

# Behçet Hastalığının Yönetiminde Oral Sağlık ile İlişkili Klinik Parametreleri ve Hasta Kaynaklı Çıktıları Nasıl Değerlendirmeliyiz?

## How Do We Assess the Clinical Parameters Related to Oral Health and the Patient Resources?

<sup>ID</sup> Gonca MUMCU<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Ümit KARAÇAYLI<sup>b</sup>, <sup>ID</sup> Nevsun İNANÇ<sup>c</sup>, <sup>ID</sup> Tülin ERGUN<sup>d</sup>, <sup>ID</sup> Turhan ATALAY<sup>e</sup>,  
<sup>ID</sup> Haner DİRESKENELİ<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi ABD, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>d</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>e</sup>İstanbul Diş Hekimleri Odası, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET** Behçet hastalığı (BH); oral ve genital ülserler, oküler, vasküler, kas-iskelet sistemi, nörolojik ve gastrointestinal tutulum ile karakterize bir inflamatuvar hastalıktır. Oral ülserin varlığı hastalığın tanısı için temel bir klinik bulgudur. Ayrıca, oral ülserler erken dönemde hastalığın ilk belirtisi olarak da görülebilmektedir. Bu nedenle, oral ülserin varlığı BH'li hastalarda hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir faktördür. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, BH'de çevresel faktörlerin ve bazı tetikleyici ajanların, klinik bulguların aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. BH'nin etiopatogenezinde oral floranın etkin rolünün olduğu da gözlenmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda oral ülserler nedeni ile oral hijyen uygulamalarının kısıtlandığı ve oral sağlık düzeyinin kötü olduğu da belirlenmiştir. Kompozit indeks, BH'li hastalarda geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış oral ülsere özel olarak geliştirilmiş bir aktivite indeksidir. Bu hasta kaynaklı aktivite indeksi kullanılarak oral ülserlerin ağrı ve fonksiyonel durum üzerine etkisi değerlendirilebilmektedir. Oral ülsere bağlı ağrı "0-100" puan aralığında görsel analog skala kullanımı ile değerlendirilmektedir. Bu indekste fonksiyonel durum değerlendirmesi ise oral ülsere bağlı olarak oluşan tat almada değişim, konuşmada ve yemede/çinmede/yutmada güçlüğü içermektedir. Sonuç olarak; oral ülserlerin hasta kaynaklı bir aktivite ölçeceği ile değerlendirilmesi bu hasta grubunun izleminde oldukça önemlidir. Böylelikle, bu çalışmada, bu hasta grubunda oral sağlığın, oral hijyenin ve oral sağlıkla ilişkili hasta kaynaklı çıktıların önemi üzerine odaklanmıştır.

**ABSTRACT** Behçet's disease (BD) is an inflammatory disease characterized by mucocutaneous, ocular, vascular, musculoskeletal, neurological and gastrointestinal involvement. Oral ulcer is a keystone for the diagnosis of the disease. In addition, it could be seen as the initial symptom. Therefore, it is an important factor in the evaluation of the disease activity and treatment response in BD. Although its etiology is unknown, environmental factors and some triggering agents are suggested to cause the activation of clinical manifestations. It has been observed that oral flora has effective roles in the etiopathogenesis of BD. Moreover, oral hygiene applications are limited and oral health is also found to be poor due to oral ulcers in this patient group. Composite index (CI) is a validated oral ulcer activity index in BD. The effects of oral ulcer on pain and functional status are evaluated by using this patient-reported activity index. Oral ulcer pain is evaluated with the use of visual analogue scale between 0-100 points. Unpleasant taste, difficulty in speaking and eating/chewing/swallowing due to oral ulcers are assessed in functional limitation. Finally, the use of patient-reported activity index has an important role for follow-up periods of patients in BD. Therefore, this review focuses on the importance of oral health, oral hygiene and oral health related patient-reported outcomes in BD.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet sendromu; oral ülser; ağız sağlığı

**Keywords:** Behçet syndrome; oral ulcer, oral health

**Correspondence:** Ümit KARAÇAYLI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD, Ankara, TÜRKİYE

**E-mail:** ukaracayli@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

**Received:** 01 Jan 2019

**Received in revised form:** 13 Feb 2019

**Accepted:** 14 Feb 2019

**Available online:** 06 Mar 2019

2146-8966 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## BEHÇET HASTALIĞI VE ORAL ÜLSER

Behçet hastalığı (BH); oral ve genital ülserler, cilt, göz, eklem, damar, nörolojik ve gastrointestinal tutulumla seyreden bir hastalıktır. Oral ve genital ülserler ile cilt tutulumu mukokutan tutulum olarak tanımlanmaktadır. Majör organ tutulumu ise mortallite/morbidite riski yüksek olan göz, damar, gastrointestinal ve nörolojik tutulumları içermektedir. Hastalığın etiyolojisinde; mikrobiyal faktörler (streptokoklar, herpes simpleks virüsü), genetik yatkınlık (HLA-B51, MICA) ve immün yanıtla (nötrofil hiperaktivasyonu, T-hücre yanıtı) ilişkili faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>1,2</sup>

Oral ülser, hastalığın en yaygın ve genellikle ilk ortaya çıkan klinik bulgusudur. Yılda en az 3 kez tekrarlanması hastalığın tanı sürecinde oldukça önemli bir bulgudur. Ayrıca, tanıda genital ülserin varlığı, göz (üveit, retinal vaskülit) ve cilt tutulumu (eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar, akne tip nodüller) ile paterji testi pozitifliği de değerlendirilmektedir.<sup>3</sup> Klinik bulguların sıklıkla oral mukozadan başlaması, oral mikrobiyal ekosistemin hastalığı tetikleyen faktör olarak düşünülmesi, oral sağlığın hastalık ile ilişkisinin düşünülmesi açısından oldukça önemlidir.<sup>4,5</sup>

### ORAL FLORA VE ORAL SAĞLIK

Streptokokların oral mukozadaki kolonizasyonu oral ülser oluşumunu tetikleyebilmektedir. Bu görüşü klinik olarak destekleyen bulgular; hastaların diş çürüğü ve tonsillitis gibi enfeksiyonların yaygın olarak görülmesi, dental tedaviler ile hastalığın alevlenmesi ve semptomlar üzerine antimikrobiyal tedavilerin olumlu etkilerinin olması olarak sıralanabilir.<sup>6-11</sup> Oral flora ile hastalık arasındaki ilişki incelendiğinde; *Streptococcus sanguinis*'in sık rastlanmayan şuşlarının oral bölgede artışı, *S. sanguinis*'in buccal epitel hücrelerine adezyonu ile oral mukozada inflamasyon oluşumu gözlenmiştir. Oral mukozaya *S. sanguis*'in penetrasyonu sonrasında, immün yanıtın antijenik benzerlik üzerinden oluşması, lokal inflamatuvar sitokin yanıtının gelişmesi ve immün disregülasyonuna yol açan genetik yatkınlığın varlığında oral ülser oluşabilmektedir.<sup>10,11</sup>

Tükürükteki *Streptococcus mutans* düzeyini incelenen BH'de, özellikle aktif oral ülseri olanlarda

yükselme belirlenmiştir. Doğal bağışıklıkta rol oynayan mikroorganizmaların yüzeyindeki karbonhidratlara bağlanıp komplemanı aktive eden serum manoz bağlayan lektin düzeyi bu hasta grubunda düşük olduğundan bakterilerin fagositozunun tam olarak sağlanamadığı ve bu durumun tükürükte *S. mutans* düzeyinin artışı ilişkili olduğu da gözlenmiştir.<sup>6,12,13</sup> Bu tablo, hem lokal hem de sistemik immün yanıtın ilişkili olması ile açıklanabilmektedir.

Oral sağlığın en önemli bileşenlerinden biri olan tükürük doğal immünitenin bir parçasıdır. İçeriğinde nötrofil ve epitel kökenli antimikrobiyal peptitler barındırmaktadır. Tükürükte nötrofil kökenli HNP 1-3 ve S100 düzeylerinin BH'de sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Epitel ve nötrofil kaynaklı olan LL-37 seviyesinin hastalığın şiddeti ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Ayrıca, HNP 1-3 düzeyindeki azalmanın oral ülser gelişimi için risk oluşturduğu da görülmüştür. BH'de nötrofil kökenli antimikrobiyal peptit düzeylerinin artmasına rağmen, koruyucu etkilerinin buna paralel olmadığı da görülmüştür.<sup>14,15</sup> Bu durum, BH'de nötrofillerin defektli yapısının sentez edilen peptitlerin fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu noktada, oral sağlığın kötü olmasında oral ülserin yanı sıra lokal immünitenin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Dental ve periodontal hastalıklar gibi enfeksiyon odaklarına BH'de sıklıkla rastlandığı, erkeklerde ve hastalığın ağır seyrettiği hastalarda oral sağlığın daha kötü olduğu da görülmüştür.<sup>16-18</sup> Mikrobiyal plak birikiminin aktif oral ülseri olanlarda arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, bu birikiminin hastalık şiddetinin artışı açısından risk faktörü olduğu da gözlenmiştir.<sup>16</sup> Ancak, oral hijyen eğitiminin düzenli olarak verildiği hastalarda uzun dönemde oral sağlığın korunabildiği de görülmüştür. Dental ve periodontal sorunlar nedeni ile tedavi seçeneği olmayan dişlerin çekimi son seçenektir. Hastaların oral sağlıklarının kötü olmasıyla bağlantılı olarak, diş çekimine ihtiyaç duyan hastalarda organ tutulumlarını yansıtan hastalığın şiddetinin arttığı da belirlenmiştir.<sup>19</sup>

BH'de dental ve periodontal tedaviler ile oral enfeksiyon odaklarının elimine edildiği, ancak tedavi döneminde lokal travmanın etkisi ile oral ülser aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Ancak, tedaviden 6 ay

sonraki dönemde oral ülser ataklarının belirgin olarak azaldığı da görülmüştür. Sadece tıbbi tedavi alan BH'ye göre de oral ülser aktivitesinin belirgin olarak azaldığı belirlenmiştir.<sup>7</sup> Bu açıdan, oral mikrobiyal ajanların uyarısı ile lokal ve sistemik immün yanıtlar tetiklenebileceğinden, oral sağlık düzeyinin iyileştirilmesinin hastaların tıbbi tedavi protokolünün bir parçası olması gerektiği düşünülmektedir.<sup>5,7,16</sup>

Araştırma grubumuz tarafından yakın zamanda yürütülen tükürük mikrobiyom çalışmasında, BH'nin mikrobiyal yapısının sağlıklı bireylerden farklı olduğu belirlenmiştir. Dental ve periodontal tedavi sürecinde hastaların oral ülserlerinin aktive olduğu da görülmüştür. Bu aktivasyon tedavi sürecinin uzamasına, randevuların ertelenmesine ve oral hijyenin korunmasında zorluğa da neden olmuştur. Tedavi sürecini tamamlayan hastalarda ise ilginç olarak, kısa dönemde oral flora yapısının çok değişmediği de gözlenmiştir. Bu durum, tedavi süreci ve sonrasında oral ülser aktivasyonunu kontrol etmenin ve oral hijyeni sağlamanın ne kadar önemli olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.<sup>8</sup>

Oral sağlığa yönelik farklı ülke verilerine baktığımızda; Türk BH'nin İngiliz BH'ye göre oral sağlık düzeylerinin daha kötü olduğu ve diş hekimliği hizmetlerine erişimin daha az olduğu da belirlenmiştir.<sup>20</sup> BH insidansının Japon popülasyonunda azalmasında oral enfeksiyon odaklarının elimine edilmesinin etkili olabileceği de düşünülmektedir.<sup>21</sup>

## ORAL ÜLSER AKTİVİTESİ

Hastaların tedavi planlarının belirlenmesi için klinik aktiviteyi değerlendirecek ve karar verme sürecinde yardımcı olacak kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır. BH'nin birçok sistemi etkileyebilen bir özelliğe sahip olması, aktivite ile ilişkili biyokimyasal ve serolojik testlerin olmaması hastalık aktivitesinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Farklı sistemlerin bir arada değerlendirilmesi ve mortalite/morbidite açısından farklı özelliklere sahip olması tutulum bazlı değerlendirmeyi ön plana çıkarabilmektedir.<sup>22-24</sup> Hasta kaynaklı aktivite ölçeklerinin değerlendirilmesi, tedavi planının düzenlenmesinde hekime fikir verebilmektedir. Buradaki en temel sorun, tutulum olduğu organa mı özel, yoksa birden çok sistem aktivitesi değerlendiren ölçeklerin mi kullanılması daha

uygundur? Oral ülserin varlığı; BH Aktivite Formu ve toplam aktivite indeksi ile değerlendirilebilmektedir.<sup>25,26</sup> Bu durumda "Oral ülserin sadece varlığını değerlendirmek yeterli mi?" sorusu gündeme gelmektedir.

Oral ülserin değerlendirilmesinde sık kullanılan parametreler; oral ülser sayısı, sıklığı, boyutu (majör, minör, herpetiform) ve iyileşme süresidir. Aktivite için sadece ülser veya atak sayısı yeterli mi diye düşündüğümüzde, fonksiyonel durumu da değerlendirmek gerekmektedir. Oral ülserin lokalizasyonu ve sayısına bağlı olarak hastanın yeme, konuşma ve tat alma gibi oral fonksiyonları farklı derecelerde etkilenmektedir. Ayrıca, oral ülsere bağlı olarak oluşan ağrı, yaşam kalitesi düzeyini olumsuz yönde etkileyen bir faktördür. Bu noktada ağız içinde her zaman ülser sayımının kolaylıkla saptanamayacak olması, hastanın sayı ile ilgili bilgiyi her zaman çok net verememesi ve hastaların poliklinik şartlarında intraoral muayenelerinin standart diş hekimliği muayene malzemeleri ile yapılamayacak olması bu yaklaşımın sınırlılıklarıdır. Hastanın ağızda bir ya da iki ülserin olması, hekimin planlaması açısından öncelikli olmayabilir ama hastanın yaşamını etkilemesi daha farklı olabilir. Örneğin; dil ucunda çıkan oral fonksiyonları sınırlayan ve ciddi ağrıya neden olan ülserin bir tane olması, hastanın daha az etkilediğini göstermemektedir.<sup>23</sup>

Bu noktada, kompozit indeks (KI) gibi oral sağlıkla ilişkili hasta kaynaklı bir indeks ile ülserle ilişkili çıktıların değerlendirilmesi ve hasta perspektifinin anlaşılması kolaylıkla sağlanabilmektedir. Oral ülsere bağlı ağrı ile yeme/çiğneme/yutma, konuşma ve tat almada değişimi içeren bir oral ülser aktivite indeksidir. KI, bu özellikleri açısından klinik uygulamalarda kolaylıkla kullanılabilir.<sup>23</sup>

Oral ülserin yanı sıra yaygın olarak görülen diğer klinik bulgular ise genital ülser ile eritema nodosum ve folikülitisi içeren cilt tutulumudur.<sup>2</sup> Bu tutulumlara bağlı olarak ağrı ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesini içeren genital ülser aktivite indeksi ve eritema nodosum aktivite indeksi de bu kapsamda oluşturulmuştur. Bu aktivite indeksleri bağımsız olarak değerlendirilebildiği gibi birlikte mukokutan indeksi oluşturmaktadırlar. Bu yöntem ile BH'de en yaygın görülen klinik bulgulara yönelik

hasta kaynaklı çıktılar kullanılarak prospektif izlem yapılabilmektedir. Klinik bulgunun varlığı “0-1” puan, fonksiyonel durum puan ortalaması “0-4” arasında, ağrı ise “0-5” puan olarak hesaplanmaktadır. Ağrı “0-100” puan aralığındaki görsel analog skala ile değerlendirilmektedir. Sonra puan dönüşümü aşağıdaki şekilde yapılmaktadır:  $\leq 10=0$ ;  $11-20=1$ ;  $21-40=2$ ;  $41-60=3$ ;  $61-80=4$ ;  $\geq 81=5$ . Her 3 alt grubun da toplam puanı 0-10 arasında olmaktadır. Mukokutan indeksin toplam puanı da bu değerlere bağlı olarak 0-30 arasında olmaktadır (Tablo 1).<sup>23,24</sup> BH'nin aktivitesi uzun dönemde izlendiğinde, oral ülserin tamamen elimine edilemediği görülmektedir Ortalama dört yıl izlenen ve altı ayda bir düzenli kontrol-

leri yapılan hastalarda, aktivite incelendiğinde, oral ülser aktivitesinin stabil kalabildiği görülmektedir.<sup>27</sup> Bu durumla bağlantılı olarak; bir yıl süre ile izlenen BH'de oral ülser aktivitesinin devam ettiği, KI puanının klinik tablo ile uyumlu olarak benzer düzeyde kaldığı da belirlenmiştir.<sup>28</sup>

### ORAL SAĞLIKLA İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİ

Hasta merkezli çıktı ölçümü; klinik karar verme sürecinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir faktördür.<sup>22,29-31</sup> Aktif BH'li hastalarda, hem oral sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi hem de genel yaşam kalitesi düzeyi düşmektedir. Özellikle aktif oral ülseri olan ve kolşisinle tedavi

**TABLO 1:** Behçet Hastalarında Mukokutan İndeks Formu.

ORAL ÜLSER İÇİN KOMPOZİT İNDEKS (Toplam puan: 0-10)					
1. Oral ülser aktivitesi: Son 1 ay içindeki aft sayısı 0=0, $\geq 1=1$ puan.					
2. Ağrı durumu: Ağızındaki yaralardan dolayı hissettiğiniz ağrı düzeyini işaretleyiniz.					
0  -----  100					
<b>3. Fonksiyonel durum:</b>					
Son 1 ay içinde ağızındaki yaralardan dolayı hangi sıklıkla .....	Hiç (0)	Nadiren (1)	Bazen (2)	Çoğu zaman (3)	Her zaman (4)
- Ağızınızda hoş olmayan tat hissettiniz mi?					
- Konuşmada güçlük çektiniz mi?					
- Yemede/çiğneme/de/yutmada güçlük çektiniz mi?					
GENİTAL ÜLSER İÇİN AKTİVİTE DEĞERLENDİRME (Toplam puan: 0-10)					
1. Genital ülser aktivitesi: Son 1 ay içindeki genital ülser sayısı 0=0, $\geq 1=1$ puan.					
2. Ağrı durumu: Cinsel bölgedeki yaralardan dolayı hissettiğiniz ağrı düzeyini işaretleyiniz.					
0  -----  100					
<b>3. Fonksiyonel durum:</b>					
Son 1 ay içinde cinsel bölgenizdeki yaralarınızdan dolayı hangi sıklıkla .....	Hiç (0)	Nadiren (1)	Bazen (2)	Çoğu zaman (3)	Her zaman (4)
- Oturmak gibi basit hareketlerde kısıtlanma oluştu mu?					
- Cinsel ilişkide zorluk yaşadınız mı?					
- Kişisel bakım ve ihtiyaçlarınızda (banyo, tuvalet, temizlik) zorluk yaşadınız mı?					
ERİTEMA NODOZUM İÇİN AKTİVİTE DEĞERLENDİRME (Toplam puan: 0-10)					
1. Eritema nodozum aktivitesi: Son 1 ay içindeki eritema nodozum sayısı 0=0, $\geq 1=1$ puan					
2. Ağrı durumu: Bacağınızdaki iltihaplı oluşumlar nedeni ile hissettiğiniz ağrının düzeyini işaretleyiniz.					
0  -----  100					
<b>3. Fonksiyonel durum:</b>					
Son 1 ay içinde bacaklarındaki ağrılı sert oluşumlardan dolayı hangi sıklıkla .....	Hiç (0)	Nadiren (1)	Bazen (2)	Çoğu zaman (3)	Her zaman (4)
- Günlük işlerinizi yapmada sorun oluştu mu?					
- Fiziksel aktivitenizde (uzun yürüyüş, merdiven inip çıkmak, spor yapmak) zorluk oluştu mu?					

edilen hastalarda yaşam kalitesi düzeyi olumsuz yönde etkilenmektedir.<sup>32</sup> Aktif oral ülseri olan Türk ve İngiliz BH'lerde yaşam kalitesi düzeyinin benzer olarak bulunması, uluslararası projelerde hasta kaynaklı çıktı olarak kullanımının güvenli olduğunu göstermektedir.<sup>20</sup>

Hastaların izlem sürecinde oral sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi düzeyindeki değişimin incelenmesi için ağız sağlığı etki profili [oral health impact profile-14 (OHIP-14)] ile değerlendirilen yaşam kalitesi ölçeği faktör analizi ile değerlendirildiğinde; fiziksel, psikososyal ve psikolojik semptomlara yönelik 3 alt grup puan hesaplama yöntemi oluşmuştur.<sup>33</sup> Ayrıca, OHIP-14 için klinik olarak anlamlı pozitif yönde değişim için puanın %38,1 oranında azalmasının gerektiği de belirlenmiştir.<sup>34</sup> Bir yıllık kısa dönem izlem sonrasında, oral ülserin aktivitesiyle bağlantılı olarak OHIP-14 puanının stabil kaldığı ve istenen azalmanın oluşmadığı gözlenmiştir. Bu noktada, oral ülserlerin eliminasyonu ile yaşam kalitesini artırmak için tedavi protokolünü nasıl modifiye etmeliyiz sorusunu sormamız gerekmektedir.<sup>28</sup>

#### TEDAVİ PLANLAMA VE İLAÇ UYUMU

BH'de mukokutanöz semptomlara yönelik optimal tedavi çok net değildir. Klinik bulgulara yönelik olarak oral ülser için topikal tedavi önceliklidir.<sup>35</sup> Sistemik tedaviler içinde kolşisin en yaygın kullanılan klinik protokoldür.<sup>36,37</sup> Kolşisin tedavisi ile hastalığın patogenezinde rolü olan interlökin (IL)-12 ve interferon (IFN) yanıtlarının azaldığı belirlenmiştir.<sup>9</sup> Bunun yanı sıra, hastalığın aktif döneminde semptomları hızla kontrol altına alabilmek için kısa süreli kortikosteroid ve immünosüpresiflerin kullanımı da mümkündür. Ancak, majör organ tutulumunda yaygın olarak kullanılan ve yan etki potansiyeli yüksek olan bu ilaçların mukokutan tutulumu olan hastalarda kullanım süresinin ve dozunun uygun şekilde ayarlanması gerekmektedir. Kolşisine dirençli olan hastalarda, tedavi protokolüne penisilin veya minoksisiklinin gibi antimikrobiyal tedavilerin eklenebileceği, özellikle oral ülserler üzerinde olumlu etkilerininin olabildiği bildirilmiştir.<sup>11,38</sup> Ek olarak; hem immünmodülatör hem de antimikrobiyal etkisi olan makrolid grubu antibiyotik ailesinden azitromisin tedavisi ile oral ülser aktivitesinin azaltıldığı da tespit edilmiştir.<sup>9,39</sup> Bu klinik etkinin oluşmasında; IL-

10 yanıtını artırması ve *S. sanguinis* ile uyarı sonrası oluşan hücre içi IFN-g yanıtının azalmasının ilişkili olduğu belirlenmiştir.<sup>9,40</sup> Farklı klinik bulguların olduğu BH'de, kas-iskelet sistemi tutulumu olan hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve salazoprin kullanımı oldukça yaygındır. Ayrıca, immünsüpresiflerin ve antikoagülan ilaçların kullanımı da tedavi protokolünde yer alabilmektedir.

Tedavi sürecinde düşünülmesi gereken diğer faktörler ise ilaç uyumu, hastalık algısı ve iş gücü kaybıdır. İlaç uyumu, hastanın izlemine yapan hekimin uygun gördüğü şekilde tedavi sürecinin yönetilmesi olarak tanımlanmaktadır. Mukokutan tutulumu olan kadın hastalarda ilaç uyumunun düşük olduğu ve bu durumun oral ülser aktivitesini artırdığı belirlenmiştir. Alınan günlük ilaç sayısı ve sıklığının artışının da ilaç uyumunu olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Klinik uygulamalar açısından bu durum büyük önem taşımaktadır ve hastanın izlemine yapan hekim tarafından mutlaka her muayenede değerlendirilmelidir.<sup>41</sup>

Hastalık algısı ise kronik hastalıklarda semptomların uzun süre devam etmesi ve tedavi ile tamamen ortadan kaldırılamamasından dolayı olumsuz yönde etkilenmektedir. Cilt, göz ve kas-iskelet sistemi tutulumu olan hastaların hastalık algısına yönelik olumsuz görüşe sahip oldukları, kadın hastalarda ise semptomlarına yönelik daha kompleks bir duyuşsal reaksiyonun oluştuğu da belirlenmiştir.<sup>42</sup>

Oral ülserlerin varlığı kişinin çalışma yaşamını da olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>43</sup> Göz ve kas-iskelet tutulumu olan hastalarda iş gücü kaybının arttığı, günlük yaşamın olumsuz yönde etkilendiği ve erkek hastalarda özellikle iş kaybı korkusunun yüksek olduğu da gözlenmiştir. Bu durum, hastaların tedavi ile ilgili beklentilerini de büyük ölçüde yansıtmaktadır. Hasta kaynaklı çıktıların değerlendirildiği çalışmalar açısından bu durumları göz ardı etmemek gerekmektedir.<sup>44</sup>

#### Behçet Hastalarında Oral Sağlığa Yönelik Tedavi Planlamasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Hastalığın patogenezinde rol oynayan mikrobiyal faktörler düşünüldüğünde, tıbbi tedaviyi desteklemek amacıyla oral sağlığın korunması kritik öneme sahiptir.<sup>45</sup>

Dental ve periodontal tedaviler ile enfeksiyon odaklarının eliminasyonu sağlanarak uzun dönemde oral ülser sayısının azaldığı gözlenmiştir. Ancak, unutulmaması gereken nokta, tedavi sürecinde ve sonrasında hastalığın alevlenmesinin söz konusu olduğudur. Bu konuda hastaya gerekli bilgiler verilmesi, tedaviyi uygulayacak diş hekimine de tıbbi tedaviyi planlayan hekim tarafından gerekli önerilerin yapılması gerekmektedir.<sup>7</sup> Ağız sağlığına yönelik her türlü tedavinin ideal olarak hastalığın remisyon döneminde uygulanması uygun olacaktır. Hastalık semptomlarının alevlenmesi durumunda tıbbi tedaviyi yapan hekim ile temasa geçilmesi ve sistemik tedavi protokolünün yeniden değerlendirilmesi istenmelidir.

Bu hasta grubunun tedavilerine yönelik kritik noktalar aşağıdaki gibidir:

- Oral ülselerin varlığına bağlı olarak oral sağlığın kolaylıkla bozulabildiği bu hasta grubunda diş çekimi öncelikli tedavi seçeneği olmamalıdır. Mekanik travmalarla kolaylıkla ülserin geliştiği göz önüne alındığında, total ya da parsiyel hareketli protezlerin yapım ve kullanım sürecinde ülserin kolaylıkla oluşabileceği unutulmamalıdır.

- Fokal enfeksiyon odaklarının eliminasyonu açısından, ağız içinde kalmış diş köklerini ve kanal tedavisinin başarısı şansı konusunda soru işaretlerinin olduğu dişlerin çekimini düşünmek gereklidir. Diş hekimi, tıbbi tedaviyi yürüten hekim ile hastalığın genel aktivasyon durumu ve ilaç kullanımı konusunda gerekli konsültasyonu yaparak tedavi süreçlerini planlamalıdır. Hastalığa yönelik semptomların kontrolü ile oral sağlığa yönelik tedavilerin yapılabilmesi büyük önem taşır.

- Hastaların immünsüpresif ilaç kullanmalarının enfeksiyon riskini artırma olasılığından, konsültasyonun gerekli olduğu unutulmamalıdır.

- Antikoagülan kullanan hastalarda da hastanın izlemine yapan hekim ile konsültasyon yapılması gereklidir.

- Oral ülselerin varlığı, hastaların karbonhidrat ağırlıklı yumuşak gıdalara yönelmelerine ve diş fırçalama sıklığının azalmasına neden olmaktadır. Biyofilm oluşumunu kolaylaştıran bu beslenme düzenine bir de oral hijyen alışkanlıklarının yetersiz-

liği eklenince oral sağlığın bozulması beklenen bir durumdur.

- Sıcak, baharatlı ve hassasiyete sebebiyet veren (domates, ceviz pathcan, kavun vb.) yiyeceklerin oral ülseleri alevlendirebileceği göz önünde bulundurulurken bu tür yiyeceklerden uzak durulmalıdır.

- Bu hastalarda doğal dentisyonu korumak büyük önem taşımaktadır. Bu açıdan hastalara yumuşak fırça ile etkili ve doğru diş fırçalama alışkanlığı kazandırılmalı, oral sağlıkları ile hastalık arasındaki ilişki anlatılmalı ve diş hekimine düzenli olarak kontrole gitmeleri konusunda bilinçlendirilip motive edilmelidirler. Oral sağlık durumu ile bağlantılı olarak, hastalara yılda en az 2 kez muayene olmaları önerilmelidir. BH'ye yönelik tıbbi tedaviyi planlayan hekim tarafından hastalara bu konunun önemini anlatılması ve oral hijyenin sağlanması konusunda hastaya gerekli önerilerde bulunulması hastanın oral sağlık düzeyinin iyileştirilmesini sağlayacak bir yaklaşımdır.

## SONUÇ

BH'de oral sağlığın iyileştirilmesi ve enfeksiyon odaklarının eliminasyonu, oral ülsere yönelik topikal tedavilerin kullanılması ve oral sağlığın korunmasına yönelik oral hijyen eğitiminin verilmesi standart tıbbi tedavi protokolü ile birlikte düşünülmelidir. Bunun yanı sıra; oral sağlıkla ilişkili hasta kaynaklı ölçütler ile hasta izlemine standart hâle getiren hekimin süreci değerlendirmesi kolaylaşmaktadır. Ek olarak; diş hekimliği hizmetlerinden yararlanım oranının düşük olduğu ve oral hijyen alışkanlıklarının yetersiz olduğu bu hasta grubunda tedavi planlanır iken dikkat edilmesi gereken önemli noktalar olduğu unutulmamalıdır. Birçok organ tutulumunun birlikte olduğu BH'de, hastalık yönetimi açısından tedaviyi planlayan grupta bir diş hekiminin olması ya da deneyimli bir diş hekiminden destek alınmasının sürece olumlu yönde katkı sağlayacağı da unutulmamalıdır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma*

ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

- Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(12):1461-5. [Crossref] [PubMed]
- Alpsoy E. Behcet's disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*. 2016;43(6):620-32. [Crossref] [PubMed]
- International Study Group for Behcet Disease's Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80. [Crossref]
- Mumcu G. Behcet's disease: a dentist's overview. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4 Suppl 50):S121-4.
- Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4 Suppl 45):S27-33.
- Mumcu G, Inanc N, Aydin SZ, Ergun T, Direskeneli H. Association of salivary S. mutans colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2 Suppl 53):S32-6.
- Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, Pay S, Kose O, Erdem H, et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behcet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(5):410-5. [Crossref] [PubMed]
- Coit P, Mumcu G, Ture-Ozdemir F, Unal AU, Alpar U, Bostanci N, et al. Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behcet's disease. *Clin Immunol*. 2016;169:28-35. [Crossref] [PubMed]
- Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, et al. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behcet's disease. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(1):13-6. [Crossref] [PubMed]
- Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behcet's disease. *Eur J Dermatol*. 2008;18(5):489-98.
- Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):444-54. [Crossref] [PubMed]
- Gadjeva M, Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding-lectin pathway of the innate immune response. *Curr Opin Immunol*. 2001;13(1):74-8. [Crossref]
- Inanc N, Mumcu G, Birtas E, Elbir Y, Yavuz S, Ergun T, et al. Serum mannose-binding lectin levels are decreased in behcet's disease and associated with disease severity. *J Rheumatol*. 2005;32(2):287-91. [Crossref] [PubMed]
- Mumcu G, Cimilli H, Karacayli U, Inanc N, Türe-Ozdemir F, Eksioğlu-Demiralp E, et al. Salivary levels of antimicrobial peptides HNP 1-3, LI-37 and S100 in Behcet's disease. *Arch Oral Biol*. 2012;57(6):642-6. [Crossref] [PubMed]
- Mumcu G, Cimilli H, Karacayli Ü, Inanc N, Türe-Özdemir F, Eksioğlu-Demiralp E, et al. Salivary levels of HNP 1-3 are related to oral ulcer activity in Behcet's disease. *Int J Dermatol*. 2013;52(10):1198-201. [Crossref] [PubMed]
- Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, et al. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(8):1028-33. [Crossref] [PubMed]
- Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1alpha and -1beta in Turkish patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(1):19-26. [Crossref] [PubMed]
- Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, Bacanlı A, Alpsoy E. Relationship between periodontal findings and Behcet's disease: a controlled study. *J Clin Periodontol*. 2007;34(6):485-91. [Crossref] [PubMed]
- Yay M, Çelik Z, Aksoy A, Alibaz-Öner F, Inanc N, Ergun T, et al. Oral health is a mediator for disease severity in patient with Behcet's disease: a multiple mediation analysis study. *J Oral Rehabil*. 2019;46(4):349-54. [Crossref] [PubMed]
- Mumcu G, Niazi S, Stewart J, Hagi-Pavli E, Gokani B, Seoudi N, et al. Oral health and related quality of life status in patients from UK and Turkey: a comparative study in Behcet's disease. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(5):406-9. [Crossref] [PubMed]
- Direskeneli H, Mumcu G. A possible decline in the incidence and severity of Behcet's disease: implications for an infectious etiology and oral health. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):S86-90.
- Hatemi G, Ozguler Y, Direskeneli H, Mahr A, Gul A, Levi V, et al. Current status, goals, and research agenda for outcome measures development in Behcet syndrome: report from OMERACT 2014. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2436-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mumcu G, Sur H, Inanc N, Karacayli U, Cimilli H, Sisman N, et al. A composite index for determining the impact of oral ulcer activity in Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(10):785-91. [Crossref] [PubMed]
- Mumcu G, Inanc N, Taze A, Ergun T, Direskeneli H. A new mucocutaneous activity index for Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S80-6.
- Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(8):728-33. [Crossref] [PubMed]
- Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(6):783-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Alibaz-Oner F, Mumcu G, Kubilay Z, Ozen G, Celik G, Karadeniz A, et al. Unmet need in Behcet's disease: most patients in routine follow-up continue to have oral ulcers. *Clin Rheumatol*. 2014;33(12):1773-6. [Crossref] [PubMed]

28. Mumcu G, Lehimci F, Alpar U, Inanc N, Ergun T, Direskeneli H. Oral Health Related Outcome Measures, Mucocutaneous Index and Ohip-14. Matera Italy: Correlate Well With The Clinical Assessment of Oral Ulcers In Bd 17<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease; 2016. p.164.
29. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(4):284-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. McGrath C, Comfort MB, Lo EC, Luo Y. Can third molar surgery improve quality of life? A 6-month cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(7):759-63. [[Crossref](#)]
31. Llewellyn CD, Warnakulasuriya S. The impact of stomatological disease on oral health-related quality of life. *Eur J Oral Sci.* 2003;111(4):297-304. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Ikiz K, Gunes M, Islek U, et al. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behcet's disease. *Oral Dis.* 2006;12(2):145-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Mumcu G, Hayran O, Ozalp DO, Inanc N, Yavuz S, Ergun T, et al. The assessment of oral health-related quality of life by factor analysis in patients with Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(3):147-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Hayran O, Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Direskeneli H. Assessment of minimal clinically important improvement by using Oral Health Impact Profile-14 in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(2 Suppl 53):S79-84.
35. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(12):1656-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyagan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2686-92. [[Crossref](#)]
37. Hamuryudan V, Hatemi G, Tascilar K, Sut N, Ozyagan Y, Seyahi E, et al. Prognosis of Behcet's syndrome among men with mucocutaneous involvement at disease onset: long-term outcome of patients enrolled in a controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):173-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatology.* 1996;192(2):125-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Labro MT. Immunological effects of macrolides. *Curr Opin Infect Dis.* 1998;11(6):681-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Mumcu G, Inanc N, Özdemir FT, Tulunay A, Ekşioğlu-Demiralp E, Ergun T, et al. Effects of azithromycin on intracellular cytokine responses and mucocutaneous manifestations in Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 2013;52(12):1561-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Mumcu G, Alibaz-Öner F, Öner SY, Özen G, Atagündüz P, Inanc N, et al. Oral ulcer activity in Behcet's disease: poor medication adherence is an underestimated risk factor. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(2):109-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Mumcu G, Yağar F, Alibaz-Öner F, Inanc N, Direskeneli H, Ergun T. Does illness perception associate with disease symptoms in Behcet's disease? *Intern Emerg Med.* 2018 Nov 30. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. İris M, Özçıkırmak E, Aksoy A, Alibaz-Öner F, Inanc N, Ergun T, et al. The assessment of contributing factors to oral ulcer presence in Behcet's disease: dietary and non-dietary factors. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(4):240-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Mumcu G, Lehimci F, Fidan Ö, Gök H, Alpar U, Ünal AU, et al. The assessment of work productivity and activity impairment in Behcet's disease. *Turk J Med Sci.* 2017;47(2):535-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Mumcu G, Direskeneli H. Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behcet's syndrome. *Intern Emerg Med.* 2018 Dec 6. [Epub ahead of print]. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]