

Behçet Hastalığının Gebelikteki Seyri

Afet Akdağ Köse

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

50 gebe Behçet Hastası klinik seyir açısından skorlandırılarak gebelik öncesi, gebelik esnası ve gebelik sonrası olmak üzere üç dönemde toplam 15 ay izlendi. Mukokutan lezyonların yine aynı dönemlerdeki artış azalma oranları incelendi.

Veriler Wilcoxon Signed Rank test ile değerlendirildi. Klinik seyirde gebelik öncesi dönem ile I.trimester arasındaki ilişki anlamsız bulunurken ($p>0.05$), gebelik öncesi - II.trimester ($p<0.05$), gebelik öncesi - III.trimester ($p<0.001$) ilişkisi ileri derecede anlamlı bulundu.

Mukokutan bulgulara aftlardaki düzelme her trimesterde ($p<0.05$), genital ülserde ($p<0.05$), eritema nodosumda ($p<0.05$), psödofolikülitte ($p<0.05$) düzelme ise sadece III.trimesterde anlamlı bulundu (compare of two proportion istatistiki yöntem).

Sonuç olarak; gebe Behçet hastalarının gebelik dönemindeki seyirine bakarak gebeliğin Behçet Hastalığı üzerinde kötüleştirici bir etkisinin olmadığını, sistem tutulumlarını aktive etmediğini söyleyebiliriz. Gebelikteki bu iyileşmede gebelikte artan progesteron hormonunun rolünün olabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı, klinik seyir, gebelik

Köse AA. Behçet hastalığının gebelikteki seyri. TÜRKDERM 2003; 37: 37-40

Summary

Background: A retrospective study among our Behçet's disease clinic patients was planned to evaluate the disease activity during pregnancy.

Methods: Fifty pregnant patients enrolled in our Behçet's disease clinic were classified according to their clinical state before pregnancy in three groups as in remission without any lesion, without any change and in activation and were scored. The patients were evaluated both before and after pregnancy. The frequency of mucocutaneous findings before, during and after treatment were recorded. Findings were evaluated with Wilcoxon Signed Rank Test and compare of two proportions methods.

Results: The clinical state was significant when compared with before pregnancy and in the first trimester with $p>0.05$, before pregnancy and in the second trimester with $p<0.05$ and before pregnancy and in the third trimester with $p<0.001$. The lesions due to Behçet's disease showed complete or near to complete improvement in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy.

The mucocutaneous findings before and during pregnancy were compared with the method of the comparison of two proportions. The improvement in oral ulceration was significant in all trimesters ($p<0.05$) but clinical improvement of genital ulceration, erythema nodosum and pseudofolliculitis was significant only in the third trimester ($p<0.05$).

Conclusion: As a result, considering the clinical state during pregnancy, we can conclude that pregnancy is not associated with aggravation of Behçet's disease or activation of systemic involvement. We believe that this clinical improvement may be associated with the increasing progesterone levels during pregnancy.

Key words: Behçet's disease, pregnancy, clinical course.

Köse AA. The clinical course of Behçet's diseases in pregnancy. TÜRKDERM 2003; 37: 37-40

Behçet Hastalığı nedeni bilinmeyen bütün sistemleri tutabilen bir hastalıktır. Hastalık aktif olarak 20-30 yaşları arasında görülür. Behçet Hastalığı genç kadınlarda genç erkeklere göre daha selim seyirlidir¹. Hastalığın aktif olarak görüldüğü dönem kadınların da fertil yıllarıdır. Ancak gebelik döneminde meydana gelen fizyolojik, ve hormonal değişikliklerin hastalığı artırıp arttırmadığı tam

olarak ortaya konulamamıştır. Bu konudaki literatürlerde^{2,3,4,5,6,7,8} farklı yorumlar vardır. Gebeliğin Behçet Hastalığı üzerindeki artırıcı ve azaltıcı etkisini incelemek amacı ile Behçet Hastalığı Polikliniğinde izlediğimiz Behçet hastalarında bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda 50 gebe, gebelik öncesi, gebelik esnası ve gebelik sonrası olmak üzere

Alındığı Tarih: 15.01.2003 - Kabul Tarih: 05.03.2003

Yazışma Adresi: Doç.Dr. Afet Akdağ Köse, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 34390 Çapa-İstanbul

Not: Bu araştırmanın ön verileri VIII.Uluslararası Behçet Kongresinde serbest bildiri olarak sunulmuş fakat yayınlanmamıştır. (Regio Emilio, Roma İtalya).

üç dönemde klinik seyir ve mukokutan bulgulardaki artma veya azalma açısından incelendi.

Gereç ve Yöntem

Araştırmamıza Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine⁹ göre tanı almış 50 gebe Behçet hastası alındı. Yaş ortalamaları 33.48 ± 6.16 (21-48), gebelik yaş ortalaması 27.8 ± 5 (17-39), hastalık süresi 12.40 ± 6.59 (1-26). Bu hastaların takip süresi ortalama 11,5 (1-23) yıl idi. Hastalar gebelik öncesi son üç aylık, gebelik esnasında üçer aylık ve gebelik sonrası üç aylık dönemler halinde olmak üzere toplam 15 ay süre ile izlendi. Bu dönemlerde rutin kan sayımlarının yanısıra her ay görülen lezyon çeşit ve sayısı ortalama değerleri ve sistem tutulumları göz önüne alınarak veriler toplandı. Elde edilen bu veriler klinik seyir açısından skorlandırıldı.

Skorlandırma

Lezyonsuz (Skor 0): Gebelik öncesi 3 aylık dönemde mevcut lezyonun, ayda bir kez çıkışı veya hiç lezyon olmaması.

Remisyon (Skor 1): Gebelik öncesi 3 aylık dönemdeki mevcut lezyon sayısının ayda en az 3'e inmesi.

Değişiklik yok (Skor 2): Gebelik öncesi 3 aylık dönem içindeki mevcut lezyonların aynı sayı ve çeşitlilikle devam etmesi.

Aktivasyon (Skor 3): Gebelik öncesi 3 aylık dönemdeki mevcut lezyon sayılarının ayda 4'ün üzerinde tekrarı ve/veya olmayan yeni lezyonun tabloya eklenmesi ve/veya sistem tutulumunun eklenmesi.

Klinik seyir gebelik öncesi, gebelik I trimester, II trimester, III trimester ve gebelik sonrası dönemler birbiri ile kıyaslanarak skorlandırıldı. Wilcoxon Signed Rank Test ile istatistiki değerlendirme yapıldı.

Mukokutan lezyonların sayılarındaki değişim açısından gebelik öncesi döneme göre diğer dönemler karşılaştırılarak gebeliğin lezyon tiplerine göre etkisi araştırıldı, "compare of two proportion" yöntemi ile istatistiki değerlendirme yapıldı.

Çalışmaya bir hastanın ilaç kullanımına bağlı olarak gebeliğini sonlandırması nedeniyle 49 hasta ile devam edildi. II.trimester'de 2 hasta düşük yaptı ve değerlendirilmeden çıkarıldı. Bu nedenlerle gebelik öncesi 50 hasta, I. trimester'de 49 hasta, II-III. trimester ve gebelik sonrası 47 hasta ile değerlendirme yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 50 hasta alındı Tablo I'de hastaların genel klinik özellikleri görülmektedir. Bir hasta gebeliğin birinci ayında çok ilaç kullandığını iddia ederek gebeliğini kendi isteği ile sonlandırdı. İki olgu ikinci üç aylık dönemde içinde düşük yaptı. Bu iki gebede gebelik öncesi hastalıkları lezyonsuz giderken düşük sonrasında hastalıkları aktif seyir gösterdi, düşüğü takiben 3 aylık dönemde lezyonları tamamen düzeldi sonraki üç aydan itibaren tekrar aktif klinik seyir gösterdiler.

Bir hasta zor doğumu takiben ölü bebek ve gebelik sonrasında aktif klinik seyir gösterdi. Bu hastanın gebelik öncesi ve bütün gebeliği lezyonsuz seyretmişti.

Hastaların klinik seyirlerinin gebelik öncesi, esnası ve sonrasında göre dağılımı Tablo II'de, gebelik öncesi, esnası ve sonrasında lezyon türlerinin dağılımı ise Tablo III'de görülmektedir.

Tüm gebelerde gebelik öncesi, gebelik esnası ve gebelik sonrası klinik seyir skorları göz önüne alınarak, dönemler kendi aralarında Wilcoxon Signed Ranks test ile kıyaslandı. Gebelik öncesi döneme göre ikinci ve üçüncü trimester'de görülen klinik düzelmeye istatistiksel olarak anlamlı bulundu (I trimester $p > 0.05$, II trimester $p < 0.05$, III trimester $p < 0.001$ Tablo II). Gebelik öncesi- I. trimester ($p > 0.05$) ve gebelik öncesi- gebelik sonrası ($p > 0.05$) arasındaki ilişki anlamlı değildi.

Gebelik öncesi mevcut mukokutan bulgular, gebelik esnası ve sonrasında lezyon sayısında azalma açısından değerlendirildiğinde aftlarda (iki değer kıyaslanması yöntemi ile) düzelmeye her trimester'de ($p < 0.05$), genital ülser ($p < 0.005$), eritema nodozum ($p < 0.05$) ve psödo-folikülit ($p < 0.05$) ise 3. trimesterdeki düzelmeye istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Compare of two proportion) (Tablo III).

Tablo I: Hastaların Genel Klinik Özellikleri	
Klinik Bulgu	N=50
Aft	50 (% 100)
Genital Ülserasyon	49 (% 98)
Eritema Nodozum	33 (% 66)
Psödo-folikülit	28 (% 56)
Artrit/Artralji	15/30 (% 30/60)
Göz	7 (% 14)
Superfisyel Tromboflebit	2 (% 4)
Ekstragenital ülserasyon	4 (% 8)
Paterji	36(+) (% 72)
HLA 5	27(+) (% 54)

Tartışma

Araştırmamızda gebelik öncesi dönem ile gebelikten sonraki dönem klinik seyir açısından anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). Gebeliğin II. ve III.trimesterdeki düzelme oranı ise istatistiki olarak ileri derecede anlamlı ($P<0.001$) bulundu. Lezyonsuz hasta gebelik öncesinde % 36 (n=18) iken I.trimesterde % 51 (n=25), II.trimesterde % 70 (n=33), III. trimesterde % 87. (n=41) olarak bulundu (Tablo II).

Bu iyileşme mukokutan bulguların hangisinde daha anlamlıdır diye incelediğimizde aftlarda her üç dönemde de görülen düzelme istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo III). Genital ülser, eritema nodozum ve psödofolikülitteki düzelme ise sadece üçüncü 3 aylık dönemde istatistiksel anlamlılık gösterdi (Tablo III).

Bang ve ark. 27 gebe Behçet hastasını inceledikleri çalışmalarında 18 (%66.7) hasta da kötüleşme, 9 (% 33.3) hasta da gerileme saptamışlar², Gürler ve arkadaşları ise 13 olgu incelemişler; % 61'inde aktivasyon, % 39 unda remisyon gözlemlemişlerdir³.

Yukarıdaki iki çalışmanın tersine bizim çalışmamızda gebe Behçet hastaları % 87 oranında tamamen lezyonsuz klinik seyir gösterirken, % 8.5 unda aktivasyon gözlemlendi.

Marsal ve ark. çalışmalarında gebelik ve Behçet hastalığının birbirlerinin seyrine etki etmediğini ifade ederken⁴. Ferrano ve arkadaşları gebeliğin Behçet hastalığının seyrinde gerilemeye neden olduğu rapor etmişlerdir⁵.

Klinik skor	Gebelik dönemi			
	0	1	2	3
Gebelik öncesi n= 50	18 (% 36)	8 (% 16)	10 (% 20)	14 (% 28)
I.T (ilk 3 ay) n =49	25 (% 51)	1 (% 2)	10 (% 20.4)	13 (% 26.5)
II. T (ikinci üç ay) n=47	33 (% 70.2)	-	4 (% 8.5)	10 (% 21.2)
III.T (üçüncü üç ay) n=47	41 (% 87.2)	-	2 (% 4.2)	4 (% 8.5)
Gebelik sonrası n=47	25 (% 53.1)	-	9 (% 19)	13 (% 27.6)

Wilcoxon Signed Rank test
Gebelik öncesi-I. trimester, $P>0.05$, Gebelik öncesi-II.trimester $P<0.05$, Gebelik öncesi-III.trimester $P<0.001$, Gebelik öncesi-Gebelik sonrası $P>0.05$

Hamza ve ark. ise Behçet Hastalığının gebelik üzerinde ki etkisinin hastadan hastaya ve aynı hastanın farklı gebeliklerinde değişiklik gösterdiğini, hastalığıdaki kötüleşmenin ise ağırlı genital ülserasyon sıklığındaki artış şeklinde olduğunu gözlemlemişlerdir⁶.

Bizim çalışmamızda mukokutan bulgulardaki değişikliklere tek tek baktığımızda aftlarda gebeliğin her üç döneminde de istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı oranda düzelme saptandı (I.trimester $P<0.05$, II.trimester $P<0.001$ III.trimester $P<0.01$). Genital ülserasyon I. ve II. trimesterde gebelik öncesi dönemle aynı seyrederken III. trimesterde % 76 oranında düzelme gösterdi. Hamza ve arkadaşlarının tersine bizim çalışmamızda I ve II. trimesterde değişiklik gözlenmezken üçüncü trimesterde ileri derecede düzelme oldu ($p<0.001$). Eritema nodozum ve psödofolikülitte de genital ülser benzer oranda düzelme görüldü (Tablo III). Çalışmamızda tüm mukokutan bulgularda istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptandı.

Larsson ve Baum gebelikle iyileşen, doğum sonrası ve menstruasyonla kötüleşen olgular sunmuşlar ve bu sonuçlar ile menstruel siklus ve doğumu kontrol eden hormonların Behçet hastalığı seyrinde etkili olduğu görüşünü ileri sürmüşlerdir⁷.

Nadji ve ark. 54 gebe hastanın 28 inde (%47) mevcut hastalık tablosunun aynen devam ettiğini, 20 (% 34)

Tablo III: Gebelik öncesi, esnası ve sonrasında mukokutan lezyonlar ve sistem tutulumlarının dağılımı.

Klinik Bulgu	Gebelik öncesi n=500	Gebelik Dönemi			Gebelik sonrası n=47
		I. Üç aylık dönem n=49	II. Üç aylık n=47	III. Üç aylık III.	
Aft	43	32 * $P<0.05$	16 $P<0.001$	10 $P<0.01$	30
Genital Ülserasyon	17	11	10	4 $P<0.001$	8
Eritema Nodozum	12	9	5	2 $P<0.05$	10
Psödofolikülit	7	3	2	0 $P<0.05$	2
Ekstragenital		1	1	1	2
Artrit/Artralji	1	1/1	0	1	2/6
Göz	1 (ön üveit)	0	1	0	1
Superfisyal Tromboflebit	-	1	0	0	0

* Compare of two proportion yöntemi ile hesaplanmıştır.

Behçet hastasının aktive olduğunu, 11 (% 19) hastada ise düzelme görüldüğünü bildirmişlerdir⁸. Yine bu çalışmada iyileşme görülen hastalar ile menstruasyon öncesinde kötüleşme görülen Behçet hastaları arasındaki ilişki anlamlı bulunarak Behçet hastalığının iyileşmesinde gebelikte artan hormon seviyesinin etkili olduğu yorumu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise Behçet hastalığının aynı tablo ile devam ettiği olguların dağılımı gebelik öncesinde % 20 (n=10), gebelik sonrasında, % 19 (n=9)'dur. Bu olgular gebelik esnasında gebeliğin dönemine göre farklı hastalık aktivitesi göstermişlerdir. Tek düze gidiş olgularımızın hiç birinde görülmemiştir. Gebelik öncesinde % 36 (n=18) gebe, Behçet hastalığı açısından lezyonsuz seyredenken lezyonsuz gidiş gebelik sonrasında % 53.1 (n=25) olmuştur. Bu iki sonuç arasındaki fark istatistiksel yorumlamada anlamlı olmasa da lezyonsuz hasta sayısının gebelikle beraber arttığını göstermesi açısından önemlidir. Aynı şekilde gebelik öncesi % 28 (n=14) olgu; Behçet hastalığı açısından aktivasyon gösterirken bu oran gebelik sonrasında % 27.6 (n=13) dir. Gebelik öncesi % 28'lik aktivasyon oranı II.trimesterde % 21'e III.trimesterde % 8.5 (p<0.001) inmiştir. Yani aktivasyon ile giden hastalarda gebelik dönemlerine göre istatistiki olarak ileri derecede anlamlı düzelmeler olmuştur.

Diğer sistem tutulumları açısından olgularımızı incelediğimizde göz, damar ve eklem tutulumu dışında sistem tutulumu saptanmadı. Bir olguda gebelik öncesinde görülen artrit ve artralji aynı hastada, birinci ve üçüncü 3 aylık dönemde tekrarladı. Gebelik esnasında ise 2 olguda artrit, 6 olguda artralji görüldü. Gebelik öncesi ön üveit olan 1 olguda aynı tablo ikinci 3 aylık dönem ve gebelik sonrasında yineledi.

Bir olguda gebelik öncesinde yüzeysel tromboflebit yokken ilk 3 aylık dönemde ortaya çıktı fakat kısa sürede düzeldi. Bu durumun Behçet hastalığına mı bağlı yoksa hastalıktan bağımsız gebeliğin seyrine mi bağlı olduğu tartışılır. Yüzeysel tromboflebit geçiren bu hastanın hastalık tanı kriteri içinde yüzeysel tromboflebit mevcuttu.

Bilindiği gibi gebeliğin devamını sağlayan progesteron hormonu, doğum ve menstruasyon öncesinde aniden

azalır, fizyolojik olarak doğum veya menstruasyon başlar. Bu nedenle Behçet hastalarının gebelikle iyileşirken premenstrüel dönemde kötüleşmesi progesteron seviyesi ile ilişkili görülmektedir. Bütün bu çalışmaları ve kendi sonuçlarımızı göz önüne aldığımızda gebelik döneminde artan progesteron hormonunun Behçet hastalığının seyri üzerinde rol oynadığı görüşünü destekler niteliktedir.

Hastaların gebelik öncesi dönemleri mukokutan bulgular ve selim seyirli idi. Gebeliğin özellikle son trimester lezyonlarında belirgin bir düzelmeye neden olduğunu gördük. Doğum sonrası bu hastaların lezyonları aynen doğum öncesi sıklığına döndü. Ancak hastalıklarının seyrinde bir değişiklik veya sistemik bir tutulum eklenmedi. Sonuç olarak gebeliğin; hastaların daha önceden sahip olduğu Behçet sendromu üzerine kötüleştirici bir etkisinin olmadığı, ayrıca progesteron hormonunun da bu iyileşmede rolü olabileceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Sarica R, Azizlerli G, Akdağ Köse A, et al: The course of disease activity among 1127 Turkish adult Behçet's patient. In Behçet's disease 7th Congress on Behçet's Disease Proceeding (ed: M.Hamza) at Tunis 10-11 October 1996; p157-9.
2. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee E, et al: The influence of Pregnancy on Behçet's disease. Yonsei Medical Journal. 1997; 38: 437-443.
3. Gürlü A, Erdi H, Boyvat A: The Course of Behçet's disease in Pregnancy Behçet's disease. Proceeding of the Seventh International Conference on Behçet's Disease Held at Tunis 10-11 October 1996.p:146-148.
4. Marsal S, Falga C, Simeon P, et al: Behçet's disease and pregnancy relationship study. Br J Rheumatol 1997; 36: 234-238.
5. Ferrano G, Lo Meo C, Moscarelli G, et al : A case of pregnancy in a patient suffering from the Behçet's syndrome: Immunological aspects. Acta Eur Fertil 1984; 15: 67-72.
6. Hamza MM, Elleuch M, Zribi A: Behçet's disease and Pregnancy (letter). Ann Rheum Dis. 1988; 47: 350-352.
7. Larsson LG, Baum J. Behçet's syndrome in pregnancy and after delivery (letter) J Rheumatol. 1987; 14: 183.
8. Nadji A, Shahram F, Davatchi F, et al: Behçet's disease and pregnancy. Behçet's disease. Proceeding of the Seventh International Conference on Behçet's Disease Held at Tunis 10-11 October 1996. p: 143-145.
9. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet. 1990; 335: 1078-1080.