



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT HASTALARINDA KOROIDİN
YAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. EMRE BİLGİN

**BOLU
OCAK 2024**



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT HASTALARINDA KOROİDİN
YAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. EMRE BİLGİN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ÜMİT DOĞAN**

**BOLU
OCAK 2024**

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve sunuma hazırlanması aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanlığımı yapan, birlikte çalışmaktan şevk ve onur duyduğum saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ümit DOĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve becerilerimin gelişmesine büyük katkıları olan, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocalarım Prof. Dr. Serdal ÇELEBİ, Prof. Dr. Fatih ULAŞ, Doç. Dr. Abdulgani KAYMAZ ve Doç. Dr. Adem SOYDAN'a,

Tezimin hazırlanması aşamasında hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Betül ŞEREFLİCAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli arkadaşlarım Dr.Tuba BAYRAM, Dr. Güvenç TOPRAK, Dr. Melek ALTINTAŞ GÜLNER, Dr. Ferište ARAS KALAY, Dr. Rukiye KILIÇ ÜÇGÜL, Dr. Anıl Tamer ÖZÇİL, Dr. Yunus ALKAN, Dr. Abdullah BAYRAK, Dr. Hülya ADIGÜZEL OKŞAR, Dr. Ömer YILDIZ, Dr. Metin OKŞAR, Dr. Buse ÖZDEMİR, Dr. Aysel NASİBLİ, Dr. Abdulfatih KAPLAN, Dr. Burak İSMAİL, Dr. Ali Can KIZILAY, Dr. Rükya ATTI, Dr. Hakan ÖZKAN, Dr. Elanur AKBABA, Dr. Derya PEKYÜREK, Dr. Merve İrem BÖLÜKBAŞ ve Dr. İsa GÜNGÖR'e,

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, beni her zaman destekleyen sevgili aileme,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre BİLGEN
BOLU, 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	2
ÖZET	4
ABSTRACT	5
KISALTMALAR	7
ŞEKİLLER DİZİNİ	9
TABLO DİZİNİ	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Göz	13
2.1.1. Gözün Anatomisi ve Tabakaları.....	13
2.1.2. Koroid Anatomisi ve Dolaşımı	15
2.1.3. Koroid Görüntülenmesi.....	18
2.2. Rekürren Aftöz Stomatit	21
2.2.1. Klinik Özellikler.....	21
2.2.2. Epidemiyoloji	24
2.2.3. İmmunopatogenez	24
2.2.4. Histopatoloji	25
2.2.5. Etiyoloji	25
2.2.7. Teşhis	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Tasarımı	33
3.2. Örneklem Seçimi	33
3.2.1. Dahil edilme Kriterleri	33
3.2.2. Dışlama Kriterleri.....	33
3.3. Verilerin Toplanması	34
3.4. Oftalmolojik Muayene	34
3.5. Optik Koherens Tomografi Görüntüleme	34
3.6. Koroidal Vasküler İndeks Hesaplanması	35
3.7. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	41

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47



ÖZET

Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarında Koroidin Yapısal Değişikliklerinin İncelenmesi

Rekürren aftöz stomatitli (RAS) hastalarda humoral ve hücrel immunitede bozulmalar görülür. Bu hastalarda subfoveal koroid kalınlığının arttığı gösterilmiştir. Ancak RAS hastalarında koroidin yapısal değişikliklerini izleyen araştırma sayısı kısıtlıdır. Bu nedenle çalışmamızda polikliniğimize kendileri başvuran veya konsülte edilen RAS hastalarında koroidal kalınlık (KK) ve vasküler luminal alanın koroidal alana oranı ile belirlenen koroidal vasküler indeks (KVİ) incelenmiş, bunlardaki değişikliklerin kontrol vakalarıyla karşılaştırılması yapılmış ve bulgular RAS varlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Bu kesitsel çalışma Temmuz 2023 ile Kasım 2023 arasında dermatoloji kliniğinde tanısı konmuş 38 RAS hastasını kapsamaktadır. Bu hastalar, ya dermatoloji kliniği tarafından konsültasyon için kliniğimize yönlendirilen ya da rutin oftalmolojik muayene için kliniğimize başvuran hastalardır. Kontrol grubu olarak aynı dönemde kliniğimizde muayene edilen, yaş ve cinsiyet dağılımları hasta grubuna yakın olan, sağlıklı (RAS olmayan) 38 kişi seçildi. Oftalmolojik muayenede göz içi basınç (GİB), sferik eşdeğer, görme keskinliği, aksiyel uzunluk (AU), santral korneal kalınlık (SKK) ve keratometri (K1, K2) ölçümleri alındı. Gelişmiş derinlik görüntülemeli optik koherens tomografi (EDI-OCT) kullanılarak retina sinir lifi tabakası (RSLT), santral fovea kalınlığı (SFK), KK (santral fovea, nazal ve temporal) ve KVİ verileri ölçüldü ve sonuçlar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

İki grup arasında oftalmolojik muayene sonuçlarının anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ($P>0,05$). RAS hastalarında subfoveal KK değerlerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde arttığı ($P=0,046$) fakat temporal ve nazal KK değerlerinin iki grup arasında anlamlı bir fark göstermediği tespit edildi ($P>0,05$). Ayrıca RAS hastalarının KVİ değerlerinin, sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($P=0,042$).

İnflamatuar bir hastalık olan RAS, Behçet hastalığının başlangıç bulgusu olarak da sık sık ortaya çıkmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu tez çalışmamız, RAS hastalarının KVİ'lerinde anlamlı bir artış olduğunu bildiren ilk çalışmadır. RAS'lı hastalardaki inflammatuar yol oküler kan akışını artırarak KK ve KVİ'nin artmasına neden olabilir. RAS'lı hastaların muayenesinde saptanan oküler değişiklikler, RAS Behçet hastalığının öncüsü olabileceğinden, Behçet hastalığının erken teşhisi açısından önemli olabilir. Çalışmamız, KVİ kullanılarak RAS patogenezinde koroid bileşenlerinin nasıl rol oynadığının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroidal kalınlık, koroidal vasküler indeks, rekürren aftöz stomatit.

ABSTRACT

Investigation of Structural Changes of Choroid in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis

Impairments in humoral and cellular immunity are observed in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). The subfoveal choroidal thickness has been shown to increase in RAS patients. However, the number of studies monitoring structural changes of the choroid in these patients is limited. Therefore, in our study, the choroidal thickness (CT) and choroidal vascular index (CVI), determined by the ratio of vascular luminal area to choroidal area, were examined in RAS patients presented to or consulted in our clinic, and the variations in CT and CVI were compared with control cases, and the findings were associated with the presence of RAS.

This cross-sectional study included 38 patients diagnosed with RAS in the dermatology clinic between July 2023 and November 2023, who were either referred to our clinic for consultation by the dermatology clinic or presented to our clinic for routine ophthalmologic examination. For the control group, 38 healthy individuals (without RAS), who were examined in our clinic during the same period, and whose age and gender distributions closely resembled those of the patient group, were selected. During the ophthalmological examination, intraocular pressure (IOP), spherical equivalent, visual acuity, axial length (AL), central corneal thickness (CCT), and keratometry (K1, K2) were measured. Using enhanced depth imaging-optical coherence tomography (EDI-OCT), retinal nerve fiber layer (RNFL), central foveal thickness (CFT), CT (central fovea, nasal, and temporal), and CVI data were measured, and the results were compared with healthy controls.

The findings of the ophthalmological examination did not differ significantly between the two groups ($P>0.05$). The mean subfoveal CT of RAS patients increased significantly compared to healthy controls ($P=0.046$), but temporal and nasal CT values did not show a significant difference between the two groups ($P>0.05$). Additionally, the CVI values of RAS patients were significantly higher than those of healthy controls ($P = 0.042$).

To the best of our knowledge, this study is the first to report a significant increase in CVI in patients with RAS, an inflammatory disease that usually occurs as the precursor symptom of Behçet's disease. The inflammatory pathway in patients with RAS may increase ocular blood flow, leading to increased CT and CVI. Ocular changes detected in the examination of patients with RAS may be important for early diagnosis of Behçet's disease, as RAS may be a precursor of Behçet's disease. Our study may contribute to developing a deeper

understanding of how choroidal components are involved in the pathogenesis of RAS using CVI.

Key Words: Choroidal thickness, choroidal vascular index, recurrent aphthous stomatitis



KISALTMALAR

AU:	Aksiyel uzunluk
CRA:	Santral retinal arter
EDI:	Gelişmiş derinlik görüntüleme
ETDRS:	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
GCL:	Ganglion hücre katmanı
GİB:	Göz içi basıncı
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HSV:	Herpes simpleks virüsü
HU:	Herpetiformis ülser
ICG:	İndosiyanin yeşili
IFN- γ :	İnterferon- γ
INL:	İç nükleer katman
ICA:	İnternal karotis arter
KK:	Koroidal kalınlık
KVİ:	Koroidal vasküler indeks
LA:	Luminal alan
IPCA:	Uzun arka siliyer arter
MaRAS:	Majör rekürren aftöz stomatit
MiRAS:	Minör rekürren aftöz stomatit
MP:	Metalloproteinaz
OCT:	Optik koherens tomografi
ONL:	Dış nükleer katman
PFAPA:	Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit birlikteliği
RAS:	Rekürren aftöz stomatit
RAU:	Rekürren aftöz ülser
ROU:	Rekürren oral ülser
RPE:	Retina pigment epiteli
RSLT:	Retina sinir lifi tabakası
RVT:	Retinal ven tıkanıklığı
SD:	Spektral domain
SFK:	Santral fovea kalınlığı
SKK:	Santral kornea kalınlığı

sPCA: Kısa posterior siliyer arter

SS: Swept source

TKA: Total koroidal alan

TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α

VV: Vorteks ven



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Gözün anatomisi (9).....	15
Şekil 2. 2. Yetişkin oküler sisteminin posterior kısmının kanlanması. Santral retinal arter (CRA), intraoküler kanlanmadan sorumludur. Koroid (ayrıca posterior üveal trakt olarak da adlandırılır), iki ayrı arteriyel sistem tarafından beslenir: (1) posterior koroidi besleyen kısa posterior siliyer arterler (sPCA) ve (2) anterior koroidin yanı sıra iris ve siliyer cismi besleyen uzun posterior siliyer arterler (IPCA).....	16
Şekil 2. 3. Koriokapillaris, RPE ve fotoreseptörleri içeren avasküler katmanlara besin ve gaz sağlar. GCL: ganglion hücre katmanı, INL: iç nükleer katman, ONL: dış nükleer katman (16).	17
Şekil 2. 4. Koriokapillarisin lobüler yapısının şeması. Lobüler desenler yeşil çokgenlerle gösterilmiştir (16).....	18
Şekil 2. 5. Sağlıklı bir gönüllüde spektral alan optik koherens tomografisi ile gelişmiş derinlik görüntüleme modu kullanılarak elde edilen koroid taraması. Foveanın her iki yönünde 500 µm'de koroid kalınlığı ölçümleri görülmektedir (17).....	20
Şekil 2. 6. Alt dudakta minör aft ülseri (38).....	22
Şekil 2. 7. Alt dudakta (A), maksiller bağlı olmayan gingivada (B) ve anterior dilde (C) majör aftöz ülserler. Ülserlerde karakteristik eritematöz halo ve merkezi sarımsı-grimsi psödomembran görülür (32).....	23
Şekil 2. 8. Herpetiform ülserasyon.....	24
Şekil 3. 1. Üç farklı noktada geliştirilmiş derinlik görüntüleme optik koherens tomografi (EDI-OCT) kullanılarak elde edilen koroid tabakası ve retinanın görüntüsü: merkezi fovea (subfoveal), 750 µm nazal (N750) ve 750 µm temporal (T750). (A) Rekürren aftöz stomatiti (RAS) olan hasta (B) Sağlıklı kontrol.	35
Şekil 3. 2. KVİ (koroidal vasküler indeks) ölçümü	36

TABLO DİZİNİ

Tablo 4. 1. Hastaların oftalmolojik bulgularının karşılaştırılması	39
Tablo 4. 2. Hastaların SD-OCT bulgularının karşılaştırılması.....	40



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rekürren aftöz stomatit (RAS), ağız mukozasının kronik, inflamatuvar, ülseratif hastalıklarındandır. Aftöz, Yunanca *aphtha* kelimesinden gelir ve mukozal yüzeydeki ülser anlamına gelir. Stomatit ağız mukozasının enflamasyonunu ifade eder. Diğer eşanlamlı terimleri basit aft, kompleks aft, rekürren oral ülserler (ROU) ve rekürren aftöz ülserlerdir (RAU). Genel popülasyonda RAS prevalansı %5-25'tir (1). RAS lezyonları birçok hasta için ağrılıdır ve hayat kalitesini düşürür, bu da hastaları sağlık kuruluşlarında hekimler tarafından değerlendirmeye ve tedavi aramaya sevk eder (1).

Akut ROU'lar klinik pratikte sık karşılaşılan bir sorundur. Akut ROU'ların dikkate alınması gereken ana nedenleri travma, RAS, rekürren intraoral herpes simpleks virüsü (HSV) stomatiti ve siklik nötropenidir. Bu dördünden RAS, akut ROU'ların en yaygın nedenidir (2).

RAS lezyonları birkaç gün içinde tipik aftöz ülsera dönüşür. Başlangıçta hasta, klinik bir lezyon gelişmeden önce paresteziyi fark eder. Bir papül haline gelen ve daha sonra nekrotik ve ülserli hale gelen makül gelişir. RAS'ın tipik lezyonu, sarı-beyaz fibromembranöz bir kabukla kaplı, periferik eritem halesiyle çevrelenmiş yuvarlak bir ülserdir. Ülseratif süreçten önce doruğa ulaşan ağrı, iyileşme aşamasında azalır. Daha küçük aftlar 4 ile 7 gün arasında iyileşir. Daha büyük lezyonların (büyük aftöz ülserlerin) iyileşmesi daha uzun sürer. Küçük lezyonlar iz bırakmadan iyileşir, ancak daha büyük lezyonlar iz bırakabilir (3).

RAS lezyonları karakteristik olarak yanakların, dudakların, lateral ve ventral dilin, üst ve alt yapışmamış diş etleri ve sulkusların çiğneme dışı, yumuşak oral mukozal yüzeylerini, bazen de yumuşak damak ve boğazı etkiler. Bunun tersine, rekürren intraoral HSV stomatit lezyonları, sert damağın çiğneme mukozasını ve yapışık diş etlerini etkiler, sağlıklı bireylerde nadiren tekrarlar. Rekürren herpes labialis lezyonları daha karakteristik olarak kutanöz ve vermilyon dudağını etkiler ve ağız içi mukozal yüzeyleri korur. Siklik nötropeni lezyonları hem çiğneme hem de çiğneme dışı mukozayı etkileyebilir, ancak ayırt edici bir özellik olarak çok spesifik siklik periyodikliğe sahiptir, bu da lezyonların dağılımını ayırıcı tanı için bir anahtar haline getirir (3).

RAS lezyonları kendi kendini sınırlar, çoğu hastada 1 ila 2 hafta içinde iyileşir ve remisyon (basit aft) dönemlerinden sonra yılda 3 ila 6 kez tekrarlar. Bazı hastalarda neredeyse sürekli oral ülserasyonlar vardır, bazı lezyonlar diğerleri geliştikçe iyileşir ve ara sıra genital aftlar (kompleks aftlar) görülür (4).

RAS lezyonları karakteristik olarak çocukluk ve ergenlik döneminde görülür ve hasta yaşlandıkça sıklığı ve şiddeti azalarak tekrarlar. 40 yaşın üzerindeki bir yetişkinde RAS nadir görülen bir durumdur. İnsidans oranı incelenen nüfusa göre değişmekte olup %5-60 arasında değişmektedir. Genel olarak gençlerin, kadınların, sağlık çalışanlarının ve daha yüksek sosyoekonomik sınıfa mensup kişilerin RAS'tan muzdarip olma olasılığı daha yüksektir (3).

RAS hastalarında humoral ve hücrel immunitede bozulmalar görülür. Hastalığın akut fazında ve remisyon döneminde periferik kanda IL-2, interferon (IFN)- γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α artışı gözlenmiştir. Ayrıca TGF- β ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı azalmıştır (1). Tekrarlayan oral aftlı hastalarda artmış insülin direnci ve subklinik ateroskleroz bulguları bildirilmiştir (5,6). Rekürren oral aftlı hastalarda subfoveal koroid kalınlığının arttığı gösterilmiştir (7). Ancak RAS hastalarında koroidin yapısal değişikliklerini izleyen kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu nedenle, kesitsel bu çalışmada polikliniğimize kendileri başvuran ve konsülte edilen RAS hastalarında hem koroidal kalınlık (KK) hem de koroidal vasküler indeks (KVI) incelenerek, bunlardaki değişikliklerin kontrol vakalarıyla karşılaştırılması yapılmış ve bulgular RAS varlığı ile ilişkilendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Göz

2.1.1. Gözün Anatomisi ve Tabakaları

Yetişkin göz küresinin aksiyel uzunluğu yaklaşık 23-25 mm'dir ve göz küresinin yalnızca altıda biri havaya maruz kalır. Göz küresinin geri kalanı, içine oturduğu orbita tarafından korunur. Anatomik olarak göz küresinin duvarı üç tabakadan oluşur; fibröz tabaka, vasküler tabaka ve retina. Fibröz tabaka en dış katmandır ve anterior kornea ve posterior skleradan oluşur. Kornea şeffaftır ve renkli irisi kaplar. Korneanın dış yüzeyi keratinize olmayan çok katlı yassı epitelden oluşur. Korneanın orta tabakası kollajen lifler ve keratositlerden oluşurken, iç yüzeyi endotelden oluşur. Korneanın orta kısmı dışarıdan oksijen alır. Sklera gözün beyaz kısmıdır ve kornea hariç tüm göz küresini kaplar. Göz küresinin iç kısımlarını korur, şekil verir ve daha sert hale getirir (8).

Uvea olarak da bilinen vasküler tabaka, göz küresinin orta tabakasıdır. Üç bölümden oluşur; iris, siliyer cisim ve koroid. Koroid, vasküler tabakanın arka kısmıdır ve skleranın iç yüzeyini kaplar. Çok sayıda kan damarı retinaya besin sağlar. Ayrıca koroid, melanin pigmentini üreten melanositleri içerir. Koroiddeki melanin fazla ışığı emer, bu da ışığın göz küresi içinde yansımaları ve saçılmasını önler. Vasküler tabakanın ön kısmında koroid, siliyer prosesler ve siliyer kastan oluşan siliyer cisim haline gelir. Siliyer prosesler, aköz hüner salgılayan kan kapiller damarlarını içerir. Siliyer kas, zonüler liflerin sıklığını değiştirmek için kasılır ve gevşer, bu da lensin şeklini değiştirerek onu yakın veya uzak görüŖe göre ayarlar. İris gözün renkli kısmıdır ve kornea ile lens arasında yer alır. İrisin ana işlevi, pupilden ne kadar ışığın geçeceğini düzenlemektir (9).

Göz küresinin üçüncü ve en iç tabakası retinadır. Pigmentli bir katman ve bir nöral katmandan oluşur. Pigmentli katman, koroid ile retinanın nöral kısmı arasında yer alan melanin içeren epitel hücrelerinden oluşan bir tabakadır. Nöral veya sensörial katman, optik sinirin aksonlarına elektriksel uyarılar göndermeden önce görsel verileri kapsamlı bir şekilde işler. Retinal nöronların üç farklı katmanı ganglion hücre katmanı, bipolar hücre katmanı ve fotoreseptör katmanıdır. Fotoreseptörler, ışık ışınlarını sinir uyarılarına dönüştüren özel hücrelerdir. İki tip fotoreseptör hücresi rod ve kon hücreleridir. Her retinada yaklaşık 6 milyon kon hücresi ve 100 milyondan fazla rod hücresi bulunur. Kon hücreleri renkli görme sağlarken, rod hücreleri loş ışıkta görüşü sağlar. Renkli görme, mavi, yeşil ve kırmızı kon hücrelerin farklı kombinasyonlarının uyarılmasından kaynaklanır. Sonunda görsel bilgi, rod veya kon hücreleri

içermediğinden kör nokta olarak da adlandırılan optik diske ulaşır. Makula lutea, retinanın arka kısmının tam merkezinde yer alır. Fovea santralis, makula luteanın merkezinde yer alır ve yalnızca konileri içerir. En yüksek görme keskinliği veya çözünürlüğün olduğu bu alan, en fazla koni fotoreseptörünün bulunduğu fakat rod fotoreseptörlerinin olmadığı alandır. Bu, odaklanma için kullanılan göz kısmıdır (9).

Lens, pupil ve irisin arkasında, göz küresinin boşluğunda bulunur. Zonül lifleri aracılığıyla siliyer cisim kaslarından asılır. Siliyer kaslar yakın görme sırasında akomodasyonu sağlar. Lens, göz küresinin iç kısmını iki boşluğa ayırır: anterior kavite ve vitreus kavitesi. Lensin önündeki boşluk olan anterior kavite, ön kamara ve arka kamaraya bölünmüştür. Ön kamara kornea ile iris arasında yer alır. Arka kamara irisin arkasında ve zonüler liflerin ve lensin önünde bulunur. Anterior kavitenin her iki odası da kornea ve lense besleyen bir sıvı olan aköz hümör ile doludur. Aköz hümör siliyer cisim epitelinden üretilir ve her 90 dakikada bir değiştirilir (10). Göz küresinin en büyük boşluğu, lens ile retina arasında yer alan vitreus boşluğudur. Vitreus kavitesinin içinde, retinayı koroide karşı tutan şeffaf jöle benzeri bir madde olan vitreus bulunur. Aköz hümörden farklı olarak vitreus hızlı bir şekilde yenilenmez. Engelsiz görüşü sürdürmek için debris temizleyen fagositik hücreler içerir (9).

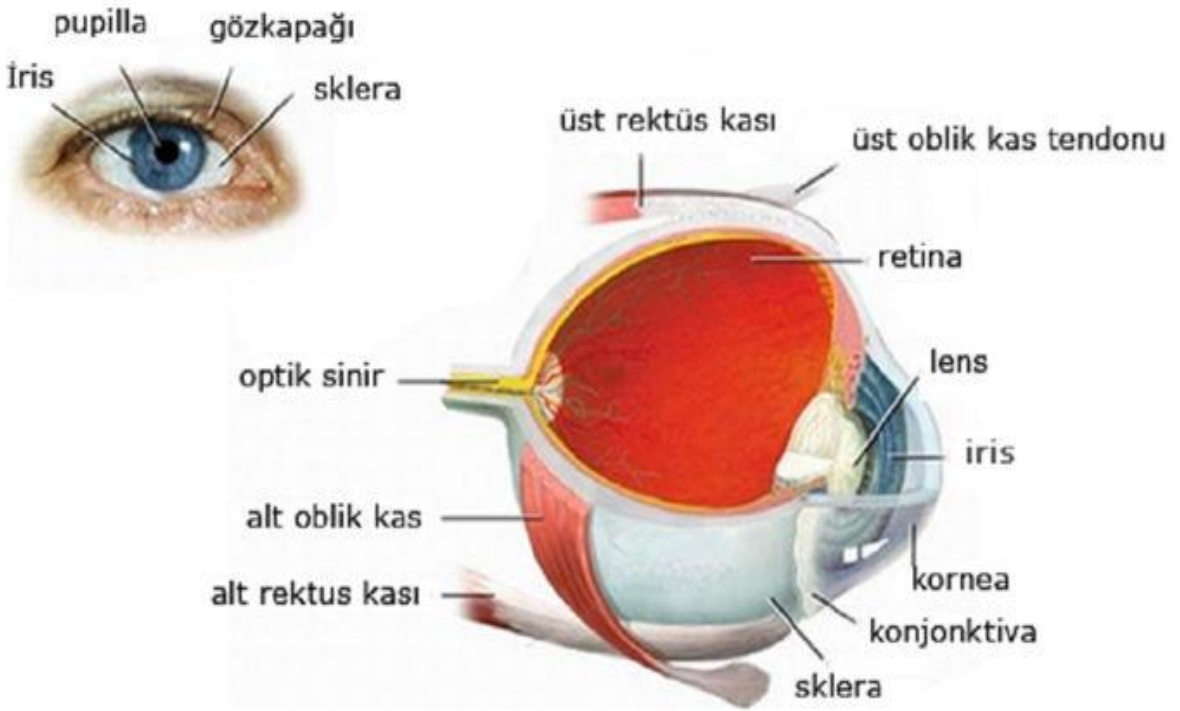
Embriyoloji: Gözün oluşumu, embriyonik gelişimin yaklaşık üçüncü haftasında başlar ve onuncu haftaya kadar devam eder. Hem ektodermal hem de mezodermal dokulardan gelen hücreler göz gelişimine katkıda bulunur. Spesifik olarak göz, nöroepitelyumdan, yüzey ektoderminden ve hem nöral krest hem de mezodermden oluşan ekstrasellüler mezenşimden türetilir. Nöroepitelyum retinayı, siliyer cismi, irisi ve optik sinirleri oluşturur. Yüzey ektodermi lense, kornea epitelini ve göz kapağını oluşturur. Ekstrasellüler mezenkim sklerayı, kornea endotelini, stromayı, kan damarlarını, kasları ve vitreusu oluşturur (9).

Kanlanma ve Lenfatikler: Göz kapakları ve konjonktiva dışındaki tüm göz yapıları internal karotid arterin dalları tarafından beslenir. Eksternal karotid arter göz kapaklarını ve konjonktivayı besler. İnternal karotid arterin birçok dalı vardır; biri oftalmik arterdir. Bu arter arka siliyer, retinal ve ekstraoküler kas arterlerine ayrılır. Bu arterler sırasıyla siliyer cisimlere, retinaya ve ekstraoküler kaslara kan sağlar. Santral retinal arter, optik sinir içinde uzanan oftalmik arterin bir dalıdır (9).

Sinirler: Optik sinir, uyarıları retinadan beyne ileten duyu siniridir. Okülomotor, troklear ve abduzens sinirleri ekstraoküler kasları innerve eder. Trigeminal sinirin dalı oftalmik sinir lakrimal, frontal ve nazosiliyer sinirlere ayrılır. Lakrimal sinir lakrimal bezlere doğru ilerler ve

diğer bölgelere dallanır. Frontal sinir üst göz kapağı ve alnın duyusunu sağlar. Nazosilier sinir, göz küresinin duyuşal siniridir (11).

Kaslar: Her bir gözü hareket ettiren altı ekstrinsik göz kası; superior rektus, inferior rektus, lateral rektus, medial rektus, superior oblik ve inferior oblik (Şekil 2.1). Lateral rektus kası abduşens siniri tarafından ve superior oblik kası troklear sinir tarafından innerve edilir. Oküloşotor sinir kalan dört kası innerve eder. Bu kaslardaki şotor üniteler küçük olma eğilimindedir ve nöronlar bazen yalnızca iki veya üç kas lifine hizmet eder. Bu tür küçük şotor üniteleri hassas ve hızlı göz hareketine olanak tanır. Beyin sapı ve serebellum bölümleri göz hareketlerini koordine eder (9).



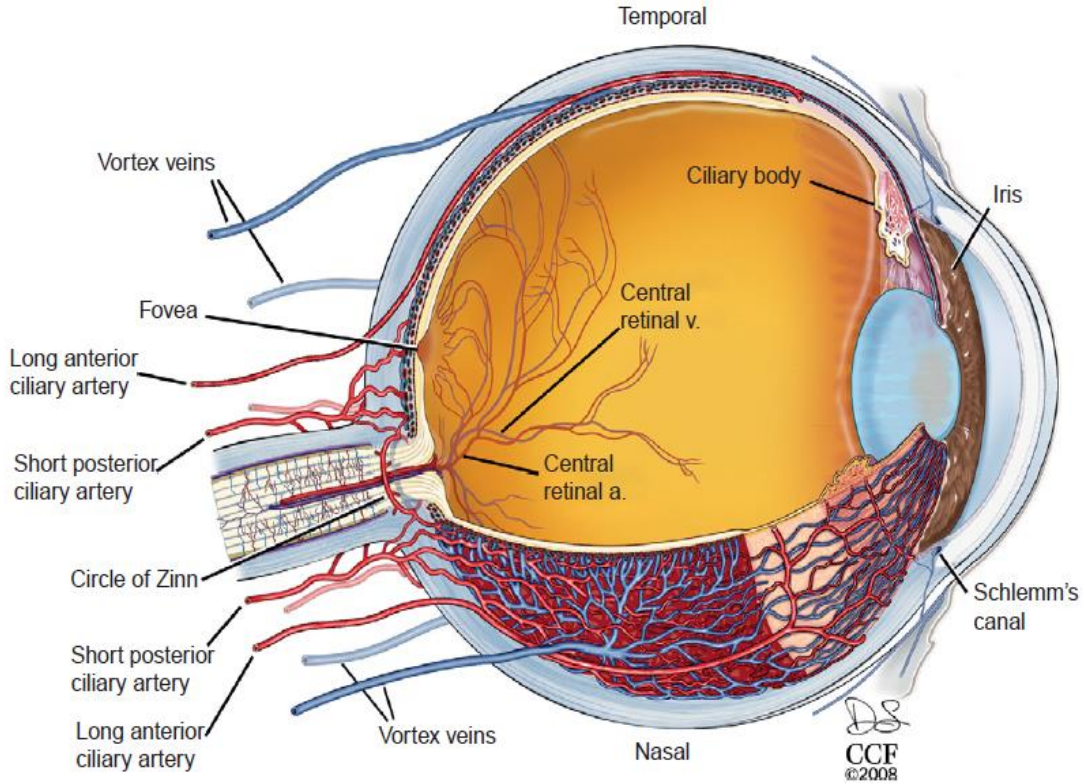
Şekil 2. 1. Gözün anatomisi (9).

2.1.2. Koroid Anatomisi ve Dolaşımı

Koroid, üveanın posterior kısmı olup, retinanın dış kısmını besler. Merkezi makula bölgesinde 0.22 mm kalınlığında olup, anterior yönde giderek inceler; ora serrata'da ise 0.1 mm kalınlığındadır (12-14). Koroid kan damarları, melanositler, makrofajlar, lenfositler, mast hücreleri, plazma hücreleri, kollajen lifler ve sinir lifleri içerir (14). Koroid, vücutta gram doku başına en yüksek metabolik hızlardan birine sahip olan retina dokusunun dış kısmına oksijen ve besin sağlamanın yanı sıra ışığın absorpsiyonunda, termoregülasyonda, damarların

vazomotor kontrolüyle göz içi basıncının (GİB) düzenlenmesinde görev alır. Koroid ayrıca ön kamaradan aköz hümör uveoskleral yol ile drenajında rol oynar (15).

Koroidin kanlanması, uzun ve kısa posterior siliyer arterlerden sağlanır. Kan koroid kapillerlerinden geçtikten sonra, venüllere toplanır. Bu venüller, toplama kanalları veya ampullalar şeklinde birleşerek vorteks venlerini oluşturur. Çoğu gözde, 4 veya 5 adet vorteks ven bulunur ve bunlar gözü ekvator hizasında ya da daha gerisinden terk ederler. Vorteks venleri superior ve inferior oftalmik venlere dökülür (13, 14) (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2. Yetişkin oküler sisteminin posterior kısmının kanlanması. Santral retinal arter (CRA), intraoküler kanlanmadan sorumludur. Koroid (ayrıca posterior üveal trakt olarak da adlandırılır), iki ayrı arteriyel sistem tarafından beslenir: (1) posterior koroidi besleyen kısa posterior siliyer arterler (sPCA) ve (2) anterior koroidin yanı sıra iris ve siliyer cismi besleyen uzun posterior siliyer arterler (LPCA). sPCA ve LPCA tarafından sağlanan kan, vorteks venlerden (VV) boşaltılır (12)

Koroid histolojik olarak, retina (iç) tarafından başlayarak beş katmana ayrılır:

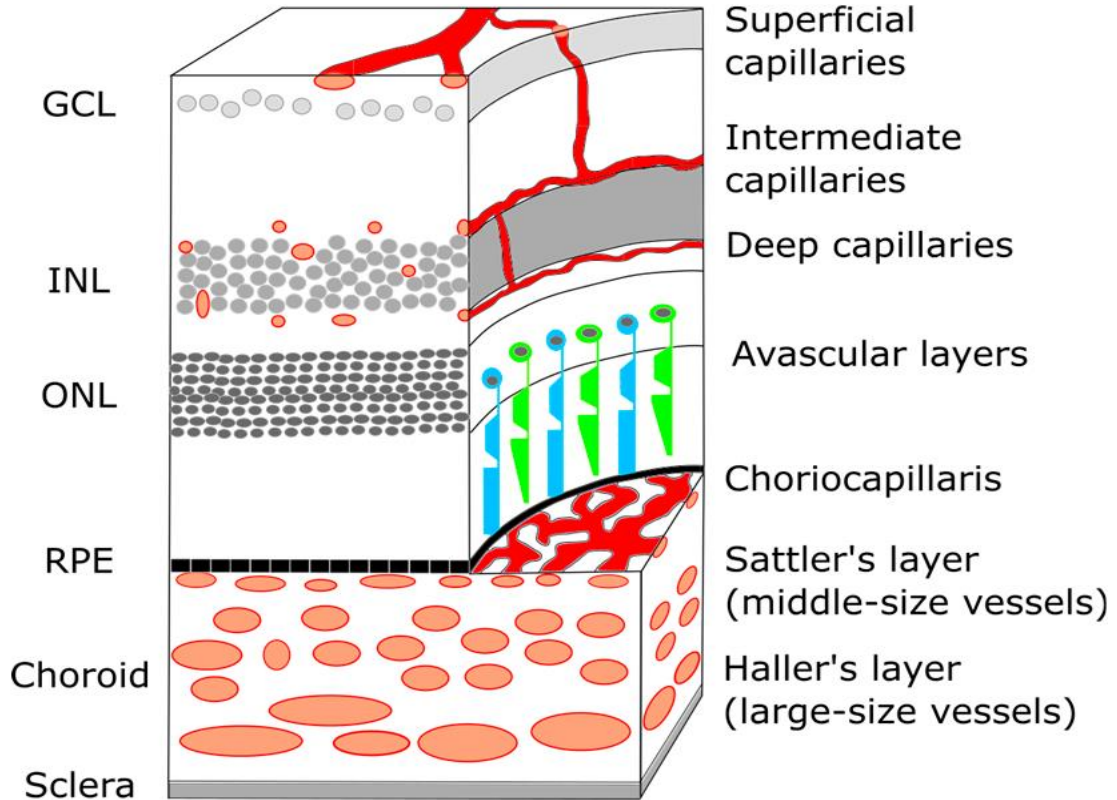
- Bruch membranı
- Koriokapillaris (kapiller tabakası).
- Sattler tabakası (orta çaplı kan damarlarından oluşan tabaka)
- Haller tabakası (büyük çaplı kan damarlarından oluşan tabakası)
- Suprakoroidea (koroid ve sklera arasındaki geçiş bölgesi) (15).

Bruch membranı, retina pigment epiteli (RPE) ve koroidin en içteki damar tabakası olan koryokapillarisin bazal membranlarının birleşmesiyle oluşur. Sırasıyla RPE'nin bazal membranı, iç kollajen alan, ortada elastik liflerin oluşturduğu alan, dış kollajen alan ve koryokapillaris endotelinin bazal membranının olmak üzere 5 kattan oluşur (13).

Koroidin vasküler bölgesi, büyük kan damarlarından oluşan dış Haller tabakası ile orta ve küçük arterlerden oluşan iç Sattler tabakası ve kapiller ağı besleyen arteriyoller ve venlerden oluşur. Stroma (damar dışı doku) kolajen ve elastik lifler, fibroblastlar, vasküler olmayan düz kas hücreleri ve kan damarlarına yakından yerleşmiş çok sayıda büyük melanosit içerir (15).

Koryokapillaris, RPE'nin altında tek bir düzlemde uzanan büyük kapillerlerden (40-60 µm çapında) oluşan sürekli bir tabakadır. Damar duvarları son derece incedir ve özellikle retinaya bakan yüzeyde, fenestrasyon içermeyen koroidin orta (Sattler) ve dış (Haller) katmanlarının aksine çok sayıda fenestrasyon içerir (13).

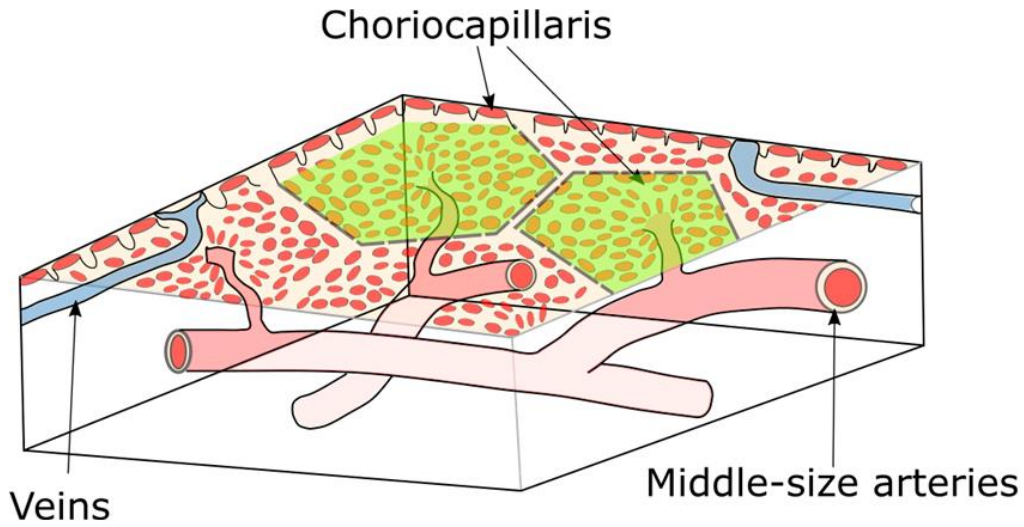
Bruch membranının iç kısmı, retinanın en dış tabakası olan RPE'ye bazal membranı olarak bağlanır ve koriokapillaris, retinanın dış katmanlarına, örneğin RPE'ye ve Bruch membranından geçen fotoreseptörlere oksijen ve besin sağlar (15) (Şekil 2.3).



Şekil 2. 3. Koriokapillaris, RPE ve fotoreseptörleri içeren avasküler katmanlara besin ve gaz sağlar. GCL: ganglion hücre katmanı, INL: iç nükleer katman, ONL: dış nükleer katman (16).

Koriokapillaris, lobüler yapılı çok yoğun bir kapiller yatak oluşturur (Şekil 2.4) gazları, besinleri ve atıkları etkili bir şekilde değiştirmek için RPE'ye bakan tarafta fenestralı kapiller damarlardan oluşur (15).

Suprakoroidal tabaka en dışarıda yer alan yaklaşık 30 mikron kalınlığındaki bir tabaka olup Lamina fusca ismi ile de bilinmektedir. Burada ganglion hücreleri, melanositler, elastik ve kollajen fibriller, fibroblastlar ve sinir pleksusları yer almaktadır (15).



Şekil 2. 4. Koriokapillarisin lobüler yapısının şeması. Lobüler desenler yeşil çokgenlerle gösterilmiştir (16).

2.1.3. Koroid Görüntülenmesi

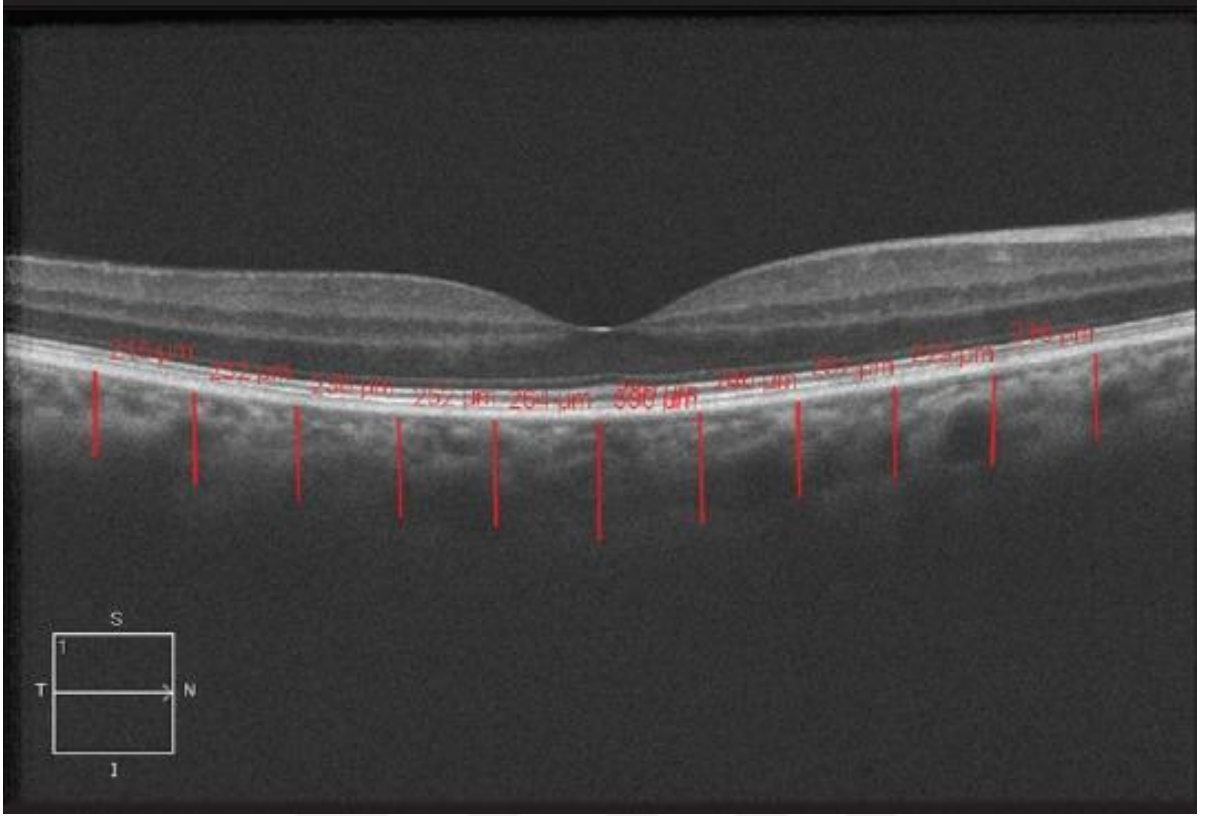
Gözün en damarlı dokusu olan koroid, çeşitli korioretinal bozuklukların patogenezinde çok önemli bir rol oynar. Dolayısıyla görüntülenmesi önem arz eder. İndosiyanin yeşili (ICG) anjiyografi, koroid perfüzyonunu analiz etmek için uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Optik koherens tomografi (OCT), özellikle retina başta olmak üzere posterior yapıların yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerini sağlayan invazif olmayan bir tekniktir. Gelişmiş derinlik görüntüleme (EDI) tekniği- spektral domain (SD)-OCT gibi en yeni derin nüfuzlu OCT teknolojilerinin veya daha yeni swept source (SS)-OCT tekniklerinin ortaya çıkışıyla, yalnızca tek tek retina katmanları değil, aynı zamanda koroid anatomisinin ince ayrıntıları da analiz edilebilmektedir. Bu tür OCT teknolojileri retina ve koroidin histolojik olarak çalışılmasına benzer görüntü çözünürlüğü sağlamaktadır (17).

EDI-OCT, maksimum sinyal hassasiyetinin noktası olan sıfır gecikme çizgisinin yerini değiştirerek koroidin ayrıntılarını güçlendirir. Geleneksel bir OCT için sıfır gecikme çizgisi, vitreoretinal yapıların net bir görüntüsünü sağlamak için arka vitreus seviyesinde konumlandırılır. EDI yöntemini kullanarak sıfır gecikme çizgisi, dokuda daha derine kaydırılarak daha yüksek çözünürlükte koroid görüntüleri elde edilir (18). Görüntü ortalama, göz izleme, yüksek hızlı tarama ve düşük speckle noise (benek gürültüsü), koroid morfolojisinin daha iyi görselleştirilmesine ve tekrarlanabilir kantitatif ölçüme olanak sağlar (17).

SS-OCT, Fourier alanı derinliğinde çözünürlükte bir yöntemdir ve SD-OCT'den farklıdır. Farklı optik frekanslarda veya dalga boylarında zaman içinde ardışık olarak interferans ölçülmesini sağlayan, geniş bir optik bant genişliği üzerinde hızla ayarlanan, dar bantlı bir ışık kaynağına sahip frekans taramalı bir lazer kullanır (19). Fourier transformasyonu için spektrometreye veya line kamerasına gerek yoktur. Bu, görüntüleme hızını saniyede 300.000 aksiyal taramaya kadar artırır ve örnekleme ışınının daha derine nüfuz etmesine olanak tanır. SS-OCT SD-OCT'ye göre, tam görüntüleme derinliği boyunca artan hassasiyet, azaltılmış fringe washout, geniş bir görüntüleme aralığında daha iyi aksiyel çözünürlük ve daha yüksek tanı verimliliği dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sunar. Daha uzun dalga boyu kullandığı için koroidi ve hatta sklera dokusunu geleneksel SD-OCT'den daha iyi görüntüleme potansiyeline sahiptir (19, 20).

Çok sayıda çalışma, bu iki derin penetrasyonlu OCT tekniği arasındaki görüntü kalitesini değerlendirmiştir ve öncelikle koroid hastalıklarını incelemek ve ayırt etmek için en çok kullanılan parametre olan koroid kalınlığının ölçülmesinde bu EDI-OCT ve SS-OCT arasındaki uyumu değerlendirmiştir. Tan ve ark. SS-OCT ve SD-OCT cihazları kullanılarak alınan subfoveal koroid kalınlığı ölçümlerinin çok benzer olduğunu, iki OCT sistemi arasında ortalama farkın yalnızca 7 ila 15 μ arasında değiştiğini bildirmişlerdir (21).

EDI ile maksimum hassasiyet noktası (sıfır gecikme çizgisi) koroide doğru ilerledikçe iç retina yüzeyinin tespiti azalır ve arka vitreus görünmez. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek ve hem vitreo-retinal arayüzün hem de koroidin tek ve kapsamlı görüntüsünü elde etmek için, kombine derinlik görüntüleme adı verilen yeni bir görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem posterior vitreo-retino-koroidal yapıları kolayca, hızlıca ve hassas şekilde tek, kapsamlı bir görüntüye dönüştürebilen (Şekil 2.5), ticari olarak temin edilebilen bir SD-OCT cihazı kullanır (22, 23).



Şekil 2. 5. Sağlıklı bir gönüllüde spektral alan optik koherens tomografisi ile gelişmiş derinlik görüntüleme modu kullanılarak elde edilen koroid taraması. Foveanın her iki yönünde 500 µm'de koroid kalınlığı ölçümleri görülmektedir (17).

Koroidal kalınlığın diurnal değişiklik göstermesi, etnik kökene, yaşa ve cinsiyete bağlı pek çok etmenden etkilenmesi nedeniyle koroidal değişimleri göstermede yeni yöntem arayışları ortaya çıkmıştır (24). Koroidal hacim, koroidal vasküler tabakaların segmentasyonu, koroidin OCT ile görüntülenmesi ve son olarak da koroidal vasküler indeks (KVİ) bunlardan bazılarıdır (24). KVİ ile ilgili ilk çalışma Sonoda ve ark. tarafından yapılmıştır (25). Agrawal ve ark. tarafından da ufak değişiklikler yapılarak günümüzde kullanılan haline kavuşmuştur (26). KVİ ölçümü esasen görüntü binarizasyon yöntemleri kullanılarak koroidal damar lümenlerinin işaretlenmesi ve toplam koroid alanlarına oranlanmasına dayanmaktadır (24). KVİ ile tek bir foveal görüntüden, koroid vasküler özellikleri değerlendirilerek, maküler koroidal vaskülarite hakkında genel bir bilgiye sahip olunabilmektedir (27). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, pakikoroid sınıfı hastalıklar, retinal distrofiler, arteritik iskemik optik nöropatiler gibi birçok retinokoroidal patoloji için KVİ araştırılması yapılmakta, koroid morfolojilerinin daha detaylı belirlenmesinin hastalık patofizyolojilerinin anlaşılmasında yararlı olabileceği öngörülmektedir (28-30).

2.2. Rekürren Aftöz Stomatit

2.2.1. Klinik Özellikler

RAS, iyi tanımlanmış eritematöz sınırı ve sarımsı-grimsi psödomembranöz merkezi olan ağrılı yuvarlak yüzeysel ülserler olarak ortaya çıkan oral mukozanın en sık görülen ülseratif hastalığıdır (31). RAS, ülser ortaya çıkmadan önceki 2 ila 48 saat içinde karakteristik bir prodromal yanma hissine sahiptir. Sağlıklı bireylerde ortaya çıkar ve tipik olarak bukkal ve labial mukoza ile dilde lokalize olur. Damak ve diş etinin aşırı keratinize mukozasının tutulumu daha az yaygındır (32).

RAS ile karıştırılabilecek oral ülserlere de neden olan hastalıklar arasında Behçet hastalığı, siklik nötropeni, rekürren intraoral herpes enfeksiyonları, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ilişkili oral ülserler veya Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi gastrointestinal hastalıklar yer alır (32).

RAS'ın olası nedenleri, genetik olarak RAS'a duyarlı bireylerde travma gibi lokal faktörler, mikrobiyal faktörler, folat ve B vitamin kompleksi eksikliği gibi beslenme faktörleri, immünolojik faktörler, psikososyal stres ve diyet bileşenlerine alerji yer alır (31). Kapsamlı araştırmalar ağırlıklı olarak immünolojik faktörlere odaklanmış, ancak RAS'ın kesin etiyolojisi henüz net olarak belirlenmemiştir (32).

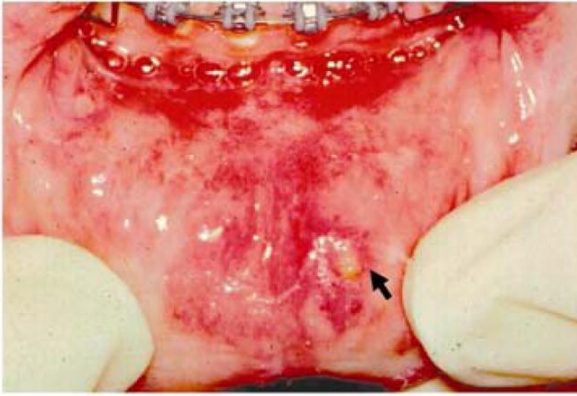
RAS minör, majör ve herpetiform ülserler olarak sınıflandırılır. RAS'ın %85'inden fazlası, çapı 1 cm'den küçük olan ve skar bırakmadan iyileşen minör ülserler olarak ortaya çıkar (Şekil 2.6). Sutton hastalığı veya periadenitis mukoza nekrotika rekürrensi olarak da bilinen majör RAS olarak sınıflandırılan ülserlerin çapı 1 cm'den büyüktür, haftalar veya aylar boyunca devam eder ve skarlarla iyileşir (Şekil 2.7). Herpetiform ülserler klinik olarak farklıdır çünkü oral mukoza boyunca dağılmış çoklu ülser kümeleri olarak görünürler; İsmine rağmen bu lezyonların HSV ile hiçbir ilişkisi yoktur (32).

RAS'ın yönetimi lezyonların sıklığına ve ciddiyetine bağlıdır. Vakaların çoğu topikal tedavi ile yeterli şekilde tedavi edilebilir, ancak bazen majör RAS'lı hastalar veya topikal tedavilere yanıt vermeyen çok sayıda minör lezyonu olan hastalar için sistemik tedavi endikedir (32).

2.2.1.1. Minör Aftöz Ülserler

Minör RAS, RAS'ın en sık görülen şeklidir ve hastaların yaklaşık %85'inde bu tip lezyonlar mevcuttur (33). Minör aft, ağız boşluğunun keratinize olmayan mukozasını (labial ve

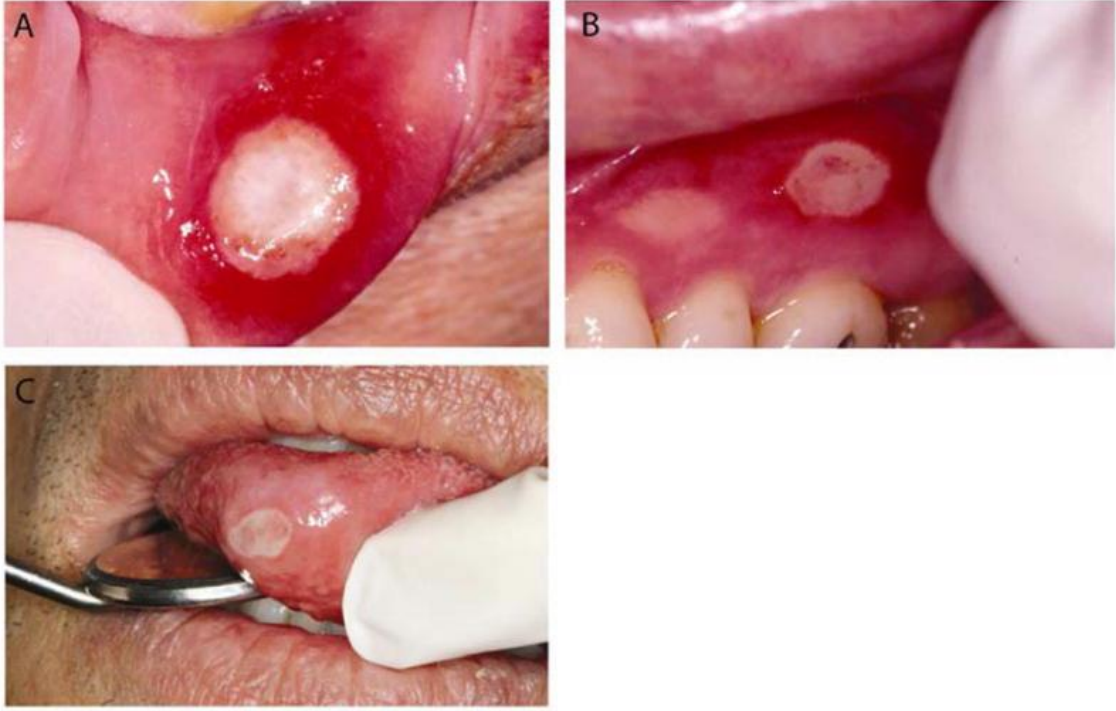
bukkal mukoza, ağız tabanı ve dilin ventral veya lateral yüzeyi) kapsayabilir (34). Ayrıca ülserler genellikle ağzın ön kısmında yoğunlaşır (Şekil 2.6). Ülser yüzeyseldir, genellikle çapı 1 cm'den küçüktür, boyutları yaklaşık 4-5 mm çapındadır. Minör RAS'ın sınıflandırılması, yalnızca lezyonların boyutlarına bağlı değildir, ancak 1'den 5'e kadar ülser sayısı gibi bir dizi başka klinik özelliğe de bağlıdır (35, 36). Ülserin şekli lezyonun lokasyonuna göre biraz değişiklik gösterir, labial veya bukkal mukozada daha yuvarlaktır ve bukkal sulkusta uzamıştır. Minör aftlar yıllar boyu rekürren ülserasyonlara rağmen skarla sonuçlanmaz ve 10-14 gün içinde iyileşme eğilimindedir (37).



Şekil 2. 6. Alt dudakta minör aft ülseri (38).

2.2.1.2. Majör Aftöz Ülserler

Majör RAS, minör RAS lezyonlarından daha az yaygındır (tüm RAS'ın yaklaşık %10-15'i). Bu lezyonlar görünüm olarak minör RAS'takilere benzer; ancak çapları 1 cm'den büyüktür, daha derindirler, sıklıkla yara izleri vardır ve haftalarca, aylarca sürebilirler (Şekil 2.7). Bu lezyonlar dudaklar, dil, yumuşak damak ve damak mukozasını tercih eder ve belirgin ağrı ve disfajiye neden olur. HIV ile enfekte hastalarda sıklıkla bulunurlar (35, 36).



Şekil 2. 7. Alt dudakta (A), maksiller bağlı olmayan gingivada (B) ve anterior dilde (C) majör aftöz ülserler. Ülserlerde karakteristik eritematöz halo ve merkezi sarımsı-grimsi psödomembran görülür (32).

2.2.1.3. Herpetiform Ülserler

Herpetiform ülserasyon tüm RAS vakalarının yalnızca %5-10'unu oluşturur (33). Herpetiform ülserler küçüktür (1-2 mm) ve birden fazla ülser (5-100) aynı anda mevcut olabilir (Şekil 2.8). Her ne kadar keratinize olmayan oral mukoza etkilenebilse de karakteristik olarak etkilenen bölgeler dilin lateral kenarları, ventral yüzeyi ve ağız tabanıdır (39). Ülserlerin her biri gri renklidir ve belirgin eritematöz sınırları yoktur, bu da onların görülmesini zorlaştırır. Bu ülserler küçüktür ve ağrıya neden olur, yemek yemeyi ve konuşmayı zorlaştırabilir. Tek bir ülser türü yaklaşık 7-14 gün sürebilir ve ataklar arasındaki iyileşme süresi değişkendir. Herpetiform ülserler, genellikle belirgin eritemle birlikte daha geniş birleşik ülser alanları oluşturmak üzere birleşebilir. Etkilenen hastalar ağırlıklı olarak kadındır ve genellikle bu ülserler diğer RAS türlerine göre daha geç yaşlarda ortaya çıkar (34).



Şekil 2. 8. Herpetiform ülserasyon

2.2.2. Epidemiyoloji

Genel nüfusun yaklaşık %20'si RAS'tan etkilenmektedir ancak insidans, incelenen etnik ve sosyoekonomik gruplara bağlı olarak %5 ile %50 arasında değişmektedir (33).

RAS prevalansı çalışılan popülasyondan, tanı kriterlerinden ve çevresel faktörlerden etkilenir (31). RAS ABD'de esas olarak genç (20 ila 40 yaş arası) erkekleri etkilemektedir. Erkek: kadın oranının 3,1 ile 1,1 arasında olduğu bildirilmiş; aynı değerler ABD ve Avrupa'da da rapor edilmektedir (40, 41).

Çocuklarda RAS prevalansı %39 kadar yüksek olabilir ve ebeveynlerden birinde veya her ikisinde de RAS bulunmasından etkilenir (42). RAS pozitif ebeveynleri olan çocukların RAS geliştirme ihtimali %90 iken, RAS negatif ebeveynleri olan çocuklarda bu oran %20'dir . Yüksek sosyoekonomik statüye sahip çocuklarda RAS beş kat daha yaygındır ve bu gruptaki oral mukozal lezyonların %50'sini oluşturur (43). RAS'ın başlangıcı 10 ila 19 yaşları arasında zirveye ulaşmaktadır ve ilerleyen yaş, coğrafi konum veya cinsiyetle birlikte daha az sıklıkta görülebilmektedir (44). Eğer RAS üçüncü dekattan sonra ve yetişkin yaşamın ilerleyen dönemlerinde başlarsa veya şiddeti önemli ölçüde artarsa, durumun etiyolojisinde hematolojik, immünolojik, bağ dokusu hastalığı veya Behçet sendromu gibi altta yatan tıbbi bir bozukluk şüphesi artmaktadır (32).

2.2.3. İmmunopatogenezi

RAS, immün düzenleyici dengelerin değişmesine neden olan primer immünolojik anormalliklere sahip olabilir (45). Örneğin, RAS'lı hastalarda antikora bağlı hücre sitotoksitesinde artışlar (46, 47) görülür ve serum immünoglobülinleri daha yüksek

seviyelerde izlenebilir (48). Şiddetli RAS'lı hastalardan alınan lenfositlerde yardımcı/indükleyici T hücrelerin sayısında artış (45), baskılayıcı/indükleyici T hücrelerin sayısında azalma (45) ve mitojenlere karşı baskılanmış yanıtlar görülür (49). Aktive edilmiş T lenfositleri, RAS lezyonlarının çevresinde toplanır ve bu, RAS'ın aktive edilmiş hücre aracılı bir immün yanıtı varlığını doğrular (50). HIV-seronegatif hastaların ve HIV-seropozitif hastaların aftöz ülserlerindeki lenfosit alt gruplarının immünohistokimyasal çalışmaları benzer bulgular vermiştir; bu da ülserlerde, infiltre T-lenfositlerin rol oynadığı hücre aracılı bir immünolojik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (51, 52).

2.2.4. Histopatoloji

Ülserin spesifik olmayan doğası nedeniyle RAS tanısı için nadiren histopatolojik örnek gerekir. Ancak başka bir oral mukokutanöz durumdan şüpheleniliyorsa biyopsi gerekli olabilir. Preülseratif fazda, dokuda yardımcı indükleyici T4 lenfositlerin hafif bir infiltrasyonu vardır ve bu, ülseratif fazda sitotoksik baskılayıcı T8 hücrelerin infiltrasyonuna dönüşür (53).

2.2.5. Etiyoloji

RAS, oral mukozanın kronik, inflamatuvar, ülseratif hastalıkları grubuna aittir. Günümüze kadar bu hastalığın etiyopatogenezi belirsizliğini korumaktadır; ancak çok faktörlü olduğu kabul edilir (1). Çalışmaların sonuçları, doğuştan ve kazanılmış bağışıklıkta genetik aracılı bozuklukların hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. RAS'ta immünolojik yanıtları değiştiren faktörler arasında genetik yatkınlık, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, gıda alerjileri, vitamin ve mikro element eksiklikleri, sistemik hastalıklar, hormonal dengesizlik, mekanik yaralanmalar ve stres yer alır (1).

Bazı RAS hastalarında hematinik (demir, B12 vitamini ve folik asit) ve çinko eksiklikleri gösterilmiş, ancak hematinik eksikliklerin RAS'taki immün yanıtın gidişatını neden etkileyebileceği iyi bir şekilde açıklanmamıştır (1). Demir, B12 vitamini veya folik asit eksiklikleri RAS hastalarında anemiye yol açabilir. Çünkü anemili RAS hastalarında kanın oral mukozaya oksijen taşıma kapasitesi azalmıştır, bu da sonuçta oral mukozanın atrofisine neden olur (54). Ayrıca demir, oral epitel hücrelerinin normal işleyişi için gereklidir (55). Hem B12 vitamini hem de folik asit, DNA sentezinde ve hücre bölünmesinde önemli rol oynar (56). Oral epitel hücrelerinin yenilenme hızı yüksektir. Bu nedenle demir, B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri oral epitel atrofisine neden olabilir. Hematinik eksikliği olan hastalarda atrofik oral epitel, hematinik eksikliği olan bazı hastaların neden RAS'a yatkın olduğunu açıklayabilir

(54). Ayrıca bazı RAS hastalarında yüksek kan homosistein düzeyi (başlıca B6 ve B12 vitaminleri ile folik asit eksikliğine bağlı olarak), oral epitel hücrelerini besleyen arteriyollerde tromboz sıklığının artmasına neden olabilir (57). Bu da ağız epitelinin bozulmasına yol açar ve sonunda ağız ülserasyonuna neden olur. Bunlar birlikte ele alındığında anemi, hematinik eksiklikler ve yüksek kan homosistein düzeyi oral epitel bariyerini azaltabilir ve dolayısıyla RAS oluşma sıklığını artırabilir (54). Ayrıca oral B12 vitamini takviyesinin, başlangıçtaki serum B12 vitamini seviyeleri ne olursa olsun, RAS semptomlarını ve belirtilerini iyileştirebildiği rapor edilmiştir. Bu bulgu aynı zamanda RAS gelişiminde B12 vitamini eksikliğinin rolünü de doğrulamaktadır (58).

2.2.5.1. Genetik Faktörler

Kalıtım RAS'ın gelişiminde önemli bir rol oynar. Ebeveynlerden biri veya her ikisi de hastalığa sahipse RAS gelişme olasılığı artar; Vakaların %24-46'sında hastaların aile öyküsü vardır (33). Üstelik aile öyküsü olan hastalarda nüks daha sık yaşanmakta ve klinik tablo daha ağır seyretmektedir (59,60). Ailede RAS öyküsü pozitif olan hastalarda, RAS aile öyküsü negatif olanlara göre daha sık rekürrens görülür ve hastalık daha ağır seyreder (33, 59). Ayrıca hem RAS hem de Behçet hastalığında monozygotik ikizlerde RAS riski dizigotik ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur (60). RAS duyarlılığını değiştiren genetik risk faktörleri arasında çeşitli DNA polimorfizimleri yer almaktadır. Özellikle interlökinler (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12), IFN- γ ve TNF- α metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili olan polimorfizimler, RAS'a karşı duyarlılığı değiştirebilir (44).

2.2.5.2. Travma

Lokal yaralanma, genetik olarak yatkın bireylerde nedensel bir ajan olarak kabul edilir (61) ve erken hücrel inflamasyon ve ödemin yanı sıra oral submukozanın hücre dışı matriksinin viskozitesinin artmasıyla birlikte RAS'a zemin hazırlar (62). Takma diş kullanan kişilerde risk artışı olmadığından, tüm lokal yaralanmalar RAS'a yol açmaz (63). Mekanik yaralanmalar ve stres de RAS'ın ortaya çıkmasına neden olabilir. RAS'a yatkın bazı hastalarda, mekanik yaralanmalardan kısa süre sonra oral mukozada oral ülserler ortaya çıkabilir (1).

2.2.5.3. Hormonal Değişiklikler

Aftöz ülserlerin ortaya çıkışı ile regl döngüsü arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Ülserler luteal fazda veya menopozda daha sık görülür ve hamilelik sırasında ve hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda daha az görülür, bu da RAS gelişiminde hormonal dengesizliğin rolünü düşündürür (35).

2.2.5.4. Besin Alerjisi

Önceki bazı çalışmalarda, bazı spesifik bileşenlere (örneğin çikolata, gluten, inek sütü, koruyucu maddeler, kuruyemişler ve gıda renklendirici maddeler) maruz kalmanın RAS'ı tetikleyebileceğinden bahsedilmiştir (64). Ancak daha önce yapılan bir çift-kör çalışma, spesifik gıda içeriği alerjisinin RAS gelişimindeki rolünü doğrulamamıştır (65).

Gıda alerjisinin neden olduğu RAS tanısı, klinik öykü ve fizik muayene temelinde yapılır; tanısal laboratuvar testleri, 3 haftadan uzun süren ülserler için biyopsi ve sitolojiyi ve enfeksiyon ajanlarının yayılmasına yönelik kültür veya HSV, sitomegalovirüs veya HIV gibi diğer spesifik testleri içerir (66). Gıda alerjisinin neden olduğu RAS tanısının temelini klinik öykü ve fizik muayene oluşturur. İlk amaç, hastanın reaksiyonunun immünolojik veya immünolojik olmayan bir temele sahip olup olmadığını dışlamaktır. İmmünolojik reaksiyonlar arasında tip 1 hipersensitivite veya IgE aracılı reaksiyonlar ve hücre aracılı gıda aşırı duyarlılığı yer alır. Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, nötropeni, HIV enfeksiyonu ve Behçet hastalığı gibi diğer ülseratif bozuklukları ve durumları dışlamak için de klinik öykü alınmalıdır (66, 67).

Tam kan hücresi sayımı, hematinik tahmin ve anti-endomisyal antikor testi, bağışıklık bozukluklarını, vitamin ve demir eksikliklerini ve malabsorbsiyonu dışlamak için endikedir. Etken gıdaya karşı spesifik IgE testi, gıda alerjisinin değerlendirilmesinde hayati önem taşır (67, 68).

2.2.5.5. Hematolojik Bozukluklar

RAS sıklıkla, hatalı çalışan bir gastrointestinal sistemin belirtisi olarak ortaya çıkar. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı ve diğer malabsorbsiyon sendromları sıklıkla ilişkilidir (69).

Crohn hastalığı olan hastaların %20'ye kadarında oral lezyonlar bulunur ve bu lezyonların gros morfolojisi değişiklik gösterse de vakaların %90'ının histolojilerinde granülomlar ortaya çıkar (70). Crohn hastalığıyla ilişkili oral aftlar tipik olarak mandibular ve maksiller sulkuslar boyunca lineer erozyonlar şeklinde ortaya çıkar. Pyostomatitis vegetans (ülseratif kolit ve Crohn hastalığında görülen pyoderma gangrenosumun oral eşdeğeri), biyopsiyle ayırt edilebilen ayrı bir antitedir, ancak aynı zamanda Crohn hastalığından muzdarip bir hastadaki ağrılı oral lezyonların ayırıcısında da yer alır. Crohn hastalığının oral ülserinin histopatolojisi klasik granüloamatöz inflamasyonu gösterirken, pyostomatitis vegetans nötrofillerle birlikte akantoz gösterir (71).

Biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, çocukların %16'sında (<16 yaş) ve yetişkinlerin %26'sında RAS olduğu belirlenmiştir. Çölyak hastalığında aftöz ülserlerin patogenezi açık değildir, ancak bu hastalarda malabsorbsiyona

sekonder düşük serum demir, folik asit ve B12 düzeyleri ile ilişkili olabilir (72). Çölyak hastalığına bağlı oral lezyonların gastrointestinal semptomlardan birkaç yıl önce ortaya çıkabileceği kabul edilmeli, dolayısıyla gastrointestinal lezyonlar olmasa bile doku transglutaminaz ve endomisyal antikor taraması yapılmalıdır (69).

RAS olan hastalarda genel popülasyona göre bir takım hematolojik eksikliklerin daha yaygın olduğu bulunmuştur. Bir araştırma, tek başına veya birlikte ortaya çıkan B12 vitamini, folat ve demir eksikliklerinin her yaştaki hastalarda aftöz stomatit ile ilişkili olduğunu bulmuş, hematolojik eksikliklerin genel sıklığının, rekürren aftı olan 32 yetişkin hastada %56,2, aynı coğrafi bölgede yaşayan kontrollerde ise %7 olduğunu belirlemiştir (73). Bir çalışmada günlük 2000 mg/m² askorbat uygulamasının, minör RAS olan hastalarda ağız ülseri salgınlarında %50'lik bir azalma ve ağrı düzeylerinde azalma ile sonuçlandığı bulunmuştur (74).

Karmaşık etiyolojiye sahip bir vaskülit olan Behçet hastalığı, ciddi oral ve genital ülserasyonlarla ilişkilidir. Vakaların %80'inde mukozal aft başlangıç belirtisidir. Ön veya arka üveit şeklinde göz tutulumu, eritema nodozum gibi deri lezyonları ve daha az sıklıkla merkezi sinir sistemi bozuklukları görülebilmektedir. Küçük ve büyük damarlardaki vasküler lezyonlar sıklıkla ortaya çıkar ve kendini koroner arterit, arteriyel veya venöz tromboz olarak gösterebilir. Paterji testinin pozitif çıkması yararlı olabilir ancak Behçet hastalığı tanısı koymak için gerekli değildir (75). Behçet hastalığında patognomonik bir bulgu yoktur; bunun yerine tanı bir puanlama sistemine göre konulur (rekürren göz tutulumu, rekürren oral aftlar ve rekürren genital aftların her biri iki puan, deri lezyonları, MSS tutulumu ve vasküler lezyonların her biri 1 puandır) ve >4 puan Behçet hastalığına işaret eder (75). Histopatoloji spesifik değildir ve lökositoklastik vaskülit gösterir. Mukokutanöz hastalığın tedavisi küratif değildir ve ciddi vakalarda esas olarak topikal ve intralezyonel steroidler, antiinflamatuvarlar ve immünosupresan ilaçlardan oluşur (69).

2.2.5.6. Stres

RAS ataklarıyla sonuçlanan stresin rolü hala belirsizdir. RAU gelişiminde genellikle akut psikolojik bozuklukların rol oynayabileceğine inanılmaktadır. Ülserin başlangıcı tükürükteki kortizol veya reaktif oksijen türlerinin yüksek seviyelerine bağlanabilir. Stres ayrıca yanak veya dudak ısırmasına yol açabilir veya ağız mukozasında hasara neden olan eylemleri şiddetlendirebilir. Stresli durumların, lökositlerin miktarını ve aktivitesini artırarak tükürük kortizolünde ve/veya inflamasyonda immün düzenleyici aktivitede geçici bir artışa neden olduğu varsayılmaktadır. Bu nedenle psikolojik durum ile RAU'ların görülme sıklığı arasındaki ilişki belirsizdir (76).

2.2.5.7. Tütün Kullanımı

Tütün kullanımı ağız kanseri, ağız mukozası lezyonları ve periodontal hastalık için bir risk faktörüdür. RAS insidansının sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu bulunmuştur ve klinik gözlem, bazı sigara içenlerin sigarayı bıraktıktan sonra ağız ülserlerinde artış yaşadığını göstermektedir (77). Sigarayı bırakan hastalar sıklıkla RAS'tan şikayetçidir. İlgi çekici bir özellik, tütün içen hastalarda RAS'ın nadiren görülmesidir. Ana açıklama, tütünün oral mukozanın keratinizasyonunu artırabileceği ve bunun da mukozayı ülserasyona daha az duyarlı hale getirebileceğidir (78). Hill ve ark., sigarayı bıraktıktan birkaç hafta sonra başlayan kompleks bir aft vakasını tanımlamaktadır. Geleneksel ajanlara yanıt vermeyen hasta, nikotin pastilleriyle başarılı bir şekilde tedavi edilmiş, özellikle sigarayı bırakmış kişilerde, geleneksel tedavi başarısız olduğunda nikotin replasman tedavisinin kullanılması önerilmiştir (79). Axell ve Henricsson tarafından yapılan bir çalışmada tütün ve RAS'ın negatif korelasyona sahip olduğu ve lökoödem antijenik maddelerin epitele girişini engelleyebileceği sonucuna varmıştır (80).

2.2.5.8. Enfeksiyöz Faktörler

Bakteriyel (*Streptococcus oralis*, *Helicobacter pylori*) ve viral (HSV, varicella-zoster virüsü, sitomegalovirüs ve adenovirüsler) antijenlerin, immünolojik yanıtı değiştirebilen ve daha sonra yatkın kişilerde RAS tetikleyebilen potansiyel faktörler olduğu rapor edilmiştir (64). Ancak Greenspan ve ark. streptokok ya da viral antijenlere karşı hücre aracılı aşırı duyarlılığın ve de oral mukozal ve streptokok antijenleri arasındaki çapraz reaktivitenin RAS patogenezinde muhtemelen bir rol oynamadığı sonucuna varmıştır (81).

Oral mukozanın normal kolonizasyonu nedeniyle suçlanması zor olsa da çeşitli bakteri, virüs ve mantarların RAS hızlandırmada veya sürdürmede rol oynadığı düşünülmektedir (69).

Helicobacter pylori, mide mukozasında kolonize olduğu ve peptik ülser hastalığının oluşumunda büyük rol oynadığı bilinen gram-negatif bir bakteridir. Ancak *H. pylori*'nin RAS'taki rolü halen tartışmalıdır. *H. pylori* bakterileri aktif ülserlerden izole edildiğinde ve enfeksiyonun ortadan kaldırılması oral ülserlerin çözülmesine yol açtığında, bir zamanlar RAS'ın sebebi olduğu düşünülüyordu. Daha güncel literatür, *H. pylori*'nin büyük olasılıkla bir yolcu enfeksiyonu olduğunu ve gerçek bir RAS tetikleyicisi olmadığını ileri sürmektedir (82). Normal oral floradaki büyük bakteri yükünün aktif ülserlerin iyileşmesini bozabilmesine veya geciktirebilmesine rağmen, RAS'ın bakteriyel bir tetikleyicisi olduğunu gösteren çok az kanıt vardır (69).

Pediyatrik popülasyonda, sistemik viral enfeksiyonla ilişkili olarak oral enanemler yaygındır. Herpangina ve el-ayak-ağız hastalığının her ikisi de oral veziküllerle ortaya çıkar ve

echovirus ve coxsackievirus dahil çocuk felci olmayan enterovirüs türlerinden kaynaklanır. Herpangina genellikle anterior faucial sütunlar, bademcikler, yumuşak damak veya uvula üzerinde birkaç küçük vezikül olarak kendini gösterir. El-ayak-ağız hastalığının vezikülleri yanak mukozasını, dili, yumuşak damağı ve diş etini etkiler. El ve ayaklardaki lezyonlar, kırmızı bir haleyle çevrelenmiş keseciklere dönüşen kırmızı papüllerdir. Her iki viral sendrom da halsizlik, ateş ve yalnızca destekleyici bakımla tedavi edilen üst solunum yolu hastalıklarıyla ilişkilidir (83).

Hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonda, herpetiform RAS sıklıkla herpetik gingivostomatit olarak yanlış teşhis edilir, bu nedenle herpes simpleks enfeksiyonunu ekarte etmek için Tzanck smear testi, viral kültür veya viral polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya lezyonlardan deri biyopsisi yapılması mantıklıdır. Herpetiform RAS ile ilişkili prodromal semptomlar tipik olmadığından, halsizlik, ateş, baş ağrısı, anoreksi ve sinirlilik, herpetik gingivostomatitin klinik teşhisini akla getirebilir (69).

2.2.5.9. Sistemik Hastalıklar

Klinik olarak RAS'a benzer lezyonlarla ilişkili sistemik bozukluklar anemiye yol açan beslenme yetersizlikleri, Behçet sendromu, sıklıkla nötropeni, HIV enfeksiyonu, reaktif artrit, Sweet sendromu, Magic sendromudur (35, 37).

PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit Birlikteliği) sendromu, İnflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit), çölyak hastalığı ve HIV hastalığı gibi sistemik hastalıkları olan bireyler RAS'a yatkındır (64). Ayrıca RAS, Behçet hastalığının tanı kriterlerinden biridir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları veya çölyak hastalığı olan hastaların, besinlerin malabsorbsiyonuna bağlı olarak besin eksikliği komplikasyonlarına yakalanma olasılığı daha yüksektir. Üstelik bu hastalarda oral aftöz ülserasyonlarla sonuçlanan otoimmün reaksiyonlar görülme eğilimi vardır (64). HIV enfekte hastaların bağışıklık sistemi zayıftır ve CD4 lenfositlerin azalması ve CD8 lenfositlerin artması nedeniyle RAS geliştirme riski daha yüksektir (84).

Behçet hastalığı, oral ve genital ülserler ve deri (eritema nodozum, püstüler vaskülit), oküler (ön veya arka üveit), artrit, vasküler (hem arteriyel hem de venöz vaskülit), merkezi sinir sistemi (meningoensefalit) ve gastrointestinal tutulum ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (35, 37). Behçet hastalığı Akdeniz çevresinde ve antik “İpek Yolu” üzerinde Türkiye, İran, Kore, Japonya gibi yerlerde yaygın olarak görülmektedir. Hastalığın görülme sıklığı Türkiye'de 1:250 ile 1:1000, ABD ve Kuzey Avrupa'da ise 0,1:100.000 ile 0,6:100.000 arasında bildirilmektedir (35, 37).

Aftöz stomatit, HIV ile enfekte kişilerde potansiyel olarak zayıflatıcı bir bozukluğu gösterir; HIV ile enfekte hastaların yaklaşık %5-15'inde aftöz stomatit gelişmiştir. Buna rağmen, bağışıklık sistemi yeterli kişilerde ağrılı aftöz ağız lezyonları gelişebilir, ancak bunlar tipik olarak HIV ile enfekte kişilerde, özellikle ileri derecede bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde görülenden daha kendi kendini sınırlayan bir seyir gösterir. HIV ile enfekte bireylerde karakteristik olarak daha büyük, daha ağrılı, daha yavaş iyileşen ve bağışıklık sistemi yeterli kişilere kıyasla daha sık rekürren ağız ülserleri bulunur (35, 37).

Sıklık nütropenide dolaşımdaki nütrofillerin sayısı azalır, hatta geçici olarak yok olabilir. Hastalık bebeklik döneminde başlayan periyodik ateşli ataklarla karakterizedir ve otitis, furonkül, mastoidit ve RAS ile ilişkilidir (33, 35, 37).

2.2.7. Teşhis

RAS tanısı hasta öyküsü ve klinik bulgulara dayanır. Lezyonlar bir ila birkaç yuvarlak, sıg, ağrılı ülser arasında değişebilir ve birkaç günden birkaç aya kadar nöbetler halinde tekrarlayabilir. RAS'ın en az 5 formu vardır, ancak en yaygın olanları minör (MiRAS), majör (MaRAS) ve herpetiformis ülserlerdir (HU) (69). Minör RAS en sık görülenidir ve RAS'lı hastaların yaklaşık %80'ini etkiler. Primer (idiopatik) ve sekonder (sistemik) minör RAS tanıların ayrımı için Natah ve ark. tarafından tanı kriterleri geliştirilmiştir. Dört majör kriterin tamamı ve 10 minör kriterden en az 1'ine sahip hastalarda idiopatik minör RAS tanısı konulabilmektedir (35). Fakat bu tanı kriterleri kesin ve genel geçer değildir.

Majör kriterler şunlardır:

1. Veziküller olmaksızın yüzeysel ve düzenli kenarlara sahip, ince eritematöz halo ile çevrelenmiş, sarı-gri bir tabana sahip, çapı 1 cm'den küçük tek veya çoklu yuvarlak/oval şekilli ülserlerin oluşumu
2. Son üç yıl içinde en az üç atak geçirilmesi ve farklı odak bölgelerinin etkilenmesi,
3. Ülserin ağrılı olması ve harekete maruz kalma ile ağrının artması
4. Ülserin tedaviyle veya kendiliğinden tedavisiz sekel bırakmadan iyileşmesi

Minör kriterler arasında pozitif bir RAS aile öyküsü olması, ilk atağın 40 yaşından önce başlaması; ülserlerin keratinize olmayan ağız mukozasında oluşması; her ülserasyonun birkaç günden iki haftaya kadar sürmesi; düzensiz rekürrens göstermesi ; histolojide spesifik olmayan inflamasyonun varlığı; atakların hormonal değişikliklerle; belirli gıdalara veya ilaçlara maruz kalma, enfeksiyonlar, stres ve lokal travma ile tetiklenmesi; özellikle ferritin, folat, demir, B vitamini ve çinko gibi bir hematinik eksiklik ile beraberlik göstermesi, sigara kullanmamak

veya sigarayı bıraktıktan sonra ülser gelişmesi; lokal veya sistemik steroidlerle tedaviye olumlu yanıt (35).

MaRAS, RAS'lı hastaların yaklaşık %10'unda görülebilen ciddi bir RAS formudur. MaRAS'ın neden olduğu ülserler 1 cm'den büyük olabilir ve sıklıkla dudaklarda, yumuşak damakta ve boğazda gelişebilir. 6 haftaya kadar kalıcıdır. MaRAS sıklıkla ergenlikten sonra başlar, kroniktir ve 20 yıl veya daha fazla sürer (85, 86). Herpetiformis ülserleri RAS'lı hastaların yaklaşık %1-10'unu etkiler. Aynı anda 100'e kadar ülser mevcut olabilir ve tek lezyonlar yalnızca birkaç milimetre boyutunda olsa da birleşerek büyük ve düzensiz hale gelme eğilimindedirler. HU kadınlarda daha sık görülür. İsmine rağmen herpes virüsü ile herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır (86).

Birçok otoimmün hastalıkta (87), başka klinik bulgularla ilişkili olarak çoklu oral aft ve ülserler gözlemlenebilir veya ilaç kullanımı (88) veya genetik hastalıkta (89) ortaya çıkabilir. RAS'ın görüldüğü diğer karmaşık inflamatuvar sendromlar arasında ağız ve genital ülserlerle beraber inflame kıkırdak (MAGIC) sendromu ile (90), aft, farenjit ve adenit ile birlikte periyodik ateş (PFAPA) sendromu yer alır (91). Beslenme yetersizliklerinde (92), glutene duyarlı enteropatide (çölyak hastalığı), inflamatuvar barsak hastalığında ve HIV enfeksiyonu (93) dahil olmak üzere immün yetmezliklerde RAS teşhisi konulabilir (94).

Orofaringeal mukozanın rekürren ülseratif lezyonları birçok viral veya bakteriyel enfeksiyonla ilişkili olabilir (95); bu nedenle immünosupresif veya immünomodülatör tedaviye başlamadan önce enfeksiyöz bir etiyolojinin dışlanması önemlidir. AIDS, HIV-1/2 virüslerinin neden olduğu ilerleyici bir viral enfeksiyondur ve vakaların %8'inde ülseratif ağız belirtileri görülür (96). Ülseratif lezyonların bir başka nedeni de oral ve perioral ülserlerin sık görülen semptomlar olduğu HSV enfeksiyonu (HSV-1/2) olabilir (97). Rekürren orofaringeal ülserler, sekonder sifiliz, tüberküloz, histoplazmoz, Lyme hastalığı, COVID-19, Epstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi çeşitli bulaşıcı hastalıklarda teşhis edilmiştir (95). Ağız boşluğundaki ülseratif lezyonların etiyolojisinde *Helicobacter pylori*'nin rolü hala tartışma konusudur (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu kesitsel çalışmaya Temmuz 2023- Kasım 2023 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'ndan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na konsültasyon istenen veya Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na rutin oftalmolojik muayene için başvuran, Dermatoloji kliniğinde RAS tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara, çalışmanın yöntemi ve amacı hakkında detaylı açıklamalar yapıldı. Bütün gönüllülerden ve hastalardan Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma protokolü Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay no: 2023/130, Tarih: 20.06.2023).

3.2. Örneklem Seçimi

3.2.1. Dahil edilme Kriterleri

Temmuz 2023- Kasım 2023 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na oftalmolojik muayene için başvuran, Dermatoloji kliniğinde RAS tanısı alan, çalışma için onam veren 16 yaş üstünde ve 65 yaş altında 38 hasta çalışma grubu olarak belirlendi.

Kontrol grubu için, kliniğimizde Temmuz 2023- Kasım 2023 tarihleri arasında muayene edilen yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubu ile uyumlu sağlıklı kişilerden ve sağlıklı hastane personelinin 38 kişi seçildi.

3.2.2. Dışlama Kriterleri

Hasta grubu için dışlama kriterleri:

- Koroid kalınlığını etkileyebilecek aterosklerotik kalp hastalığı, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon varlığı
- Serebrovasküler hastalık öyküsü
- Behçet Hastalığı, Crohn Hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi kronik inflamatuvar hastalık tanısı
- Glokom, üveit, retinal vasküler ve maküler hastalıklar, kornea ve lens hastalıkları vb. oküler hastalık tanısı almış olma
- 5 D'den fazla sferik ve 3D'den fazla silindirik kırma kusuru olması,
- Herhangi bir göz içi cerrahi girişim veya refraktif cerrahi öyküsü,

Aynı dışlama kriterleri kontrol grubu için de uygulandı ve kontrol grubu RAS tanısı almayan sağlıklı bireylerden seçildi.

3.3. Verilerin Toplanması

Yukarıdaki kriterlere göre çalışmaya dahil edilen hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), RAS tanısı, hastalık süresi ve RAS tanısı için reçete edilen ilaçlar kaydedildi. RAS tanısı hastadan alınan anamnez ve lezyonun klinik görünümüne göre dermatolog tarafından konuldu. RAS tanısı Natah ve ark.'nın tanımladığı dört majör tanı kriter olan tipik görüntüsü, rekürrens göstermesi, dokunmakla ağrılı oluşu ve lezyonun kendini sınırlamasına göre konuldu (35). Hastaların sağ gözlerinden elde edilen oftalmolojik veriler kaydedildi.

3.4. Oftalmolojik Muayene

Çalışmaya dahil edilen RAS hastalarına ve sağlıklı bireylere bütün oftalmolojik muayeneler ve ölçümler aynı göz hekimi (E.B.) tarafından uygulandı. Olgulara oftalmolojik muayenede öncelikle otorefraktometre cihazı (Nidek ARK-510A Auto Ref-Keratometer, Nidek Co., LTD., Japonya) ile refraksiyon, temassız tonometre (Canon TX-20P, Full Auto Tonometer, Canon Inc., Japonya) ile GİB ölçümleri yapıldı. Refraksiyon sonuçları sferik eşdeğer olarak kaydedildi. Sonrasında Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopi ve fundus muayeneleri yapıldı. Daha sonra, optik biyometri cihazı (HaagStrait Diagnostics Biometer LS-900, Haag-Strait AG, İsviçre) ile aksiyel uzunluk (AU), santral korneal kalınlık (SKK) ve keratometri (K1, K2) ölçümleri alındı.

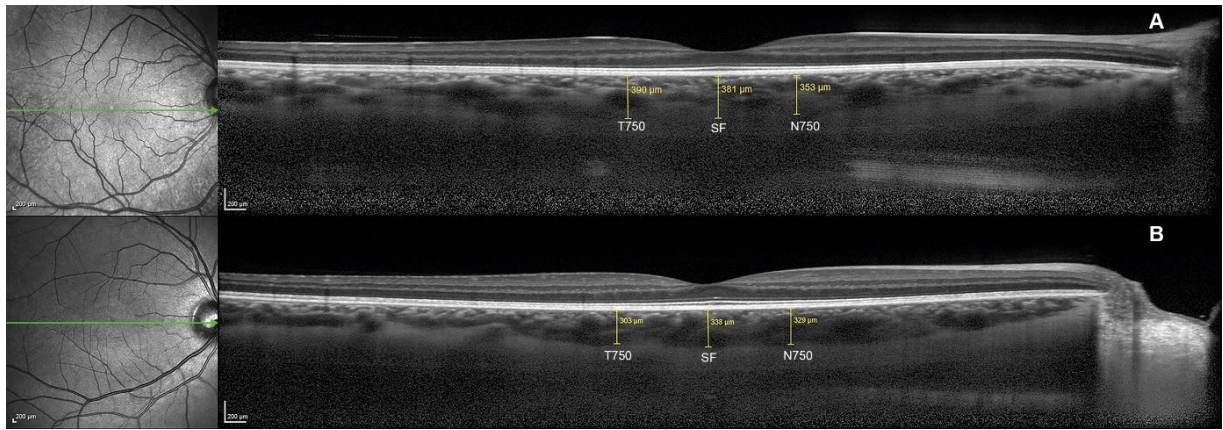
3.5. Optik Koherens Tomografi Görüntüleme

Hastalar, SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Almanya) cihazının otomatik fiksasyon noktasına bakarak fikse olduktan sonra araştırmacı tarafından çekimleri gerçekleştirildi. SD-OCT ile santral retina, koroid ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıkları ölçümü yapılarak katılımcıların muayeneleri tamamlandı. RSLT kalınlığı ölçümlerinde cihazda bulunan RSLT ölçüm modu parametrelerinde değişiklik yapılmaksızın ölçüm gerçekleştirildi ve çalışma için RSLT kalınlığı olarak sadece altı segmentin ortalamasından elde edilen global RSLT değerleri kaydedildi.

OCT ile retina ve koroid kalınlığı ölçümlerinde Spectralis OCT yazılımı (versiyon 5,3) yüklü olan cihazda bulunan EDI [enhanced depth imaging] modu ile elde edilen, foveadan geçen horizontal kesit görüntüsündeki santral fovea, santral foveaya 750 µm uzaklıkta nazal ve

temporal segmentler kullanıldı. Retina kalınlığı yazılım yardımı ile otomatik olarak verilen değerler kullanılarak saptandı.

OCT taramaları pupil genişletilmeden elde edildi ve yalnızca görüntü kalitesi >30 olan görüntüler incelendi. İnce düzeltmelerin gerçekleştirilmesi için fovea merkezinden santral subfoveal, fovea merkezinden 750 μ m nazal ve 750 μ m temporal segmentlerden oluşan %100 büyütme ve %200 büyütmede KK ölçümleri kullanıldı. KK tespitinde RPE'nin dış, skleranın iç sınırı arası ölçüldü ve tek uygulayıcı tarafından farklı zamanlarda yapılan iki ölçümün ortalaması alınarak hesaplandı (Şekil 3.1).

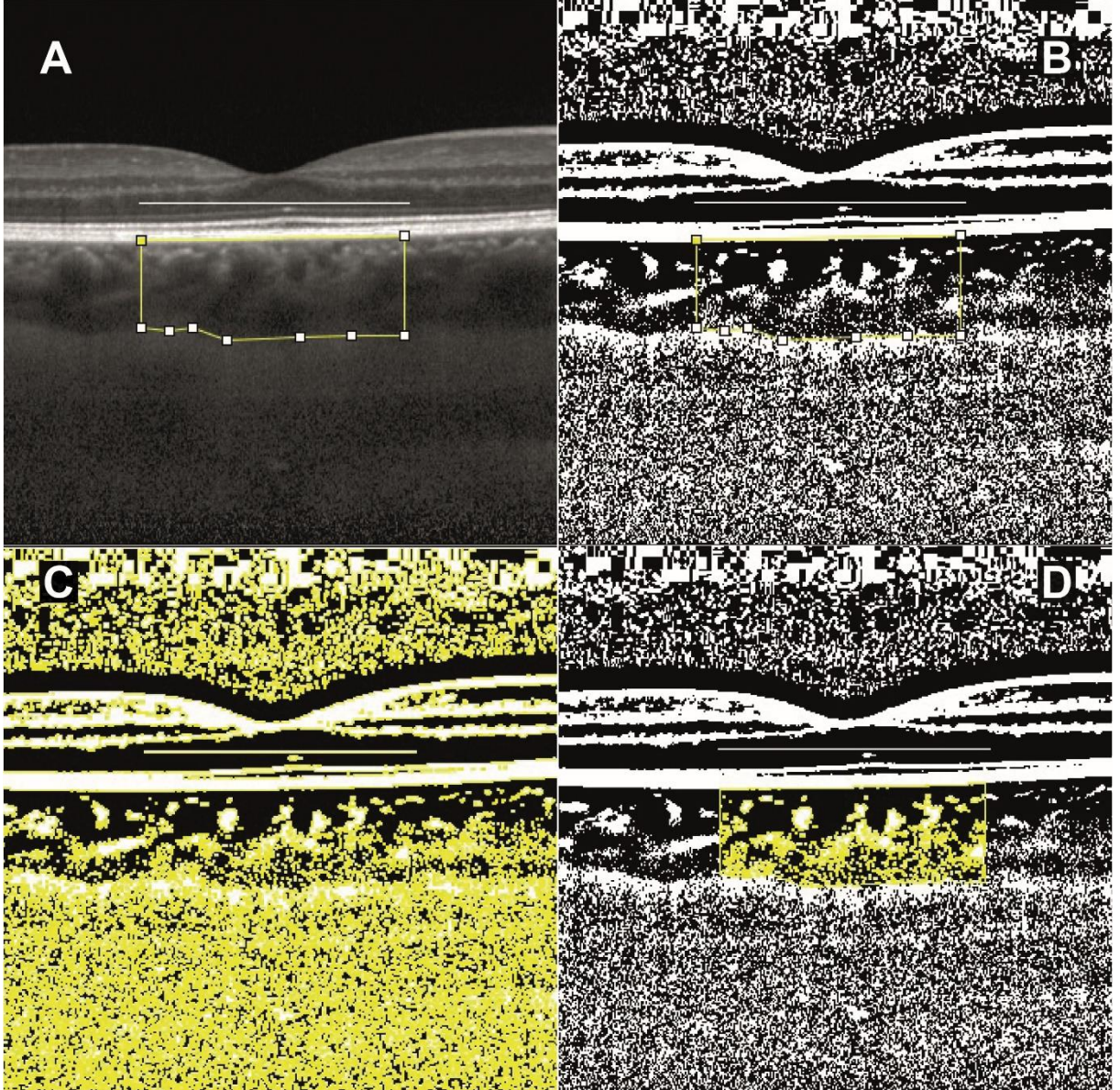


Şekil 3. 1. Üç farklı noktada geliştirilmiş derinlik görüntüleme optik koherens tomografi (EDI-OCT) kullanılarak elde edilen koroid tabakası ve retinanın görüntüsü: merkezi fovea (subfoveal), 750 μ m nazal (N750) ve 750 μ m temporal (T750). (A) Rekürren aftöz stomatiti (RAS) olan hasta (B) Sağlıklı kontrol.

3.6. Koroidal Vasküler İndeks Hesaplanması

KVİ ölçümü için OCT cihazından elde edilen görüntüler literatüre uygun şekilde erişime açık '<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>' Image-J programına aktarıldı. Bu programda resimler şu şekilde işlendi; "Çizgi" aracı seçilip EDI-OCT görüntüsünde bulunan sol alt köşedeki uzunluk ölçeği, piksel sayısına kalibre edildi. Fovea üzerine 1500 mikronluk referans çizgi çizildi. Poligon işaretleme seçildi, referans çizgi baz alınarak üst sınırı RPE'yi alt sınırı sklera koroid bileşkesi olan poligon dörtgen çizildi (A). Görüntü 8 bit formatına getirildi. Auto local threshold şeklinde ayarlandı. Niblack metodu seçildi. Total koroidal alan (TKA) ROI yöneticisine kaydedildi (B).

Ardından RGB (kırmızı, yeşil, mavi) formatı seçilip vasküler yatağın daha iyi görülebilmesi için renk eşiğindeki (threshold color) ilk çubuk 0'a, ikinci çubuk 250'ye ayarlandı. Bu ikinci görüntü de ROI yöneticisine kaydedildi (C). Her iki görüntü ROI yöneticisinde üçüncü bir görüntü olarak birleştirildi (B-C) ve tekrar ROI yöneticisine eklenerek luminal alan (LA) gösterildi (D). Böylelikle elde edilen son alanın (LA) ilk alana (TKA) bölünmesi ile KVİ elde edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3. 2. KVİ (koroidal vasküler indeks) ölçümü

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler GrapPad Instat programı ile yapıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluk varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak kontrol edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Nicel değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (25.-75.persantil) olarak verildi. Nicel değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Kategorik değişkenler arasında bağımsızlık olup olmadığı belirlemek için ki-kare bağımsızlık testi kullanıldı. Kategorik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verildi. $P<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kliniğimize oftalmolojik muayeneye gelen 38 sağlıklı gönüllü ve 38 RAS hastası çalışmaya dahil edildi. 30'u erkek (%39,5), 46'sı kadın (%60,5) olmak üzere toplam 76 gönüllünün sağ gözleri çalışmaya alındı. Kontrol grubunda 14 katılımcı ve RAS grubunda 16 katılımcı erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P = 0,815$). Kontrol grubunun yaş ortalaması $32,55 \pm 8,57$ [Min-Maks: 17-48] yıl iken RAS grubunun yaş ortalaması $30,34 \pm 11,34$ [Min-Maks: 17-59] yıldır ve iki grubun yaş ortalaması istatistiksel olarak benzerdi ($P = 0,161$).

Hastaların oftalmolojik bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.1'de sunulmuştur. Kontrol grubu hastaların göz içi basıncı (GİB) değerlerinin ortalaması $13,35 \pm 2,39$ mmHg [Min-Maks:8-21] iken RAS grubunun GİB değerlerinin ortalaması $13,68 \pm 2,17$ mmHg [Min-Maks:7-18] olarak belirlendi ve iki grup arasından GİB parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($P = 0,139$).

Sferik eşdeğer (SE) ortalaması kontrol grubunda $-1,23 \pm 1,32$ D [Min-Maks: -4,75 – 0,50] iken RAS grubunda $-0,75 \pm 0,93$ D [Min-Maks: -3,75 – 1,00] olarak belirlendi fakat iki grup arasında SE açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($P = 0,185$) (Tablo 4.1).

Görme keskinliği ortalaması kontrol grubunda $0,999 \pm 0,003$ [Min-Maks: 0,98 – 1,00] iken RAS grubunda $0,989 \pm 0,051$ [Min-Maks: 0,70 – 1,00] olduğu tespit edildi fakat iki grup arasında görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($P = 0,829$) (Tablo 4.1).

Aksiyel uzunluk (AU) ortalaması kontrol grubunda $23,81 \pm 0,92$ mm [Min-Maks: 22,12 – 25,58] iken RAS grubunda $23,42 \pm 0,74$ mm [Min-Maks: 22,07– 24,97] olarak hesaplandı fakat iki grup arasında aksiyel uzunluk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($P = 0,061$) (Tablo 4.1).

Santral kornea kalınlığı (SKK) ortalaması kontrol grubunda $533,66 \pm 32,69$ μ m [Min-Maks: 460 – 621] iken RAS grubunda $538,37 \pm 29,27$ μ m [Min-Maks: 479 – 607] olarak belirlendi fakat iki grup arasında SKK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($P = 0,510$) (Tablo 4.1).

Kontrol grubu hastaların K1 ve K2 değerlerinin ortalaması sırasıyla $42,64 \pm 1,34$ D [Min-Maks: 39,43 – 45,94] ve $43,53 \pm 1,35$ D [Min-Maks: 41,3 – 46,72] iken RAS grubunun K1 ve K2 değerlerinin ortalaması sırasıyla $43,14 \pm 1,39$ D [Min-Maks: 39,27 – 46,18] ve $44,11 \pm 1,55$ D [Min-Maks: 39,81 – 47,84] olarak belirlendi ve iki grup arasından K1 ve K2 parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($P > 0,05$).

Tablo 4. 1. Hastaların oftalmolojik bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Kontrol Grubu (n=38)	RAS Grubu (n=38)	P değeri
	<i>Ortalama ± SS</i> <i>Medyan [Min-Maks]</i>	<i>Ortalama ± SS</i> <i>Medyan [Min-Maks]</i>	
GİB (mmHg)	13,35 ± 2,39 13,0 [8 – 21]	13,68 ± 2,17 14,0 [7 – 18]	0,139
SE (D)	-1,23 ± 1,32 -1,0 [-4,75 – 0,50]	-0,75 ± 0,93 -0,625 [-3,75 – 1,00]	0,185
GK	0,999 ± 0,003 1,00 [0,98 – 1,00]	0,989 ± 0,051 1,00 [0,70 – 1,00]	0,829
AU (mm)	23,81 ± 0,92 23,86 [22,12 – 25,58]	23,42 ± 0,74 23,36 [22,07 – 24,97]	0,061
SKK (µm)	533,66 ± 32,69 539 [460 – 621]	538,37 ± 29,27 539,5 [479 – 607]	0,510
K1 (D)	42,64 ± 1,34 42,46 [39,43 – 45,94]	43,14 ± 1,39 43,27 [39,27 – 46,18]	0,118
K2 (D)	43,53 ± 1,35 43,26 [41,3 – 46,72]	44,11 ± 1,55 44,36 [39,81 – 47,84]	0,087

SE: Sferik eşdeğer, GK: Görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, AU: Aksiyel uzunluk, SKK: Santral kornea kalınlığı

Hastaların SD-OCT bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.2’de sunulmuştur. Santral fovea kalınlığı (SFK) ortalaması kontrol grubunda $221,24 \pm 15,45 \mu\text{m}$ [Min-Maks: 201 – 261] iken RAS grubunda $215,89 \pm 16,69 \mu\text{m}$ [Min-Maks: 192 – 271] olarak tespit edildi fakat iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($P = 0,135$) (Tablo 4.2).

Retina sinir lifi tabakası (RSLT) ortalaması kontrol grubunda $100,55 \pm 8,93 \mu\text{m}$ [Min-Maks: 82 – 120] iken RAS grubunda $98,37 \pm 9,57 \mu\text{m}$ [Min-Maks: 68 – 118] olarak belirlendi fakat iki grup arasında RSLT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($P = 0,307$) (Tablo 4.2).

Subfoveal koroid kalınlığı (KK) ortalaması kontrol grubunda $322,24 \pm 85,01 \mu\text{m}$ [Min-Maks: 107 – 498] iken RAS grubunda $363,26 \pm 81,99 \mu\text{m}$ [Min-Maks: 235 – 619] olarak hesaplandı. İki grup arasında subfoveal KK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

görüldü ($P = 0,046$). RAS hastalarının subfoveal KK ortalaması, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P < 0,05$) (Tablo 4.2).

Temporal KK ortalaması kontrol grubunda $317,16 \pm 86,73 \mu\text{m}$ [Min-Maks: 126 – 505] iken RAS grubunda $345,71 \pm 90,62 \mu\text{m}$ [169 – 625] olarak tespit edildi fakat iki grup arasında temporal KK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($P = 0,165$) (Tablo 4.2).

Nazal KK ortalaması kontrol grubunda $307,55 \pm 86,09 \mu\text{m}$ [Min-Maks: 118 – 508] iken RAS grubunda $331,61 \pm 87,36 \mu\text{m}$ [204 – 618] olarak belirlendi fakat iki grup arasında nazal KK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($P = 0,231$) (Tablo 4.2).

Koroidal vasküler indeks (KVİ) ortalaması kontrol grubunda $0,69 \pm 0,03$ [Min-Maks: 0,64 – 0,75] iken RAS grubunda $0,71 \pm 0,03$ [0,65 – 0,77] olarak tespit edildi. İki grup arasında KVİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($P = 0,042$). RAS hastalarının subfoveal KVİ ortalaması, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($P < 0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Hastaların SD-OCT bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Kontrol Grubu (n=38)	RAS Grubu (n=38)	
	<i>Ortalama $\pm$ SS</i>	<i>Ortalama $\pm$ SS</i>	P değeri
	<i>Medyan [Min-Maks]</i>	<i>Medyan [Min-Maks]</i>	
RSLT (μm)	$100,55 \pm 8,93$ 102 [82 – 120]	$98,37 \pm 9,57$ 99,5 [68 – 118]	0,307
SFK (μm)	$221,24 \pm 15,45$ 218,5 [201 – 261]	$215,89 \pm 16,69$ 215,5 [192 – 271]	0,135
Subfoveal KK (μm)	$322,24 \pm 85,01$ 327 [107 – 498]	$363,26 \pm 81,99$ 349 [235 – 619]	0,046
Temporal KK (μm)	$317,16 \pm 86,73$ 294,5 [126 – 505]	$345,71 \pm 90,62$ 336 [169 – 625]	0,165
Nazal KK (μm)	$307,55 \pm 86,09$ 306 [118 – 508]	$331,61 \pm 87,36$ 318,5 [204 – 618]	0,231
KVİ	$0,69 \pm 0,03$ 0,69 [0,64 – 0,75]	$0,71 \pm 0,03$ 0,71 [0,65 – 0,77]	0,042

SD-OCT: Spektral domain-optik koherens tomografi, RSLT: Retina sinir lifi tabakası, SFK: Santral fovea kalınlığı, KK: Koroid kalınlığı, KVİ: Koroidal vasküler indeks

5. TARTIŞMA

Oral mukozanın kronik inflamatuvar ülserasyonu ağırlı RAS'lara neden olur (32). RAS patogeneğinde immünogenetik altyapı, enfeksiyonlar, beslenme yetersizlikleri, travma ve hormonal faktörler rol oynayabilir (99). Aftöz ülserlerin gelişiminde immün yanıtın artırılması ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının rolü vardır (1). RAS, Behçet hastalığı gibi sistemik hastalıkların yokluğunda aftöz ülserleri tanımlar. RAS aynı zamanda oral ve genital ülserler, göz tutulumu ve cilt lezyonlarıyla ilişkili olan Behçet hastalığının ana belirtisidir (100). Daha önce yapılan bir çalışmada RAS tanısı alan hastaların %52,2'sinde ortalama 7,7 yıl içerisinde Behçet hastalığının tanı kriterlerinin geliştiği görülmüştür (101). Behçet hastalığına ek olarak RAS, Sweet sendromu, Reiter sendromu ve inflamatuvar barsak hastalığı ile de ilişkili olabilir. Ayrıca demir, folik asit ve B12 vitamini eksikliğine bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (102).

RAS ve Behçet hastalığı arasında klinik ve immünolojik benzerlikler vardır. T-yardımcı 17 (Th17) hücreleri inflamasyon üzerine etkileri nedeniyle her iki hastalığın etiyolojisinde ve mukozal dokuların inflamatuvar evrelerinde önemli rol oynamaktadır (103). Behçet hastalarının %35 ila %90'ında oküler bulgular görülür. Behçet hastalığının en belirgin oküler bulgusu üveittir. Daha az görülen bulgular arasında konjonktivit, kornea ülserleri, sklerit (104), koroid inflamasyonu ve posterior vaskülit sayılabilir (105). Behçet'te oküler bulgular iyi tanımlanmış olmasına rağmen RAS'lı hastalarda gözlenen oküler bulgulara ilişkin bilgilendirici veriler bulmak zordur. Serefican ve Dogan oküler sorunların Behçet hastalığına benzer bir inflamatuvar yolu paylaşmasından yola çıkarak yaptıkları bir çalışmada RAS'lı hastaların oküler değerlerini sağlıklı bireylerle karşılaştırmış ve bu hastalarda subfoveal KK değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmiştir (7). Biz de bu kesitsel tez çalışmamızda 38 RAS'lı hastanın oftalmolojik bulgularını (GİB, sferik eşdeğer, görme keskinliği, AU, SKK, K1 ve K2) ve SD-OCT ile ölçtüğümüz RSLT, SFK, subfoveal KK, temporal KK, nazal KK ve KVİ değerlerini inceleyerek, yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubu ile uyumlu 38 sağlıklı bireyin değerleri ile karşılaştırdık.

Koroid kalınlığının polipoidal koroid vaskülopati (106), diyabetik retinopati (107), hipertansiyon (108), ankilozan spondilit (109), hiperkolesterolemi, sarkoidoz ve tümörler (110) gibi sistemik hastalıklarla korele olduğu gösterilmiştir. Sistemik inflamatuvar durumlara ek olarak, bazı araştırmacılar kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasisli hastalarda koroid kalınlığını araştırmışlar ve psoriasisli hastalarda nazal, temporal ve subfoveal KK değerlerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (111, 112).

Oküler tutulumu olan ve oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında koroid tutulumu ve KK artışı tanımlanmıştır (113). Behçet'in aktif aşamasında ölçülen KK değerlerinin, remisyon aşamasında alınan ölçümlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (114). Yeşilirmak ve ark. KK verilerini Behçet panüveitinin aktif, remisyon ve son dönem dönemleri arasında değerlendirmiş ve son dönemdeki gözler için KK'nın anlamlı derecede daha ince olduğunu, aktif fazdaki gözlerin ise önemli ölçüde daha kalın olduğunu belirlemiştir (114). Benzer şekilde Park ve arkadaşları 24 aydan uzun süredir posterior üveiti olan Behçet hastalarında KK'nın azaldığını bildirmişlerdir (115). Yazarlar, Behçet hastalığının erken evresinde akut atakların takip ettiği koroid efüzyonunun koroidde kalınlaşmaya neden olabileceğini, oysa üveit ile birlikte uzun süreli hastalık sürecinin koroidde koriokapiller atrofi ve fibrozisi indükleyerek koroidin incelmesine neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (114). Behçet hastalığının en belirgin bulgusu RAS, Behçet tanısından yaklaşık 6 ila 7 yıl önce ortaya çıkar. Bu nedenle daha önce RAS tanısı konmuş hastalarda özellikle oküler şikayetin eşlik ettiği durumlarda Behçet hastalığı düşünülmelidir. Behçet hastalarının %30 ila %70'inde oküler hastalık gösterilmiştir. Genellikle oküler semptomlar oral ülserasyonlardan 2 yıl sonra başlar (100, 116). Bu nedenle RAS'lı bazı hastaların ileride Behçet hastalığından etkilenebileceğini söyleyebiliriz. Daha önce yapılan çalışmada RAS'lı hastalarda subfoveal KK'nın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Bu çalışmamızda da benzer şekilde RAS hastalarının subfoveal KK değerlerinde sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı artışın yanı sıra KVİ değerlerinde de artış tespit ettik. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde sadece RAS'lı hastalarda KVİ değerlerinin OCT ile değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda RAS'lı hastalarda subfoveal KK kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede arttığı fakat temporal ve nazal KK değerlerinin de daha yüksek olduğu ancak bunların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. KK'daki anlamlı artışın sadece subfoveal bölgede olması muhtemeldir çünkü koroid tabakasındaki vasküler değişikliklerin, subfoveal koroidin daha yüksek damar yoğunluğu nedeniyle, koroidin diğer bölümleriyle karşılaştırıldığında esas olarak subfoveal bölgede meydana geldiği bilinmektedir (7). Bu da subfoveal KK artışını açıklayabilir.

Koroid dışı retinal katmanların beslenmesinden sorumlu olup koroid değişiklikleri görülen hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Koroidal vasküler değişiklikler ile stromanın ayrımı zordur. Bu dezavantajın üstesinden gelmek için, teknolojik gelişmeler, EDI-OCT cihazı kullanılarak koroidin daha derin fiziksel özelliklerinin görselleştirilmesini sağlamıştır ve OCT ile ölçülen KVİ, koroiddeki vasküler değişiklikleri daha iyi değerlendirmek için daha spesifik, niceliksel ve güvenilir bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (117). Koroidin

vasküler luminal alanı, interstisyel stromal alanı ve toplam subfoveal koroid alanı, EDI-OCT kullanılarak ayrı ayrı ölçülebilir. Daha sonra luminal alanın subfoveal koroid alana oranı olarak indeks hesaplanır ve bu, koroiddeki vaskülaritenin yüzde oranını gösteren bir veri sağlar (117). Son zamanlarda çok sayıda retina ve koroid hastalığında KVI'nın değiştiği gösterilmiştir (117, 118). KVI yaş, aksiyel uzunluk, refraktif durum, GİB, sistolik kan basıncı ve diürenal ritm dahil olmak üzere çoğu fizyolojik değişkenden koroidal kalınlığı göre çok daha az etkilendiği gösterilmiştir (26).

KVI koroidal kalınlık ölçümüne göre çok daha güvenilir bir ölçümdür. Santral koroid kalınlığı kullanarak koroid değişikliklerinin analizi düşük tekrarlanabilirliğe ve düşük güvenilirliğe sahip olabileceğinden KVI, sadece koroid kalınlığı kullanımıyla ilişkili sınırlamaların üstesinden gelebilecek koroid vaskülaritesinin değerlendirilmesi için daha stabil ve objektif bir belirteç olabilir (119). KVI değerlerinde senil makula dejenerasyonu, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, açık açılı glokom, santral, seröz koryoretinopati (SSKR) gibi pek çok hastalıkta normal popülasyona oranla fark gözlenmiştir (27, 120, 121). Koroidin Haller ve Sattler/koryokapillaris tabakalarının değerlendirilmesi de koroidal değişiklikleri gösteren farklı bir parametredir (24, 123). Zhao ve ark. tarafından yapılan geniş çaplı bir çalışmada EDI-OCT'de dikey olarak 100µ ve üstü genişliğe sahip olan koroidal damarlar haller tabakasının bir parçası olarak kabul edilerek koroidal tabakalar değerlendirilmiştir (122). Senil makula dejenerasyonu ve SSKR gibi hastalıklarda koroidal tabakaların oranları ile ilgili farklılıklar bildirilmiştir (113). Arıbaş retinal ven tıkanıklığı (RVT) geçirmiş olgularda koroidal değişiklikleri değerlendirerek bu bulguların retinal vaskülarite ve diğer klinik özellikler ile ilişkisini incelediği tez çalışmasında KVI oranının RVT grubunda, hem RVT kontralateral grubuna göre hem de kontrol grubuna göre azalmış olduğunu kaydetmiştir (120). İnternal karotis arter (ICA) stenozu saptanan 142 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, KVI'nin ICA stenozunda erken belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (123). Yapılan son çalışmalarda, KVI ile ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) haritasının farklı halkaları, alt alanları veya kadrantlarındaki değişim incelenerek, KVI'nin çeşitli korioretinal hastalıkların patogenezi hakkındaki anlayışımızı geliştirip, koroid vaskülaritesindeki, koroid ve retinal hacimlerindeki lokal değişikliklerin değerlendirmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (124). Göz tutulumu olmayan Behçet hasta gruplarında yapılan çalışmalarda KVI'nin sağlıklı bireylere kıyasla azaldığı ve Behçet hastalığının göz tutulumu olmasa bile koroidal kanlanmayı azaltabileceği gösterilmiştir (125, 126).

Evereklioglu ve ark. 68 oküler Behçet hastalarında EDI-OCT ölçümleri almış, KVI, TKA, luminal alan ve luminal alan/stromal alan oranı değerlerinin, hem aktif hem de inaktif

Behçet hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, KVI'nin oküler Behçet hastalarında ciddi vasküler lümen kaybıyla birlikte toplam koroid hacim kaybının göstergesi olabileceğini göstermiştir (118).

Farklı oküler hastalıklarda KVI'nin arttığı çalışmalar da mevcuttur. HLAB27(+) ile ilişkili üveitlerin incelendiği bir çalışmada aktif üveit atağı geçiren hastaların hem üveitli hem de sağlıklı gözlerindeki KVI'nin atak esnasında arttığı bulunmuştur. Bu durum inflamatuvar ve vazoaaktif sitokinlerin salınımına bağlı olarak, intraoküler inflamasyon ve koroidal vazodilatasyona sekonder koroidal kanlanma ve kalınlığının artmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (127). Üveitli hastalarda damar lümenini daraltabilecek bir vaskülit olmadığından vazodilatasyona bağlı KVI yüksek bulunmuş olabilir. Farklı bir çalışmada sistemik lupus eritematozuslu hastalar incelenmiş ve üveit öyküsü olmayan grup ile kontrol grubu arasında KVI açısından fark saptanmamıştır (26). Loiudice ve ark. (128) çalışmalarında hem santral hem de retinal ven dal oklüzyonu görülen hastalarda, sağlıklı gözlerle kıyasla koroid vaskülaritesindeki değişiklikler OCT ile değerlendirmiş ve hasta gözlerde KVI'nin yanı sıra TKA ve luminal alanda da bir artış olduğunu tespit etmiştir. Benzer bulgular Tang ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiştir (129). Makula ödeminin tipine göre sınıflandırılan bir çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında kistoid maküler ödemli gözlerde subfoveal KK, santral maküler kalınlık, TKA, LA, subfoveal alan ve KVI değerleri daha yüksek bulunmuştur. Mikst maküler ödem paterni (intraretinal ve subfoveal) olan gözlerde de kontrol grubuna kıyasla artmış santral maküler kalınlık ve KVI gözlenmiştir. Buna karşılık, maküler ödem olmayan grupta subfoveal KK, santral maküler kalınlık, TKA, LA, subfoveal alan ve KVI'de kontrol grubuna kıyasla hiçbir fark görülmemiştir (128). Biz de çalışmamızda KVI değerinin RAS hastaların gözlerinde, sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde arttığını belirledik. Bu durum RAS varlığında inflamasyon artışına bağlı olabilir.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlamaları vardır. Öncelikle çalışmaya alınan hasta sayısı yetersiz olabilir. Bu nedenle sonuçların gelecekte daha büyük örneklemlemlerle yapılacak araştırmalarla doğrulanması gerekmektedir. İkincisi, mevcut çalışma yalnızca bir merkezde gerçekleştirilmiştir. Çok merkezli çalışmalarla daha objektif sonuçlara ulaşılabilir. Üçüncüsü, bu kesitsel çalışmadır. Bu nedenle RAS hastalarında yüksek subfoveal KK ve KVI değerlerinin kalıcı olup olmadığı açık değildir.

Her ne kadar KVI kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve koroid vaskülaritesinin incelenmesi için genel geçer olarak güvenilir ve umut verici bir araç olarak kabul edilmiş olsa da oftalmologların rutin kullanımında bazı sınırlamalar vardır. EDI-OCT görüntülerinin ayrıntılı incelenmesi gerekir; bu, cihazın yazılımına belirli bir aşinalık gerektirir. Ancak KVI,

RAS hastalarının oküler hastalıklarının uygun tedavisinde dikkate alınması gereken prognostik bir parametre olarak kullanılabileceğinden ilginç bilgiler sağlayabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Koroidin KVI ile araştırılması, (i) RAS patogenezi daha iyi anlamak, (ii) subklinik oküler tutulumu erken teşhis etmek, (iii) hastalığın ilerlemesini ve aktivitesini izlemek ve (iv) yeni tedavi fırsatlarının bulunmasıyla hastalığın yönetimini sağlamak için potansiyel bir araç olabilir. Bu çalışmada EDI-OCT kullanarak 3 farklı noktadan KK verilerini ölçtük ve ilk kez RAS hastalarında KVI değerini araştırdık ve sonuçları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık. RAS hastalarında subfoveal KK değerlerinin sağlıklı bireylere kıyasla arttığını fakat temporal ve nazal KK değerlerinin iki grup arasında anlamlı bir fark göstermediğini tespit ettik. Ayrıca RAS hastalarının KVI değerlerinin, sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirledik. Vasküler luminal alanın, koroidal alana oranı ile belirlenen KVI'nin, RAS patogenezi koroid bileşenlerinin ne şekilde yer aldığı ile ilgili daha ayrıntılı bilgi üretilmesine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

İnflamatuvar bir hastalık olan RAS, Behçet hastalığının başlangıç bulgusu olarak da sık sık ortaya çıkmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu tez çalışmamız, RAS hastalarının KVI'lerinde anlamlı bir artış olduğunu bildiren ilk çalışmadır. RAS'lı hastalardaki inflamatuvar yol oküler kan akışını artırarak KK ve KVI'nin artmasına neden olabilir. RAS'lı hastaların muayenesinde saptanan oküler değişiklikler, RAS Behçet hastalığının öncüsü olabileceğinden, Behçet hastalığının erken teşhisi açısından önemli olabilir. Bu çalışmadan güçlü sonuçlara varmak için henüz çok erken olmasına rağmen, RAS hastalarında subklinik oküler inflamasyonun artmış olabileceği öne sürülebilir. RAS ile oküler hastalık riskinin artıp artmadığının açıklığa kavuşturulması için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Uzun süreli zamana bağlı bir çalışma tasarımı, RAS hastalarının daha uzun süre takip edilerek oküler hastalığa veya Behçet hastalığına yatkınlığı olup olmadığının belirlenmesi için olanak sağlayacaktır. Ayrıca gelecekteki çalışmalarda RAS için belirtilen tüm predispozan, çevresel ve diğer faktörlerin (enfeksiyon faktörleri), RAS patogenezi ile ilişkileri incelenebilir; RAS ile ilişkili diğer sistemik hastalıklardaki (PFAPA sendromu, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, çölyak hastalığı vs) rolleri aydınlatılabilir. Böylelikle kliniklerde RAS ile ilişkili hastalıkları teşhis ve tedavi etmek için yaşanan zorlukların üstesinden gelinebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Slebiada Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2014 Jun;62(3):205-15. doi: 10.1007/s00005-013-0261-y.
2. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011 Sep;15(3):252-6.
3. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol*. 2016 Jul-Aug;34(4):475-81.
4. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996 Feb;81(2):141-7.
5. Takci Z, Karadag AS, Ertugrul DT, Bilgili SG (2015). Elevated insulin resistance in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Oral Investig* 19: 1193-7.
6. Sereflican M, Sereflican B, Dagistan E, Goksugur N, Kizildag B. Subclinical atherosclerosis in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2016;22:573-7.
7. Sereflican B, Dogan Ü. Subclinical ocular inflammation in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Can J Ophthalmol* 2021;56(5): 294-298.
8. Knight B, Lopez MJ, Patel BC. Anatomy, Head and Neck: Eye Levator Palpebrae Superioris Muscles. 2023 Mar 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30725606.
9. Rehman I, Hazhirkarzar B, Patel BC. Anatomy, Head and Neck, Eye. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482428/>
10. Karpnich NO, Caron KM. Schlemm's canal: more than meets the eye, lymphatics in disguise. *J Clin Invest*. 2014 Sep;124(9):3701-3.
11. Kim SY, Motlagh M, Naqvi IA. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 15, 2023. Neuroanatomy, Cranial Nerve 4 (Trochlear)
12. Network CV. Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature. *The Retin. Its Disord*. 2011 Apr 19;179.
13. American Academy of Ophthalmology. 2. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. 2022-2023 Basic and Clinical Science Course. pp 76-79.
14. American Academy of Ophthalmology. 12. Retina and Vitreous. 2022-2023 Basic and Clinical Science Course. pp 5-20.
15. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(2):144-68.
16. Imanishi S, Tomita Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Molecular and Cellular Regulations in the Development of the Choroidal Circulation System. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 11;24(6):5371.
17. Chhablani J, Barteselli G. Clinical applications of choroidal imaging technologies. *Indian J Ophthalmol*. 2015 May;63(5):384-90.
18. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):496-500.

19. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography--current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May;24(3):213-21.
20. Adhi M, Read SP, Liu JJ, Fujimoto JG, Duker JS. High-speed ultrahigh-resolution OCT of Bruch's membrane in membranoproliferative glomerulonephritis type 2. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014 Nov-Dec;45(6):614-7.
21. Tan KA, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng CY, Keane PA, Agrawal R. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Survey of ophthalmology*. 2016 Sep 1;61(5):566-81.
22. Barteselli G, Bartsch DU, El-Emam S, Gomez ML, Chhablani J, Lee SN, Conner L, Freeman WR. Combined depth imaging technique on spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013 Apr;155(4):727-32, 732.e1.
23. Barteselli G, Bartsch DU, Viola F, Mojana F, Pellegrini M, Hartmann KI, Benatti E, Leicht S, Ratiglia R, Staurengi G, Weinreb RN, Freeman WR. Accuracy of the Heidelberg Spectralis in the alignment between near-infrared image and tomographic scan in a model eye: a multicenter study. *Am J Ophthalmol*. 2013 Sep;156(3):588-592.
24. Singh SR, Vupparaboina KK, Goud A, Dansingani KK, Chhablani J. Choroidal imaging biomarkers. *Surv Ophthalmol*. 2018.
25. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, et al. Choroidal Structure in Normal Eyes and After Photodynamic Therapy Determined by Binarization of Optical Coherence Tomographic ImagesBinarization of OCT on Choroid. *Invest Ophth Vis Sci*. 2014;55(6):3893-3899.
26. Agrawal R, Gupta P, Tan K-A, Cheung CMG, Wong T-Y, Cheng C-Y. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study. *Scientific Reports*. 2016;6:21090.
27. Agrawal R, Wei X, Goud A, Vupparaboina KK, Jana S, Chhablani J. Influence of scanning area on choroidal vascularity index measurement using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(8):e770-5.
28. Pellegrini M, Giannaccare G, Bernabei F, Moscardelli F, Schiavi C, Campos EC. Choroidal vascular changes in arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:43-9.
29. Yang J, Wang E, Yuan M, Chen Y. Threedimensional choroidal vascularity index in acute central serous chorioretinopathy using swept-source optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(2):241-7.
30. Wei X, Mishra C, Kannan NB, Holder GE, Khandelwal N, Kim R, et al. Choroidal structural analysis and vascularity index in retinal dystrophies. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(1): e116-e21.
31. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9(3):306-21.
32. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am*. 2014 Apr;58(2):281-97.
33. Rogers RS 3rd, Bekic M. Diseases of the lips. *Semin Cutan Med Surg*. 1997 Dec;16(4):328-36.
34. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med*. 1989 Jan;18(1):21-7.

35. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Apr;33(3):221-34.
36. Boldo A. Majör recurrent aphthous ulceration: case report and review of the literature. *Conn Med.* 2008 May;72(5):271-3.
37. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2005 Jan;49(1):31-47, vii-viii.
38. Tarakji B, Umair A, Babaker Z, Sn A, Gazal G, Sarraj F. Relation between psoriasis and geographic tongue. *J Clin Diagn Res.* 2014 Nov;8(11):ZE06-7.
39. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol.* 2000 Nov-Dec;21(6):389-93. doi: 10.1053/ajot.2000.18872. PMID: 11115523.
40. Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol.* 2017 Sep-Oct;35(5):421-434.
41. Giannetti L, Murri Dello Diago A, Lo Muzio L. Recurrent aphtous stomatitis. *Minerva Stomatol.* 2018 Jun;67(3):125-128. doi: 10.23736/S0026-4970.18.04137-7.
42. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1980 May;49(5):409-12.
43. Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(7):645-8.
44. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int.* 2000 Feb;31(2):95-112.
45. Landesberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990 Feb;69(2):205-8.
46. Burnett PR, Wray D. Lytic effects of serum and mononuclear leukocytes on oral epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1985 Feb;34(2):197-204.
47. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Talal N. Antibody-dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthous ulceration. *Clin Exp Immunol.* 1981 Jun;44(3):603-10.
48. Lehner T. Immunoglobulin estimation of blood and saliva in human recurrent oral ulceration. *Arch Oral Biol.* 1969 Apr;14(4):351-64.
49. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Hoover CI, Jacobsen PL, Shillitoe EJ, Armitage GC. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol.* 1985 Sep;14(8):592-602.
50. Häyrynen-Immonen R. Immune-activation in recurrent oral ulcers (ROU). *Scand J Dent Res.* 1992 Aug;100(4):222-7.
51. Pedersen A, Hougen HP, Kenrad B. T-lymphocyte subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 1992 Apr;21(4):176-80.
52. Regezi JA, MacPhail LA, Daniels TE, DeSouza YG, Greenspan JS, Greenspan D. Human immunodeficiency virus-associated oral Kaposi's sarcoma. A heterogeneous cell population dominated by spindle-shaped endothelial cells. *Am J Pathol.* 1993 Jul;143(1):240-9.
53. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. T-lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985 Aug;60(2):175-81.

54. Sun A, Chen HM, Cheng SJ, Wang YP, Chang JY, Wu YC, Chiang CP. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2015 Apr;44(4):300-5.
55. Neville BW. Update on current trends in oral and maxillofacial pathology. *Head Neck Pathol*. 2007 Sep;1(1):75-80.
56. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007;85:193e200.
57. Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurol* 2007;6:830e8.
58. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009;22:9e16.
59. Almozni G, Zini A, Mizrahi Y. Elevated serum IgE in recurrent aphthous stomatitis and associations with disease characteristics. *Oral Dis* 2014;20:386e94.
60. Yilmaz S, Cimen KA. Familial Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2010;30:1107e9.
61. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2012;41:149:52.22.
62. Stone OJ. Aphthous stomatitis (canker sores): a consequence of high oral submucosal viscosity (the role of extracellular matrix and the possible role of lectins). *Med Hypotheses*. 1991;36:341:4.
63. Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:571:5.25.
64. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp*. 2014;62:205:15.6.
65. Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galloway AR, Main AN, Russell RI. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:595e8.
66. Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin*. 2003;21:33-9.
67. Scully C. Aphthous ulceration. *N Engl J Med*. 2006;355:165-72.
68. Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic evaluation of food-related allergic diseases. *Allergy, Asthma & Clinical Immunol*. 2009;5(1):2.
69. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017 Mar;10(3):26-36.
70. McCallum D, Kinmont PDC. Dermatologic manifestations of Crohn's disease. *Br J Dermatol*. 1968;80:1-8.
71. Nico MM, Hussein TP, Aoki V, Lourenço SV. Pyostomatitis vegetans and its relation to inflammatory bowel disease, pyoderma gangrenosum, pyodermatitis vegetans, and pemphigus. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(8):584-588.
72. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc*. 2011;77:b39.

73. Compilato DO, Carroccio AN, Calvino FR, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010 Jun;24(6):667-73.
74. Yasui K, Kurata T, Yashiro M, et al. The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. *Acta Paediatrica*. 2010;99(3):442–445.
75. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD) The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338–347.
76. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, et al. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet*. 2008;35:427–432.
77. Mirbod SM, Ahing SI. Tobacco-associated lesions of the oral cavity: Part I. Nonmalignant lesions. *J Can Dent Assoc* 2000;66(5):252-6.
78. McRobbie H, Hajek P, Gillison F. The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. *Nicotine Tob Res* 2004;6(4):655-9.
79. Hill SC, Stavrakoglou A, Coutts IR. Nicotine replacement therapy as a treatment for complex aphthosis. *J Dermatolog Treat* 2010;21(5):317-8.
80. Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand*. 1985;43:121-5.
81. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Hoover CI, Jacobsen PL, Shillitoe EJ, et al. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985;14:592e602.
82. Gomes CC, Gomez rs, Zina lG, amaral fr. recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori* *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(2):e187–191.
83. Stewart CL, Chu EY, Introcaso CE, Schaffer A, James WD. Coxsackievirus A6-induced hand-foot-mouth disease. *JAMA Dermatol*. 2013 Dec;149(12):1419-21.
84. Chiang CP, Chueh LH, Lin SK, Chen MY. Oral manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998;97:600e5.
85. Yasui K, Kurata T, Yashiro M, Tsuge M, Ohtsuki S, Morishima T. The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. *Acta Paediatr*. 1992. 2010;99(3):442–445.
86. Montgomery-Cranny JA, Wallace A, Rogers HJ, Hughes SC, Hegarty AM, Zaitoun H. Management of recurrent aphthous stomatitis in children. *Dent Update*. 2015;42(6):564–566, 569–572.
87. Mandel VD, Farnetani F, Vaschieri C, et al. Pemphigus with features of both vulgaris and foliaceus variants localized to the nose. *J Dermatol*. 2016;43(8):940–943.
88. Celentano A, Tovar S, Yap T, Adamo D, Aria M, Mignogna MD, et al. Oral erythema multiforme: trends and clinical findings of a large retrospective European case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120(6):707–716.
89. Ponti G, Meschieri A, Pollio A, et al. Fordyce granules and hyperplastic mucosal sebaceous glands as distinctive stigmata in Muir-Torre syndrome patients: characterization with reflectance confocal microscopy. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(7):552–557.
90. Lê Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, et al. Aortic insufficiency and recurrent valve prosthesis dehiscence in MAGIC syndrome. *J Rheumatol*. 1993;20(2):397–398.

91. Kawashima H, Nishimata S, Shimizu T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, et al. Highly suspected case of FAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) syndrome. *Pediatr Int.* 2001;43(1):103–106.
92. Eversole LR, et al. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases. Selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(6):555–571.
93. Porter SR, Scully C, Luker J, et al. Complications of dental surgery in persons with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(2):165–167.
94. Zakrzewska JM, Robinson P, Williams IG, et al. Severe oral ulceration in patients with HIV infection: a case series. *Oral Dis.* 1997;3(Suppl 1):S194–196.
95. Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN, et al. Ulcerated Lesions of the oral mucosa: clinical and histologic review. *Head Neck Pathol.* 2019;13(1):91–102.
96. Patil N, Chaurasia VR, Babaji P, Ramesh D, Jhamb K, Sharma AM, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestation in human immunodeficiency virus-infected patients in Karnataka, India. *Eur J Dent.* 2015;9(1):47–52.
97. Arduino PG, Porter SR, et al. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Dis.* 2006;12(3):254–270.
98. Li L, Gu H, Zhang G, et al. Association between recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2014;18(6):1553–1560.
99. McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *J Oral Pathol Med.* 2007 Nov;36(10):615-20.
100. Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2009 Apr;156(1):1-11.
101. Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *J Dermatol.* 1995 Dec;22(12):926-9.
102. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 2007 Aug 31;48(4):573-85.
103. Ozyurt K, Celik A, Sayarlioglu M, Colgecen E, Inci R, Karakas T, Kelles M, Cetin GY. Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2014 Oct;43(9):691-5.
104. Accorinti M, Pesci FR, Pirraglia MP, Abicca I, Pivetti-Pezzi P. Ocular Behçet's Disease: Changing Patterns Over Time, Complications and Long-Term Visual Prognosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017 Feb;25(1):29-36.
105. Iaccarino G, Cennamo G, Forte R, Cennamo G. Evaluation of posterior pole with echography and optical coherence tomography in patients with Behçet's disease. *Ophthalmologica.* 2009;223(4):250-5.
106. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011 May 1;118(5):840-5.
107. Rewbury R, Want A, Varughese R, Chong V. Subfoveal choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. *Eye.* 2016 Dec;30(12):1568-72.

- 108.Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014 Dec 1;55(12):7775-85.
- 109.Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, Turk A, Capkin E, Can I, Serdar OF, Mollamehmetoglu S, Ayar A. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocular immunology and inflammation*. 2014 Dec 1;22(6):434-8.
- 110.Tan KA, Gupta P, Agarwal A, Chhablani J, Cheng CY, Keane PA, Agrawal R. State of science: choroidal thickness and systemic health. *Survey of ophthalmology*. 2016 Sep 1;61(5):566-81.
- 111.Kılıç R, Kurt A, Acer E, Öktem Ç, Kocamış Ö. Choroidal thickness in psoriasis. *International ophthalmology*. 2017 Feb;37:173-7.
- 112.Türkcü FM, Şahin A, Yüksel H, Akkurt M, Uçmak D, Çınar Y, Yıldırım A, Çaça İ. Evaluation of choroidal thickness in psoriasis using optical coherence tomography. *International ophthalmology*. 2016 Dec;36:851-4.
- 113.Chung YR, Kim JW, Choi SY, Park SW, Kim JH, Lee K. Subfoveal choroidal thickness and vascular diameter in active and resolved central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2018;38(1):102-107.
- 114.Yesilirmak N, Lee WH, Gungor SG, Pinarci EY, Akkoyun I, Yilmaz G. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with different phases of Behcet's panuveitis. *Canadian journal of ophthalmology*. 2017 Feb 1;52(1):48-53.
- 115.Park UC, Cho IH, Moon SW, Yu HG. Long-term change of subfoveal choroidal thickness in Behçet's disease patients with posterior uveitis. *Ocular immunology and inflammation*. 2018 Apr 3;26(3):397-405.
- 116.Karadag AS, Bilgin B, Soylu MB. Comparison of optical coherence tomographic findings between Behcet disease patients with and without ocular involvement and healthy subjects. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2017 Mar;80:69-73.
- 117.Agrawal R, Weng RC, Fonollosa A, Giralt L, Artaraz J, Yang P, Huang F, Tan B, Schmetterer L, Sen A, Gupta V, Xin W. Outcome Measures for Disease Monitoring in Intraocular Inflammatory and Infectious Diseases (OCTOMERIA): Understanding the Choroid in Uveitis with Optical Coherence Tomography (OCT). *Ocul Immunol Inflamm*. 2023 Feb;31(2):374-392.
- 118.Evereklioglu C, Polat OA, Gulmez Sevim D, Gahramanov K, Sener H, Sonmez HK, Arda H, Er Arslantas E, Horozoglu F. Choroidal vascularity index and submacular choroidal thickness in patients with Behçet disease assessed with enhanced-depth OCT. *Can J Ophthalmol*. 2023 Sep 22:S0008-4182(23)00274-0.
- 119.Kim M, Choi SY, Park YH. Quantitative analysis of retinal and choroidal microvascular changes in patients with diabetes. *Sci Rep*. 2018;8(1):12146.
- 120.Arıbaş YK. Retinal Ven Oklüzyonlarında Koroidal ve Retinal Vasküler Değişiklikler. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı. Ankara Şubat 2019.
- 121.Park Y, Cho KJ. Choroidal vascular index in patients with open angle glaucoma and preperimetric glaucoma. *PloS one*. 2019;14(3):e0213336-e0213336.
- 122.Zhao J, Wang YX, Zhang Q, Wei WB, Xu L, Jonas JB. Macular Choroidal Small-Vessel Layer, Sattler's Layer and Haller's Layer Thicknesses: The Beijing Eye Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4411.
- 123.Li S, Lang X, Wang W, Yang Y, Wang J, Li H, et al. Choroidal vascular changes in internal carotid artery stenosis: a retrospective cohort study in Chinese population. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):215.

- 124.Goud A, Singh SR, Sahoo NK, Rasheed MA, Vupparaboina KK, Ankireddy S, et al. New insights on choroidal vascularity: a comprehensive topographic approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(10):3563-9.
- 125.Simsek M, Aksoy M, Ulucakoy RK. Evaluation of retinal and choroidal microcirculation in Behçet's disease. *Eye*. 2022 Jul;36(7):1494-9.
- 126.Kurtuluş YB. Göz Tutulumu Olmayan Behçet Hastalarında Optik Koherens Tomografi Bulguları ve Koroidal Vaskülarite İndeksi Ölçümü. Uzmanlık Tezi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Aydın 2022.
- 127.Kim, M., R.Y. Kim, and Y.H. Park, Choroidal Vascularity Index and Choroidal Thickness in Human Leukocyte Antigen-B27-Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019. 27(8): p. 1280-1287.
- 128.Loiodice P, Covello G, Figus M, Posarelli C, Sartini MS, Casini G. Choroidal Vascularity Index in Central and Branch Retinal Vein Occlusion. *J Clin Med*. 2022 Aug 15;11(16):4756.
- 129.Tang F., Xu F., Zhong H., Zhao X., Lv M., Yang K., Shen C., Huang H., Lv J., Zeng S., et al. Comparison of subfoveal choroidal thickness in eyes with CRVO and BRVO. *BMC Ophthalmol*. 2019;19:133. doi: 10.1186/s12886-019-1143-9.