

Behçet Hastalığında Oral Sağlık ve Hastalığın Gelişimindeki Yeri

Oral Health and its Etiological Role in Behcet's Disease

Gonca Mumcu, *Tülin Ergun

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul
*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Mikrobiyal faktörlerin Behçet hastalığının etyolojisinde rol oynayabileceği hipotezi, ilk olarak, hastalığı tanımladığı dönemde Dr. Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüştür. Hastalığı oluşturan mekanizmaların halen tam olarak aydınlanmamasına karşın son yıllarda mikrobiyal etkenlerin önemini destekleyen çok sayıda veri elde edilmiştir. Bu veriler ağırlıklı olarak oral sağlık, oral flora elemanları ve Streptokoklar konusunda yoğunlaşmıştır. Bu nedenle, bu derlemenin ilk bölümünde oral sağlık ve mikrobiyal etkenlerin hastalığın oluşumundaki rolüne değinilecektir. Ardından Behçet hastalarının izlemi ve tedavisi sırasında, oral sağlıkla ilgili olarak klinisyenlerin dikkat etmesi gereken ana başlıklar vurgulanacaktır. (*Turkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 39-41*)

Anahtar Kelimeler: Oral sağlık, Behçet hastalığı, oral ülser, oral hijyen, oral flora

Summary

The etiological role of microbial factors has been hypothesized by Dr. Hulusi Behçet while he first described the entity. Although mechanisms of disease have not been clarified so far, significant data regarding the importance of microbial factors has been obtained. This data is concentrated mainly on oral health, oral flora elements and Streptococci. Accordingly, the role of oral health and microbial factors in the aetiology of the disease will be discussed in the first part of this review. Then, oral health care related topics will be highlighted for clinicians who treat and follow patients with Behcet's disease. (*Turkderm 2009; 43 Suppl 2: 39-41*)

Key Words: Oral health, Behcet disease, oral ulcer, oral hygiene, oral flora

Giriş

Behçet hastalığında oral mikrobiyal faktörlerin önemli olabileceğine dair ilk bulgular, 1970'li yıllarda, hastalarda dental girişimler sonrasında hastalığın alevlenmesinin gözlemlenmesine dayanmaktadır¹. Behçet hastalarının oral floraları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, *Streptococcus sanguis* (*S. sanguis*)'in hem miktar olarak arttığı hemde sağlıklı bireylerde görülenden farklı suşların bulunduğu saptanmıştır². Bu farklı suşlarla yapılan deri testlerinde, streptokok suşlarına karşı deri testi yanıtının sağlıklılardan anlamlı biçimde yüksek olduğu gözlenmiştir. Deri testi sonrasında hastaların %17,6'sında hastalığın mukokutanöz veya diğer sistemik bulgularının aktive olduğu belirlenmiştir³. Ayrıca

hastalarda streptokok antijenlerine karşı artmış TNF- α yanıtının olduğu saptanmıştır. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda, hastalık bulgularının minosiklin, azitromisin, penisilin gibi antibiyotiklere yanıt verdiği görülmüştür⁴⁻⁶. Hastalığın "olmazsa olmaz" bulgusu olan aftların, mikrobiyal kolonizasyonun en yoğun olduğu bölgelerden biri olan oral bölgede görülmesi, yukarıda özetlenen verilerle birleştirildiğinde, hastalığın oluşumunda oral sağlığın rolü olabileceği görüşü önem kazanmıştır.

Behçet Hastalarında Oral Sağlık Durumu

Oral bölge ifadesi; oral mukozal yüzeyler, oral flora, tükürük, dental ve periodontal dokuları kapsamaktadır⁷. Oral sağlık, genel sağlık durumunun bir parçasıdır ve gü-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gonca Mumcu, Tepecik Yolu Sk. Evim Sitesi B Blok Daire: 9, Etiler, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 399 93 71 Faks: +90 216 399 62 42 E-posta: goncamumcu@marmara.edu.tr - gmumcu@yahoo.com

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.



nümüzde oral sağlığın kötü olmasının yalnızca Behçet hastalığı için değil, kardiovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, romatoid artrit, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi birçok sistemik hastalık için de risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁸⁻¹⁰.

Oral flora, BH'lığının etyopatogenezi ile ilişkili olarak en fazla çalışılan konulardandır. Bu hastalarda oral florada sağlıklı bireylere göre bazı farklılıkların olduğu da belirlenmiştir^{4,8,11-14}. Behçet hastalarının oral florasında *S. sanguis*'in yaygın olmayan serotiplerinin arttığı bildirilmiştir^{2,15-19}. Bunun yanısıra, dil, supragingival dental plak, bukkal mukoza yüzeylerinde *S. sanguis*'in², tükürükte ise *S. mutans*'in kolonizasyonunun hastalarda, sağlıklı bireylere göre arttığı belirlenmiştir²⁰. *S. mutans* kolonizasyonun, aktif oral ülseri ve major organ tutulumu olan erkek hastalarda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Artmış kolonizasyonun nedenleri açık değildir. Ancak Behçet hastalarında *S. mutans* kolonizasyonunda artışa, mikroorganizmaların tanınmasında rol oynayan ve doğal immün yanıtta yer alan serum mannoz bağlayan lektin düzeyindeki azlığın (<100 ng/ml) neden olabileceği bildirilmiştir²⁰. Oral flora farklılıklarının ve artmış kolonizasyonun sonucu olarak doğal immün sistem aktive olmakta, aft ve diğer hastalık bulgularını oluşturmaktadır. Mikrobial kolonizasyondaki artışa paralel olarak, etyolojisinde streptokokların yer aldığı diş çürüğü²¹ sıklığının da hastalarda arttığı saptanmıştır^{8,16,19,22-25}. Benzer şekilde bu hastalarda, periodontal doku hastalıkları da yaygındır. Dental plak birikiminin ve periodontal cep derinliğinin arttığı, gingiva ve çevre doku da iltihabi değişikliklerin olduğu belirlenmiştir²³⁻²⁹.

Oral sağlığın kötü olması açısından risk grubunu hastalığın ağır seyrettiği, major organ tutulumu olanlar, erkek hastalar ve aktif oral ülseri olanlar oluşturmaktadır²⁴. Bu hastalarda yineleyen oral ülserin varlığı ve ülser iyileşme süresinin uzaması biofilm olarak tanımlanan dental plak birikiminin artmasına neden olmaktadır. Dental plak birikiminin artması ise dental ve periodontal sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir^{5,24}.

Behçet hastalarında oral sağlıkla ilgili bir diğer sorun oral hijyen alışkanlıklarının yeterli olmamasıdır^{24,26}. Genel olarak hastalarda diş fırçalama sıklığının sağlıklı bireylere göre daha az olduğu ve düzenli olarak diş hekimine kontrole gitmedikleri belirlenmiştir^{8,25}. Bunun nedeni sosyokültürel faktörler olabileceği gibi, aftların yarattığı ağrı nedeniyle dişlerin fırçalanmaması da olabilir. Oral hijyeninin yetersiz olması inflamatuvar süreci başlatan faktörlerden biri olabilir. Akman ve ark.'nın araştırmalarında, Behçet hastalarında, IL-1alpha-889C²⁷ ve TNF-alpha-1031C²⁸ alellerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu alellerin taşınması, periodontal sağlığın kötüleşmesi açısından risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak Behçet hastalarında oral hijyen düzeyinin düşük olması, periodontal hastalığı tetiklemekte ve bu durum doğal immüniteyi uyarak çeşitli sitokinlerin salınmasına ve inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine neden olabilmektedir. Bu veriler ışığında oral sağlığın korunması için oral hijyen alışkanlıklarının geliştirilmesi, dental ve periodontal tedavilerin yapılması daha önem kazanmaktadır.

Oral Ülser ve Ağız Sağlığı İlişkisi

Oral mukoza, mikroorganizmalar veya antijenlerin vücuda girişi için önemli bir fiziksel bariyerdir. Ancak floradaki streptokoklar oral mukozaya penetre olabilmektedirler⁴. *S. sanguis*'in oral mukozaya inokülasyonu sonrası lokal inflamatuvar sitokin yanıtının olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir¹⁸. Behçet hastalarında da *S. sanguis* ile uyarı sonrası granülositlerin

TLR (Toll like receptor)-6 ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir³⁰. Ayrıca gram pozitif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipoteikoik asitin (LTA) TLR'lerce tanınabildiği ve immün yanıtı tetikleyebildiği bildirilmiştir³¹. Doğal immün yanıtın uyarılması-na katkıda bulunan proteinlerden bir diğeri ise ısı şoku proteinleridir (HSP). *S. sanguis*'in HSP-65'i ile insan HSP-60 arasındaki homoloji nedeniyle mikroorganizmaya karşı başlayan yanıt, insan ısı şoku proteinine karşı çapraz reaksiyon şeklinde sürmektedir^{13,15,16,32}. Bu açıdan oral hijyenin kötü olmasının ve enfeksiyon odaklarının, farklı reseptör ve yolaklar aracılığıyla mikrobiyal uyarıya ve immün sistemin sürekli aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.

Tükürük ve Oral Sağlık

Tükürük, mukozal yüzeylerin nemli ve temiz tutulmasını sağlar. Lokal immün sisteme ait antimikrobiyal peptidleri bulundurarak oral sağlığın korunmasında önemli rol oynar^{7,33,34}. Behçet hastalarında bir α -defensin olan HNP 1-3'un tükürükte düzeyi artmıştır ve hastalığın şiddetiyle ilişkidir. Diğer defensinlerden LL-37 ve S100 düzeylerinin de benzer eğilimi gösterdiği gözlenmektedir⁸. Bu peptitlerin antimikrobiyal etkilerinin yanısıra doğal immün yanıt gelişiminde önemli oldukları bilinmektedir. Sonuç olarak Behçet hastalarında tükürüğün lokal immün yanıt ve oral sağlık açısından önemli özelliklere sahip olduğu görülmektedir.

Oral Sağlığın Düzelmeleri-Hastalık Şiddeti İlişkisi

Behçet hastalığındaki inflamasyonun yatıştırılabilmesi amacıyla oral hijyen alışkanlıklarının geliştirilmesi, dental-periodontal tedavilerin yapılması ve topikal tedaviler son derece önemlidir³⁵. Oral sağlık ile Behçet hastalığı arasındaki ilişkiden yola çıkarak dental, periodontal tedavilerin hastalığın aktivitesini ve oral ülser gelişimini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Hastalarda gerekli dental tedaviler uygulandıktan sonraki ilk iki gün içinde oral ülser sayısının arttığı görülmüştür. Bu artışın travmaya bağlı paterji etkisiyle açıklanabilmesi mümkündür. Ancak hastalar izlendiğinde, oral ülser sayısında zaman içinde belirgin azalmanın ortaya çıktığı saptanmıştır. Ayrıca dental ve periodontal tedavi döneminde sistemik aktivasyonun olmadığı gözlenmiştir²³. Bu bulgular, oral enfeksiyon odaklarının eliminasyonunun hastalığın aktivitesini azaltabileceğini ve hastalık şiddetini olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Öneriler

- Behçet hastalarının rutin izlemine yapan ekipte mümkünse bir diş hekimi yer almalıdır. Koşullar buna elvermiyorsa, hastalık konusunda deneyimli bir diş hekimi ile yakın iletişim kurularak hastalar izlenmelidir.
- Oral ülserlerin neden olduğu ağrı kişinin daha yumuşak ve karbonhidrat ağırlıklı bir beslenme düzenine dönmesine neden olmaktadır. Bu tür beslenme biofilm olarak tanımlanan dental plak oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca oral ülserler kişinin oral hijyen alışkanlıklarının uygulanmasını da engellemektedir. Bunun sonucu olarak oral sağlık olumsuz yönde etkilenmekte ve bu durum hastalığı kötüleştirilmektedir. Bu nedenle hastalara oral sağlığın önemi ve hastalıkla ilişkisi konusunda bilgi verilmelidir. Düzenli diş fırçalama alışkanlığı kazandırılmalı ve en az altı ayda bir dişhekimi muayenesi önerilmelidir.

- Periyodik muayenelerde oral hijyen eğitiminin tekrarlanması, hastaların bu konuda farkındalığının oluşması ve davranış değişikliğinin gelişmesi açısından büyük önem taşımaktadır.
- Dental girişimler sonrasında, erken dönemde hastalığın alevlenebileceği konusunda hasta ve dişhekimi bilgilendirilmelidir. Bu tedaviler, mümkünse, hastalığın kontrol altına alındığı dönemde yapılmalıdır.
- Dental tedavi sırasında antibiyotik kullanımının hastalığın alevlenmesinin önlenmesi konusundaki etkinliği bilinmemektedir. Ancak travmatik, uzun süreli işlemler öncesinde ampirik antibiyotik kullanımının yararı görülebilmektedir. Oral florayı baskılayabilecek antibiyotikler işlem öncesinde kısa süreli kullanılabilir.
- Sistemik kortikosteroid veya immunsupresif kullanan hastalarda, dental girişimler sonrasında iyileşme olumsuz etkilenebilir ve enfeksiyon riski artabilir. Bu nedenle hastayı izleyen hekimlerle dişhekiminin iletişiminin sağlıklı biçimde yürütülebilmesi ve bu süreçte hastanın daha yakın izlemi önemlidir.

Kaynaklar

1. Tsuchida M, Meneshita S, Okonogi H, Sugimori K, Hoshi K, Horiuchi T ve ark. The role an uncommon type of oral streptococcus sanguis in the etiology of Behçet's disease. *Environ Health Prev Med* 1997;2:59-63.
2. Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, Tsurumizu T, Fuji N, Yokota K, Syuto B, Yamaguchi M, Matsuda H, Oguma K: Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Archives Oral Biol* 1990;35:43-8.
3. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S: Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;15:1029-30.
4. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A: Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997;38:444-54.
5. Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, Direskeneli H: Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005;34:13-6.
6. Calgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I.: The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2062-5.
7. Marsh PD: Role of the oral microflora in health. *Microb Ecol Hlth Dis* 2000;12:130-7.
8. Mumcu G: Behçet disease: Dentist's overview. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(Suppl 50):121-4.
9. Seymour GJ, Ford PJ, Cullian MP, Leishman S, West MJ, Yamazaki K: Infection or inflammation: The link between periodontal and cardiovascular diseases. *Future Cardiol* 2009;5:5-9.
10. Mealey B, Klokkevold P: Periodontal Medicine. *Clinical Periodontology*. Ed. Newman MG, Takei HH, Carranza FA; 9 th Edition Philadelphia W.B. Saunders, 2002;229-52.
11. Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H: The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in behçet's disease-Review. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(Suppl 45):27-33.
12. Direskeneli H: Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology* 2006;45:1461-5.
13. Direskeneli H: Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
14. Gül A: Behçet's disease: An update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(Suppl 24):6-12.
15. Isogai E, Isogai H, Kotake S, Ohno S, Ishihara M, Aoki K, Tojo M, Kaneko F, Yokota K, Oguma K: Antibody cross-reactivity from sera of patients with Behçet's disease with synthetic peptides that have homologies with proteins from *Streptococcus sanguis*. *J Appl Res* 2002;2:185-91.
16. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K: The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's Disease. *Eur J Dermatol* 2008;18:489-98.
17. Tojo M, Yanagihori H, Zheng X, Oyama N, Isogai E, Kimura K, Nakamura K, Kaneko F: Bes-1 DNA fragment encoding streptococcal antigen in skin lesions from patients with Behçet's Disease. *J Appl Res* 2003;3:232-8.
18. Isogai E, Isogai H, Kotake S, Ohno S, Kimura K, Oguma K: Role of *Streptococcus sanguis* and traumatic factors in Behçet's disease. *J Appl Res* 2003;3:64-75.
19. Yoshikawa K, Kotake S, Kubota T, Kimura K, Osogai E, Fujii N: Cloning and sequencing of Bes-1 DNA gene encoding the immunogenic antigen of *Streptococcus sanguis* KTH-1 isolated from the patients with Behçet's disease. *Zentrabl Bakteriell* 1998;287:449-60.
20. Mumcu G, Inanc N, Aydin SZ, Ergun T, Direskeneli H: Association of salivary *S.mutans* colonisation and mannoose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(Suppl 53):32-6.
21. Marsh PD: Dental plaque as a biofilm. *Caries Res* 2004;38:204-11.
22. Oh SH, Lee KY, Lee JH, Bang D. Clinical manifestations associated with high titer of anti streptolysin O in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2008;27:999-1003.
23. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, Pay S, Kose O, Erdem H, Direskeneli H, Günaydin Y, Dinç A: The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in Behçet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med* 2009;38:410-5.
24. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, Direskeneli H: Oral health is impaired in Behçet's disease and associate with disease severity. *Rheumatol* 2004;43:1028-33.
25. Mumcu G, Niazi S, Stewart J, Hagi-Pavli E, Gokani B, Seoudi N, Ergun T, Yavuz S, Stanford M, Fortune F, Direskeneli H: Oral health and related quality of life status in patients from UK and Turkey: A comparative study in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:406-9.
26. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, Bacanlı A, Alpsoy E: Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: a controlled study. *J Clin Periodontol.* 2007;34:485-91.
27. Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1 alpha and -1 beta in Turkish patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2008;300:19-26.
28. Akman A, Sallakci N, Kacaroglu H, Tosun O, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O: Relationship between periodontal findings and the TNF-alpha Gene 1031T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:950-7.
29. Celenlilgil-Nazliel H, Kansu E, Ebersole J. Periodontal findings and systemic antibody responses to oral microorganisms in Behçet's disease. *J Periodontol* 1999;70:1449-56.
30. Yavuz S, Elbir Y, Tulunay A, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H: Differential expression of toll-like receptor 6 on granulocytes and monocytes implicates the role of microorganisms in Behçet's disease etiopathogenesis. *Rheumatol Int* 2008;28:401-6.
31. Cuchacovich M, Merino G, Yamamoto JH, Villarreal F, Saavedra T, Jofre S, Gatica H, Velasquez V, Pizzo SV, Gonzalez-Gronow M: Behçet's disease patients present high levels of deglycosylated anti-lipoteichoic acid IgG and high IL-8 production after lipoteichoic acid stimulation. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 38):27-34.
32. Direskeneli H, Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl 30):44-8.
33. Amerongen AN, Bolscher JG, Veerman ECI. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 2004;38:247-53.
34. Dale BA, Fredericks P. Antimicrobial peptides in the oral environment: Expression and function in health and disease. *Curr Issues Mol Biol* 2005;7:119-33.
35. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain A, Gul A, Houman MH, Kötter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazici H: EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.