedimientos usamos un nivel de confianza de un 95% (valor-p  $\leq$  0,05).

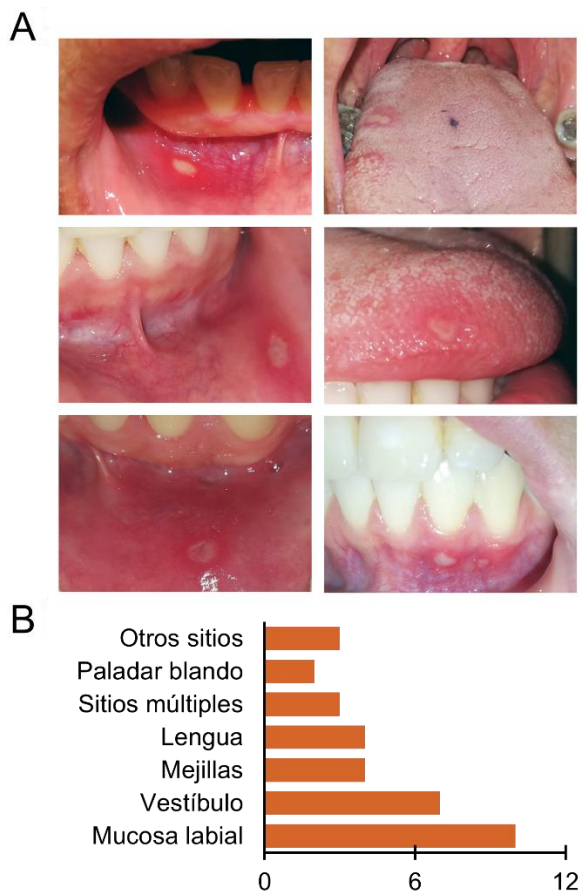
## 4. RESULTADOS

### 4.1. Pacientes

En nuestra investigación incluimos 62 pacientes. Ellos fueron divididos en dos grupos: sanos (n=29) y aftas (n=33). La edad media fue de 26 años para ambos, siendo las mujeres mayoría (24 y 27 respectivamente).

### 4.2. Lesiones.

La Figura 2 muestra úlceras representativas observadas en esta investigación. Todas las lesiones fueron del tipo morfológico menor. La mayoría de las lesiones se ubicaron en mucosa de revestimiento, preferentemente en los labios. La Tabla 1 muestra las características clinicopatológicas asociadas a la presencia de úlceras.



**Figura 2. Lesiones activas.** Imágenes características de la estomatitis aftosa recurrente. Las aftas se presentaron como úlceras solitarias o múltiples, con un halo eritematoso (A). La mayoría de las lesiones se ubicó en mucosa no queratinizada. La categoría otros sitios incluye encía superior, inferior y piso de boca. Sitios múltiples se refiere a pacientes presentando lesiones en varios sitios (B).

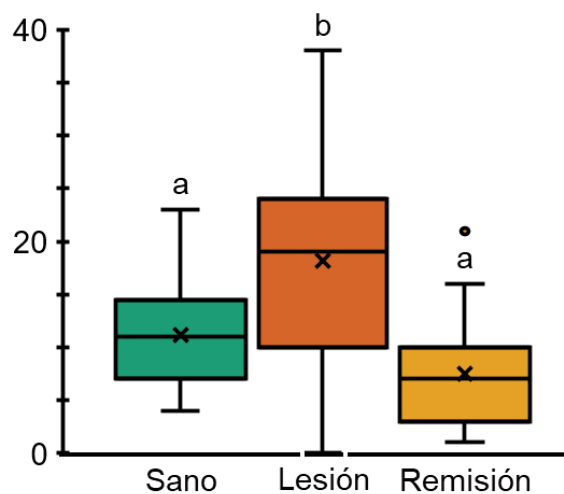
**Tabla 1. Características de los participantes con aftas.**

Variable	Magnitud
Episodios de úlceras durante el último año	7,13±5,76
Numero de lesiones al examen (n)	1,39±0,70
Diámetro total ulcerado (mm)	3,81±1,96
Diámetro promedio (mm)	3,25±1,41
Dolor reportado (EVA)	4,24±2,14

Los números representan medias ± desviación estándar. Los sujetos sin aftas no reportaron dolor.

### 4.3. Calidad de vida.

El grupo aftas a su vez fue dividido en lesión (úlceras activas presentadas al ingreso del estudio) y remisión (cuando la lesión desapareció por completo). El cuestionario de calidad de vida fue contestado por todos los participantes. El puntaje fue notoriamente mayor cuando se presentaron lesiones (Figura 3).



**Figura 3. Puntuación total de OHIP-14Sp.** En el gráfico de cajas y bigotes, los cuadros representan el cuartil 1, la mediana y el cuartil 3. La x corresponde a la media. Los bigotes se extienden hasta los valores máximos y mínimos. Los datos fuera de esos límites representan números atípicos. Las diferentes letras indican una diferencia estadística significativa ( $p < 0,05$ , ANOVA de un factor con contrastes post hoc de Tukey).

#### 4.4. Distribución de OHIP-14Sp en la presencia y ausencia de aftas.

La Tabla 2 ilustra la distribución de los puntajes de OHIP-14Sp en los grupos sanos y aftas. De manera general la presencia de lesiones presenta medias mayores cuando se les comparó con sujetos en sanos y en remisión. Llama la atención que los sujetos sanos tengan mayores dificultades para descansar, lo que puede explicarse porque ellos fueron principalmente estudiantes universitarios.

**Tabla 2. Distribución de los puntajes de los ítems de OHIP-14SP en los grupos estudiados.**

<b>OHIP-14Sp</b>	<b>Sano</b>	<b>Lesión</b>	<b>Remisión</b>
<i>Limitación funcional</i>			
Dificultad para pronunciar palabras	0,31±0,14	0,67±0,21 <sup>a</sup>	0,06±0,06 <sup>b</sup>
Peor sabor de los alimentos	0,34±0,14	0,67±0,17 <sup>a</sup>	0,03±0,03 <sup>b</sup>
<i>Dolor físico</i>			
<b>Dolor en la boca</b>	<b>0,28±0,11<sup>a</sup></b>	<b>3,00±0,19<sup>b</sup></b>	<b>0,33±0,15<sup>a</sup></b>
<b>Molestia al comer</b>	<b>0,24±0,13<sup>a</sup></b>	<b>2,67±0,22<sup>b</sup></b>	<b>0,30±0,17<sup>a</sup></b>
<i>Malestar psicológico</i>			
Preocupación por los problemas orales	1,93±0,29	2,73±0,23	2,12±0,24
Siente estrés	2,93±0,20	2,33±0,25	2,21±0,26
<i>Incapacidad física</i>			
Cambiar los alimentos	0,93±0,23	0,91±0,22	0,48±0,15
Interrumpir los alimentos	0,69±0,22	1,03±0,22 <sup>a</sup>	0,18±0,10 <sup>b</sup>
<i>Incapacidad psicológica</i>			
Dificultad para descansar	2,28±0,23 <sup>a</sup>	1,27±0,24 <sup>b</sup>	0,88±0,23 <sup>b</sup>
Vergüenza por los problemas orales	0,34±0,16	0,39±0,16	0,27±0,13
<i>Incapacidad social</i>			
<b>Irritable debido a problemas orales</b>	<b>0,10±0,10<sup>a</sup></b>	<b>1,03±0,19<sup>b</sup></b>	<b>0,36±0,14<sup>a</sup></b>
Dificultad para realizar actividades diarias	0,17±0,10	0,67±0,17 <sup>a</sup>	0,06±0,04 <sup>b</sup>
<i>Minusvalía</i>			
Vida menos agradable	0,59±0,18	0,82±0,19 <sup>a</sup>	0,15±0,10 <sup>b</sup>
Incapaz de realizar actividades diarias	0,03±0,03	0,09±0,07	0,03±0,03

Los números representan medias ± desviación estándar. Las letras en negrita son usadas cuando la presencia de aftas se asoció a diferencias en el puntaje. Las diferentes letras indican una diferencia estadística ( $p < 0,05$ , ANOVA de un factor con contrastes post hoc de Games-Howell). La ausencia de letras como superíndice indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas.

#### 4.5. Dimensiones de OHIP-14Sp y características de las lesiones.

La Tabla 3 muestra la relación entre los ítems de OHIP-14Sp alterados por la presencia de aftas y las variables clinicopatológicas evaluadas en las úlceras. El tamaño promedio de extensión de las lesiones en la mucosa oral y el número de úlceras son las variables clínicas que mejor se relacionan con el dolor en la boca, las molestias al comer y la irritabilidad.

**Tabla 3. Grado de relación entre dimensiones afectadas por las aftas y características clínicas de las lesiones.**

OHIP-14Sp	Coeficiente de correlación de Spearman		
	Número de úlceras	Diámetro total ulcerado	Tamaño promedio
Dolor en la boca	0,80**	0,49**	0,83**
Molestia al comer	0,67**	0,59**	0,75**
Irritable debido a problemas orales	0,44**	0,35*	0,51**

Un coeficiente igual o superior a 0,8 indica una buena correlación. \*\*La correlación es significativa a un valor-p <0.01. \*La correlación es significativa a un valor-p <0,05.

## 5. DISCUSIÓN

Las evaluaciones de calidad de vida tienen un lugar importante en la atención médica. En los últimos años ellas se han convertido en un punto final aceptado en ensayos de investigación clínica (14). Las percepciones individuales sobre el perfil de impacto en la salud oral han ido creciendo en importancia y pueden tener un efecto directo en la calidad de vida relacionada con la salud de las personas (15). Nosotros nos interesamos en evaluar el impacto de las aftas en la calidad de la vida de quienes la padecen, para establecer en primer término si el impacto depende de la actividad de la enfermedad y en segundo lugar si ese efecto puede estar asociado a alguna característica local de las lesiones. En nuestra investigación observamos que las aftas afectan negativamente la calidad de vida, provocando un dolor asociado principalmente al número de úlceras y tamaño promedio de las lesiones.

Los pacientes relataron presentar más de 7 episodios de úlceras por año. Considerando que estas lesiones se resuelven en un periodo aproximado de 2 semanas, un participante puede estar más del 27% de un año en curso con los malestares que se asocian con la enfermedad. Ello hace énfasis en la necesidad de prestar atención a cómo las úlceras comprometen el bienestar.

Nuestra muestra es representativa de la realidad informada para esta enfermedad en el mundo. Todos nuestros participantes presentaron lesiones menores ubicadas en mucosa no queratinizada, principalmente en los labios. Esa es la forma ulcerosa más frecuente y menos severa (15). Se ubican generalmente en los labios, lengua y vestíbulo oral (16). El hecho que nuestros pacientes correspondan al patrón clásicamente descrito, nos permite confiar en que las conclusiones obtenidas a partir de nuestros datos pueden ser extrapolados a otras poblaciones.

Las aftas afectaron la calidad de vida de los pacientes. Para evaluar el efecto de las lesiones, utilizamos la escala OHIP-14. Éste es el instrumento más utilizado para evaluar el impacto de la salud bucal en la calidad de vida (17). Junto con examinar sujetos sanos como base, aplicamos el cuestionario en dos periodos de la enfermedad, cuando las lesiones estaban presentes y luego en la fase de remisión. Medir la calidad de vida en los diferentes estados de actividad ulcerosa en los mismos sujetos nos permitió tener un mejor control del diseño,

ya que la condición cambiante es la presencia o la ausencia de las lesiones. Esto proporciona una medición correcta y aislada de los efectos de las úlceras (18).

Notoriamente la presencia de aftas obtuvo puntajes de OHIP-14 muy superiores, comparados con sujetos sanos y sujetos cuyas úlceras desaparecieron. Cinco artículos han evaluado previamente el impacto de las aftas en la calidad de vida, encontrando todos un efecto negativo (14, 18-21). De ellos, 2 lo realizaron en lesiones activas y en periodos libre de úlceras (14, 18). Al igual que nosotros, ellos observaron que la calidad de vida asociada a la salud oral cuando las úlceras están presentes es significativamente más baja. En este camino, nosotros fuimos más allá al intentar comprender a qué se debe el impacto. Nuestros hallazgos mostraron que las aftas provocaron dolor, molestia al ingerir alimentos e irritabilidad. Esto se asoció positivamente con el número de úlceras presentes en la mucosa oral y al tamaño promedio de las lesiones. El impacto fue mayor, mientras el número de úlceras y su tamaño también lo fue. Este resultado demuestra que, si se quiere mejorar el padecimiento provocado por las úlceras orales, las medidas terapéuticas deben estar enfocadas en tratar el compromiso local de la mucosa oral. Infelizmente, la evidencia disponible hoy para el manejo exitoso de las lesiones es insuficiente, tanto para tratamientos tópicos como sistémicos (22, 23).

Nuestros resultados se limitan a que el impacto de las lesiones fue medido esencialmente con autoreportes obtenidos a partir de un instrumento que fue diseñado para enfermedades dentarias y no para mucosa oral. Se están desarrollando nuevos métodos para evaluar la afección producida por lesiones mucosas (24), sin embargo, su extensión no ha alcanzado el uso de OHIP-14.

En esta investigación concluimos que las aftas aumentaron los efectos negativos de salud bucal en la calidad de vida de los pacientes. El número y tamaño de las lesiones son los responsables de este impacto. Intervenir sobre esas características locales podría aliviar el dolor, las dificultades al comer y la irritabilidad que presentan los pacientes afectados.



## 6. REFERENCIAS

1. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep.* 2019;11(2):47-50. doi: 10.3892/br.2019.1221.
2. Vucicevic Boras V, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Aust Dent J.* 2007;52(1):10-5; quiz 73.
3. Al-Omiri MK, Karasneh J, Alhijawi MM, Zwiri AM, Scully C, Lynch E. Recurrent aphthous stomatitis (RAS): a preliminary within-subject study of quality of life, oral health impacts and personality profiles. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(4):278-83. doi: 10.1111/jop.12232.
4. Latest research and news by subject: Quality of life. *Nature.* 2019;<<https://www.nature.com/subjects/quality-of-life>>, [accessed 22 November 2019].
5. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Ikiz K, Gunes M, Islek U, et al. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behcet's disease. *Oral Dis.* 2006;12(2):145-51. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01173.x.
6. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama.* 2013;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
7. Liu C, Zhou Z, Liu G, Wang Q, Chen J, Wang L, et al. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *Am J Med.* 2012;125(3):292-301. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.011.
8. Bankvall M, Sjoberg F, Gale G, Wold A, Jontell M, Ostman S. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol.* 2014;6:25739. doi: 10.3402/jom.v6.25739.

9. Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Penarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(8):395-7. doi: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00952.x.
10. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(3):306-21. doi: 10.1177/10454411980090030401.
11. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):281-97. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.002.
12. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(2):200-7. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0134.
13. Montero-Martin J, Bravo-Perez M, Albaladejo-Martinez A, Hernandez-Martin LA, Rosel-Gallardo EM. Validation the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(1):E44-50.
14. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Ikiz K, Gunes M, Islek U, et al. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behcet's disease. *Oral Dis.* 2006;12(2):145-51. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01173.x.
15. Zucoloto ML, Maroco J, Campos JA. Impact of oral health on health-related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):55. doi: 10.1186/s12903-016-0211-2.
16. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(3):26-36.

17. Bettie NF, Ramachandiran H, Anand V, Sathiamurthy A, Sekaran P. Tools for evaluating oral health and quality of life. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 2):S414-9. doi: 10.4103/0975-7406.163473.
18. Al-Omiri MK, Karasneh J, Alhijawi MM, Zwiri AM, Scully C, Lynch E. Recurrent aphthous stomatitis (RAS): a preliminary within-subject study of quality of life, oral health impacts and personality profiles. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(4):278-83. doi: 10.1111/jop.12232.
19. Yang C, Liu L, Shi H, Zhang Y. Psychological problems and quality of life of patients with oral mucosal diseases: a preliminary study in Chinese population. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):226. doi: 10.1186/s12903-018-0696-y.
20. Zwiri AM. Anxiety, Depression and Quality of Life among Patients with Recurrent Aphthous Ulcers. *J Contemp Dent Pract.* 2015;16(2):112-7.
21. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Lucero Berdugo M. Measuring the impact of oral mucosa disease on quality of life. *Eur J Dermatol.* 2009;19(6):603-6. doi: 10.1684/ejd.2009.0762.
22. Staines K, Greenwood M. Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:1303.
23. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9):Cd005411. doi: 10.1002/14651858.CD005411.pub2.
24. Tappuni AR, Kovacevic T, Shirlaw PJ, Challacombe SJ. Clinical assessment of disease severity in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(8):635-41. doi: 10.1111/jop.12059.