

Behçet Hastalarında Gastrointestinal Sistem Bulguları

Dr. Uğur KANDİLCİ , Dr. Mehmet Ali GÜRER,
Dr. Candan TUNÇER, Dr. Selahattin ÜNAL

Özet: Behçet hastalığı, ağızda aftlar, iridosiklit ve genital bölgelerde ülserasyonlarla seyreden muhtemelen immün kompleks hastalığı şeklinde vaskülitise seyirli bir multisistem hastalığıdır. Bu hastalığın gastrointestinal sisteme ait bulguları içerisinde muhtemelen vaskulitis sonucu oluşan sıklıkla ilioçekal bölgede yerleşen ülserler önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışma Behçet hastalığı bulunan olgularda üst gastrointestinal sistemdeki endoskopik bulguları ve histopatolojik değişiklikleri araştırmak amacı ile yapılmıştır. İncelenen 29 Behçet hastasında yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik tetkiklerinde 6 hastada bulbusta bulbitis hali, histopatolojik olarak 3 hastada bulbusta 10 hastada da duodenumda iltihabi hücre infiltrasyonu tesbit edildi. Histopatolojik değişikliklerin tesbit edildiği bu 13 hastanın 4'ünde damarlarda mikrotrombuslar tesbit edildi. Dört hastadaki bu bulgular hastalığın sistemik bir vaskulitis şeklinde seyrettiğini bildiren yorumlarla uyum içerisinde.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Vaskulitis, bilbitis

Behçet hastalığı ağızda aftlar, iridosiklit ve genital bölgelerde ülserasyonlarla seyreden çeşitli sistemleri tutan bir hastalıktır. Hastalığın bir immün kompleks hastalığı olduğuna, arter ve venleri tutan vaskülitis şeklinde seyrettiğine dair görüşler mevcuttur (1,2,3). Behçet hastalığında gastrointestinal sisteme ait çeşitli bulgular tanımlanmıştır (4,5,6). Gastro-

Summary: GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS IN BEHCET'S DISEASE

Behcet 's disease is characterized by oral althous lesions, iridosiclites and genetal ulcerations and is a multisistem disease with probable immune complex vasculities. Among the gastrointestinal manifestations of this disease ulcerations take an important place. They are usually situated at the ilco-cacal region and are probably caused by vasculitis. This study is done to evaluate the endoscopic and histopathologic changes of the upper gastrointestinal system of cases with Behçet's disease. Among the 29 cases of Behçet's disease, 6 cases of endoscopic bulbitis, 3 cases of inflammatory cell infiltration in bulbus and 10 cases of inflammatory cell infiltration in duodenum were found. In these 13 cases in which histopathologic changes were found, 4 had microthrombus in the vessels. These findings in 4 cases are in accordance with the comments which state that the disease progresses with systemic vasculitis.

Key Words: Behcet's disease, vasculitis, bulbitis

intestinal sistemde Behçet hastalığına ait en sık rastlanılan bulgu ileoçekal bölgede rastlanılan bulgulardır (7,8,9). Ülserlerin daha nadir olarak özofagus, mide, jejunum ve kolonda yerleşmesi de mümkündür. Ülserlerin oluşmasında vaskulitisin önemli rolünün olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın sistemik bir vaskulitis şeklinde seyrettiği göz önüne alındığında üst gastrointestinal sisteme ait bulguların ortaya çıkabileceği akla gelmektedir. Bu çalışmada Behçet hastalığı bulunan 29 hasta-

Tablo 1: Behçet hastalığı olan 29 olgunun klinik özellikleri

Cins	Yaş (Ortalaması)	Hastalık süresi	GIS semp.	Radyolojik Bulgular
Kadın (9)	19-51 (31.7)	1-20 yıl (4.8)	1 olgu karın ağrısı	Yok
Erkek (20)	22-50 (36.9)			

da bulbusta endoskopik lezyonu bulunan veya bulunmayan hastalardan bulbus veya duodenumdan endoskopik biyopsi yaparak üst gastrointestinal sistem mukozasında Behçet hastalığında herhangi bir lezyonun mevcut olup olmadığı araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında tanısı konmuş 29 Behçet hastasında Gastroenteroloji Bilim dalında yapılmıştır. Hastaların 9' u kadın, 20' si erkekti. Kadın hastaların yaşları 19-51 arasında, ortalaması 31.7 idi. Erkek hastaların yaşları 22-50 arasında, ortalaması 36.9 idi. Hastaların hastalık süreleri 1-20 yıl arasında değişiyordu. Ortalama hastalık süresi 4,8 yıldır. Bir hasta hariç hiç bir hastada gastrointestinal sisteme ait yakınma yoktu. Askariasis tesbit edilen bu hastada tedaviden sonra şikayetler kayboldu. Hastaların karın muayeneleri normaldi. Hastaların hepsinde gastrointestinal sistem radyolojik incelemeleri yapıldı. Radyolojik tetkik sırasında terminal ileum incelemesine özellikle dikkat edildi. Hastaların bazı klinik bulguları Tablo - I' de gösterilmiştir. Hastaların hepsine GIF - XQ - 10 tip duodenoskopi ile premedikasyondan sonra özofago - gastro , duodenoskopi yapıldı. Endoskopi esnasında 11 hastanın bulbusunda ve 18 hastanın duodenumunda endoskopik biyopsiler yapıldı. Alman biyopsilerin histopatolojik incelemeleri Patoloji Anabilim Dalında yapıldı. İmmünolojik incelemeye yönelik olarak 21 hastanın serum IgA, IgM, IgG, C₃, C₄ düzeylerine bakıldı. Serum immünglobulin ve C₃

taayinleri Behrinwerke firmasından temin edilen immün diffüzyon plakları kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Hastaların karın muayeneleri normaldi. Üst gastrointestinal radyolojik incelemesinde ve terminal ileum tetkiklerinde herhangi bir radyolojik anormal bulguya rastlanmadı.

Özofago - gastro - duodenoskopi yapılan 29 hastanın hepsinde özofagus ve mide endoskopik bulguları normaldi. 6 hastanın bulbusunda bulbutis tesbit edildi. Bulbustan endoskopik biyopsi yapılan 11 hastanın 5' inde endoskopik muayene normaldi. Bulbutis bulunan 6 hastanın bulbusları hiperemik ve 1-2 mm büyüklüğünde çoğu oval, bazıları yuvarlak şekilde küçük ülserasyonlar vardı. Bu 11 hastanın 8' inde histopatolojik incelemede mikroskopik olarak herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Geri kalan 3 hastada mikroskopik olarak non-spesifik iltihabı infiltrasyon tesbit edildi. Bu histopatolojik değişikliklerin tesbit edildiği 3 hasta endoskopik olarak bulbusta hiperemi ve ülserasyon görülen 6 hastanın içinde yer alıyordu. Endoskopisinde hiperemi ve ülserasyonlar bulunan diğer 3 hastanın histopatolojik incelemesinde epitel katındaki erozyonların dışında lamina propria iltihabı infiltrasyon bulunmadı. Endoskopik muayenede duodenoskopisi normal olarak bulunan 18 hastanın hepsinde de endoskopik biyopsi yapıldı. Duodenum biyopsileri yapılan bu hastaların 8' inde mikroskopik incelemede patolojik bulguya rastlanmadı.

Tablo II : Behçet hastalığı olan 29 olgunun endoskopik ve histopatolojik bulguları

Biyopsinin Yapıldığı yer	Endoskopi		Histopatoloji		
	Normal	Hiperemi Ülserasyon	Normal	III. İnfil	Mikrotrombus
Bulbus (n : 11)	5	5	5	5	5
Duodenum (n : 18)	8	8	8	8	8

Geri kalan 10 hastada non-spesifik iltihabi infiltrasyon tarif edilen duodenitis hali saptandı. Duodenitis saptanan bu 10 hastanın 4'ünde de damarlarda mikrotrombuslar tesbit edildi. 29 olgunun endoskopik ve histopatolojik bulguları tablo II' de gösterilmiştir. Damarlarında mikrotrombus tesbit edilen bu 4 hastanın 2' sinde ayrıca lamina propiada hafif iltihabi infiltrasyon izlendi.

Serum immünoglobulin incelemeleri yapılan 19 hastanın IgA, IgG, IgM, C₃, C₄ düzeyleri normal değerlerle karşılaştırıldığında herhangi bir değişiklik saptanamadı. Ortalama serum immünoglobulin ve kompleman değerlerinin normal değerlerle karşılaştırılmasında istatistiki bir anlam tesbit edilemedi ($p > 0.1$). 21 olgunun ortalama serum immünoglobulin ve kompleman değerleri toplu olarak tablo - III' de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Behçet hastalığı ilk defa 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ağızda aftlar, iridosiklit ve genital bölgelerde ülserasyonlarla seyreden üçlü bir sendrom olarak tarif edilmiştir. Daha sonraki yıllarda hastalığın klinik tablosuna cilt, eklem, santral sinir sistemi, gastrointestinal, pulmoner, kardiovasküler, hematopoetik sistem ve vaskülit bulguları ilâve edilmiştir. Çeşitli sistemleri tutan bu hastalık istenik vaskülit ile karakterize kronik gidişli bir hastalıktır. Japonya ve Doğu Akdeniz Ülkelerinde yaklaşık 1/10000, Amerika' da 1/30000 oranında rastlanmaktadır (10)

Hastalığın etyolojisinde virusler, ağır metaller, toksik maddeler, çeşitli gıda maddeleri, mycoplasma gibi mikroorganizmalar suçlanmış, HLA tayinlerinde hastalarda HLA- B5 oranını yüksek olduğu gözlenmiştir (11). Pek çok çalışma hastalığın, otoimmünite ile ilgili olduğunu göstermiştir (12). İnsanda mukoza antijenlerine karşı hastalarda dolaşan antikorlar tesbit edilmiştir. Olguların % 50' sinde damar duvarlarında Ig ve C₃-4 birikimi izlenmiştir. Bu bulgular vaskulitin antijene yönelik hipersensibilite sonucu gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir (13). Perivasküler infiltrasyonu büyük ölçüde plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşması, serum kompleman değerlerindeki değişiklikler hastalığın bir immün kompleks hastalığı olduğunu düşündürmektedir.

Hastalığın fizyopatolojisinde esas lezyonu genellikle orta çaplı arter ve venleri tutan vaskülitisi ön planda olduğu görülmektedir. Damar duvarlarında ve perivasküler sahada plazma hücreleri, lenfosit, monosit infiltrasyonu mevcuttur. Erken devrelerde minor aftoz ülserlerde mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Damar çevresinde lenfosit fazla olan lenfomononükleer hücreler görülür. Geç devrelerde nötrofiller hakimdir. Endotel hücrelerinde şişme ve proliferasyon, damar lümeninde daralma ve trombuslar görülebilir. Arterlerin mediasında elastik liflerin parçalandığı gözlenmektedir. Vasküler lezyonlar hastaların % 25-45' inde rastlanmaktadır (1,2,4). Venlerde tromboflebitis en sık rastlanan lezyondur. Vena kava inferior ve / veya

Tablo III: Behçet hastalığı olan olguların ortalama serum immunglobulin ve kompleman değerleri

Ig	Normal Ig değeri (mg %)	Hasta Ig değeri (mg %)
IgA	90-450	326.90
IgM	60-280	237.23
IgG	800-1800	1686.23
C ₃	55-120	136.28
C ₄	20-150	52.28

Tablo IV: Behçet hastalığının GIS bulguları

Ağız - Fareks	Aftöz ülserler - damak perforasyonu - stenoz
Ozofagus	Nekrotizan özofajit - Ülser, Özofago-trakeal fistül
Mide - duodenum	Ülser - Erozyon
İlipoçekal böl.	Aftöz Ülserler
Kolon	Derin Ülserler
Rektum	Rektitis, ülser, fistül, Perirektal apse
Anal kanal	Ülser, fissür, fistül, perianal apse
Pankreas	Akut pankreatit
Dalak	Splenomegali
Karaciğer	Yağlanma, konjesyon, Budd-Chiari sendromu, apse, hemobilia

süperiyor trombozu, vena hepatis trombozu intrakranial venöz sinüslerin trombozu sık rastlanılan lezyonlardır. Arterlerde trombus, anevrizma, nadir rastlanılan lezyonlardır. Behçet hastalığında vasküler bozuklukların esasını büyük bir ihtimalle damar intimasındaki bozukluk teşkil etmektedir. Hiperkoabilité ve bunun sonucu olan trombüsler bu nedenle ortaya çıkmaktadır.

Behçet hastalığında gastrointestinal sisteme (GIS) ait bulgular intestinal Behçet veya Entero Behçet terimleri ile tanımlanırlar. Gastrointestinal sistemde en sık rastlanılan tutulum ileum ve kolondur. Jejunum, özofagus,

mide, duodenumda daha nadir olarak lezyonlar görülür. Karaciğer, pankreas ve dalakta da patolojik değişiklikler tarif edilmiştir (4). Behçetli hastalarda GIS lezyonlarına rastlanma sıklığı bazı serilerde % 12 civarında bildirilmektedir. Ancak GIS de tesbit edilebilen lezyonların bulunduğunu tarif eden ve bu lezyonların daha az olarak bulunduğu bildirilen serilerde vardır (4,10).

İntestinal Behçette küçük damarlarda iltihabi değişikliklerin olduğu tesbit edilmektedir. En sık rastlanan lezyon olan ülserlerin oluş nedeni çevre venüllerdeki enflamasyondur. Bu değişiklikler daha çok gecikmiş hipersensibilite reaksiyonlarına benzemektedir. İntestinal Behçet te patolojik makroskopik bulgular segmenter şekildedir. En önemli makroskopik bulgu ülserlerdir. Ülser duvarında mikroskopik olarak nonspesifik inflamatuvar değişiklikler görülür. Akut ülserler nekrotik tipte, kronik ülserler granülomatöz tiptedir. Kombinasyonlu tiplerine de rastlanabilir (7,8,9). Behçet hastalarının % 40-50' sinde özellikle akut atak sırasında GIS şikayetlerine rastlanılır. Bu şikayetler bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik, diare ve konstipasyon şeklindedir. Ancak hastaların bir kısmında endoskopik veya radyolojik bulgulara rastlanmıştır. GIS şikayetlerinin çok az olduğunu bildiren serilerde vardır. Bizim hastalarımız uzun süredir takip edilen hastalardan oluşuyordu. GIS şikayetleride yoktu. Bir hastada mevcut uzun süreli karın ağrısının da GIS parazitozuna bağlı olduğu ortaya çıktı. İntestinal Behçet oral lezyonlardan ortalama 6 yıl kadar sonra çıkmaktadır. Bizim ortalama yıl olarak hasta takip süremiz 4.8 yıldır. Bu çalışmada GIS şikayeti olmamasına rağmen hastalarımızda endoskopik ve mukoza düzeyinde histopatolojik değişikliklerin olup olmadığını araştırmayı hedef almıştık. Bu nedenle hiç bir GIS şikayeti olmayan bu hastalarımızı tetkik ettik.

Behçet hastalığında gastrointestinal lezyonların hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkması da mümkündür (4, 15). Behçet hastalığında

rastlanılan GIS bulguları topluca tablo - IV de gösterilmiştir. Barsak lezyonlarından, en çok rastlanan da ilio - çekal bölgedeki ülserlerdir. İlio-çekal bölgedeki ülserler 2-4 sm. büyüklüğünde, sınırları belirgin, kenarları kalık, derin, bazen fibrinoz bir eksuda ile örtülü olarak görülür. Ülserler oval, yuvarlak veya lineer şeklinde olabilir. Rektumda nadir olgularda rektitis ve ülser prekürsörü olabilecek veziküller gösterilmiştir (6). İlio-çekal bölgedeki ülserlerin kolonda perforasyon ve peritonite sebep olabileceği bilinmektedir (4,10). Özofagus mide ve duodenumdaki ülserler konusunda literatürde çok sayıda detaylı yorumlara rastlanılamamıştır. Ancak bu ülserlerin peptik ülserden ayrılmasının zor olabileceği belirtilmiştir. Bizim olgularımız içerisinde peptik ülser benzer lezyonu olan olgumuz yoktu. Çalışmada 6 hastada endoskopide tesbit ettiğimiz ülserasyonlar çoğu kez oval, yüzeysel epitel harabiyeti gösteren erozyonlar şeklinde idi. Bulbustaki bu lezyonların kesin olarak Behçet Hastalığına bağlı olduğunu söyleyebilmekte mümkün değildir. Zira bu tip lezyonlara asemptomatik vak'alarda pek çok nedene bağlı olarak rastlanabilmektedir. Örneğin ilaç alımı gibi. Ancak bu çalışmada en çok dikkatimizi çeken konu ki araştırmamızın temel nedeninin teşkil ediyordu- endoskopik olarak normal görünümde olan ve hiç bir gastroinestinal şikayeti bulunmayan hastalardan, duodenoskopisi normal olan 18 hastadan

10 unda duodenumdan alınan endoskopik biyopsilerde iltihabi hücre infiltrasyonunun bulunması olmuştur. Bulbus endoskopik biyopsileri yapılan 11 hastanın 3'ünde de bu hücre infiltrasyonuna rastladığımız göz önüne alınırsa toplam 29 hastamızın 13'ünde (% 47) mukozada iltihabi hücre infiltrasyonuna rastlanmış olunmaktadır. Ayrıca duodenoskopileri normal olduğu halde iltihabi hücre infiltrasyonu tesbit edilen bu 10 hastanın 4'ünde histopatolojik olarak mikrotrombus tesbit

edilmiştir. Mikrotrombus formasyonu çeşitli patolojik durumlarda oluşmaktadır. Mikrotrombus vaskülitinin önemli bir belirtisidir. Mikrotrombus vaskülit dışında herhangi bir şekilde oluşmuş kronik inflamasyon sahasına komşu ufak arterlerde ve özellikle de kronik ülser zeminindeki skar dokusu içerisinde sıklıkla bulunabilmektedir. Mikrotrombus akciğerde tüberküloz kavitesi çevresinde, bacaklardaki varikoz ülserlerin ve yatak yaralarının zemininde görülebilmektedir. Bizim hastalarımızda mikrotrombus duodenumda tesbit edilmiştir. Hastalarımızın hiç birinde mikrotrombus yapabilecek vaskülitis dışında neden söz konusu değildi. Trombuse neden olan yıkarda sayılan faktörlerden hiçbirinin bizim hastalarımızla ilişkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle bizim hastalarımızda tesbit ettiğimiz mikrotrombusun bir vaskülitis belirtisi olarak kabul edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Organizmada vaskülit ve tromboembolik olayların prostaglandin (PG) ve lökotrien (LT) ile ilgili olduğu bilinmektedir. PG_{E_2} 'nin lökosit kemotaksisini artırıcı etkisi vardır. PG_{I_2} hücre membranının koruyucu ve tromboembolik olayları engelleyici fonksiyona sahiptir. PG ve LT düzeylerindeki ve oranındaki değişiklikler vaskülit oluşmasında etkili olabilirler. Yine aynı şekilde immünoglobulinler ve $C_{3,4}$ düzeylerindeki değişiklikler de bundan sorumlu olabilirler. Biz hastalarımızda inimmünglobülin ve komplemanı serolojik düzeyde bir değişik olup olmadığını tesbit etmek maksadı ile araştırdık. Doku, özellikle damar duvarı çevresinde buna yönelik bir çalışma içinde değildik. Ancak immünoglobülinlerin ve kompleman düzeylerinin özellikle vasküler yapılar çevresindeki dokularda incelenmesinin daha yararlı sonuçlar doğurabileceği kanısındayız. İlerde yapılacak bu yöndeki çalışmaların vaskülit nedeninin araştırılması ve nedeninin kesinlikle ortaya konulabilmesi açısından yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Enoch BA, Castillo - Olivares JL, Khoo TCL, Granger RG, Herry L : Major vascular complications in Behçet' s syndrome, Prostrad. Med J 1968 ; 44:453.
2. Little AG, Zarins CK : Abdominal aortic aneurysm and Behçet' s Disease, Surgery 1982 ; 9 : 202.
3. Vella MA, James DG : Vascular and neurological involvement in 25 patients with Behçet' s Disease, International Conference on Behçet' s Disease, London, 1985, abst 67.
4. Parkin JV, wight DGD : Behçet' s Disease and the alimentary tract, Postg Med J 1975; 260.
5. Shimuzu T, Luaba G, Aoyama J : Complement and immune phenomenon in Behçet' s Disease, medicine 1973; 10: 470.
6. Empey DW : Rectal and colonic ulceration in Behçet' s Disease, British J of Surg 1972; 59: 173.
7. Smith ES, Kime LRD, Pitche JL: The colitis of Behçet's disease. A searate Entity ?, Diges diseases 1973; 18 : 989.
8. Stanley RJ, Tedesco FJ, Melson LM, Geisse G, herold SL : The colitis of Behçet's disease, A Clinical - Radiographic correlation ; Radyoloji 1975; 115:603.
9. Goldstein SJ, Mackenzie DJC : Colitis in Behçet's Syndrome Radiology 1978; 128:321.
10. Uzunoglu Ö, Aydınluğ O : Gastrointestinal sistem-de Behçet Hastalığı, Türkiyo Klinikleri 1985; 5:4 16.
11. Ohno S, Sugiura S, Aoki K, Ohguchi M : Behçet Hastalığında HLA antijenleri üzerinde çalışmalar, Uluslararası Behçet Hastalığı Simp Bildiri özetleri. Istanbul 1977 abst 46.
12. Lehner T : Behçet's Syndrome and automimünity, BR Med J 1967; 1: 465.
13. Lehner T, Batcheler JR, Chollacomb SJ, Kennedy L: An immunogenetic basis for the tissue involvement in Behçet's Sedrome, Immunology 1979; 37:895.
14. Haim S, Barzilai D, Hazari E : Involvement of voins in Behçet's Syndrome, Br J Derm 1971; 84:238.
15. McLean A, Simms D, Homer N : Ileal ring ulcers in Behçet's Disease, Brit J Radyology 1983; 140:947.
16. Empey DW : Rectal and Colonic Ulceration in Behçet's Disease, Br J Surg 1972; 59:173.