

Gebelikte Behçet Hastalığının Klinik Seyri

The Clinical Course of Behçet's Disease in Pregnancy

Soner Uzun

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Behçet hastalığı temel patolojisi vaskülit olan multisistemik bir hastalıktır. Buna karşın gebelik yine tüm vücut sistemlerine etkisi olan fizyolojik bir durumdur. Dolayısıyla bu iki multisistemik sürecin bir arada olduklarında birbirlerini etkilemeleri beklenebilir bir durumdur. Hastalığın klinik seyrinde gebelikte meydana gelen değişiklikler olasılıkla hormonal değişiklikler ve tam olarak bilinmeyen bazı immünolojik faktörlerle ilişkilidir. Gebeliğin Behçet hastalığının klinik seyrine etkisi hastadan hastaya hatta aynı hastanın bir gebeliğinden diğerine remisyon veya alevlenmeler şeklinde farklılıklar gösterebilmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda elde edilen sonuçlar gebeliğin hastalığın klinik seyrini daha çok remisyon gelişimi şeklinde etkilediği yönündedir. Ancak genel anlamda gebeliğin Behçet hastalığının doğal klinik seyrine belirgin etkisi yokmuş gibi görünmektedir. (*Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 71-3*)

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, gebelik, puerperal dönem, klinik seyir

Summary

Behçet's disease is a multisystem disorder that its main pathologic feature is vasculitis. Pregnancy, however, is a physiologic condition that causes many alterations and multisystem effects on the whole body systems. Consequently, it could be expected that an interaction would occur between two systemic processes when they associated. Hormonal alterations occurring during the pregnancy and some unknown immunological factors may be responsible of the alterations in the clinical course of the disease. The influence of pregnancy varies as exacerbation or remission between patients and during different pregnancies in the same patient. Previous studies and case reports show that pregnancy affects the clinical course of the disease as development of remissions in majority of the patients. However, it is speculated that pregnancy in general does not seem to affect markedly the natural course of Behçet's disease. (*Türkderm 2009; 43 Suppl 2: 71-3*)

Key Words: Behçet's disease, pregnancy, puerperal period, clinical course

Giriş

Behçet hastalığı (BH) klinik olarak mukokutanöz lezyonların olduğu, oküler, vasküler, artiküler, gastrointestinal, ürogenital, pulmoner ve nörolojik tutulumların eşlik edebildiği kronik, tekrarlayıcı, multisistemik, enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. BH'de çeşitli immünolojik anormallikler gösterilmiş olmakla birlikte meydana gelen enflamatuvar değişikliklerin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Temel patolojisi vaskülit olan BH'de patogenezi açıklayabilecek en ola-

sı hipotez genetik olarak yatkın olan kişilerde bazı streptokok türlerinin veya herpes simpleks virus 1 gibi enfeksiyöz ajanların tetiklediği otoimmün bir reaksiyon olmasıdır¹⁻³.

Öte yandan gebelik ise vücutta çok sayıda değişikliğe yol açan ve pek çok sisteme ve organa etkileri olan fizyolojik bir durumdur. Bu dönem boyunca çeşitli hormonal, metabolik, immünolojik, fizyolojik ve vasküler değişiklikler meydana gelir. Dolayısıyla gebelik ve BH gibi iki sistemik süreç bir arada olduğunda karşılıklı bir etkileşimin olması doğaldır. Çeşitli ülkelerden yapılan bildiriler işaret etmektedir ki gebeliğin BH'nin kli-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Soner Uzun, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 01330, Adana, Türkiye Tel.:+ 90 322 338 64 26 Faks: +90 322 338 66 56 E-posta: sonuzun@hotmail.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.*



nik seyrine olan etkisi hastadan hastaya değişiklik göstermek- te hatta aynı hastanın bile farklı gebeliklerinde farklı etkilen- meler gözlemlenebilmektedir^{4,6}.

Gebelikte Behçet Hastalığının Klinik Seyri

Karşılaştırmalı prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle ge- belğin BH üzerine olan etkileri konusunda tam bir yargıya varmak oldukça güçtür. Bu konudaki var olan veriler daha çok sınırlı geriye dönük çalışmalara ve tek olgu sunumlarına da- yanmaktadır. Bu konudaki literatürü gözden geçirdiğimizde birbirleriyle çelişen bazı sonuçlar da görmekteyiz^{4,6,8-15}. Örne- ğin Bang ve ark. ile Gürler ve Erdi'nin serilerinde olguların ço- ğunda gebelik döneminde hastalığın klinik seyrinde alevlen- meler gözlenmiştir^{5,8,10}. Madkour ve Kudwah dört kadında ge- belikleri döneminde mukokutanöz ve artiküler alevlenmele- rin geliştiğini bildirmişlerdir. Tarafımızdan yapılan bir çalış- ma da BH'nin gebeliklerin %45'inde alevlendiği saptanmıştır (Tablo 1)¹⁶. Gebeliklerinde hastalığın alevlendiği hastaların hemen hepsindeki temel bulgu oral ülserle- rin çıkış şiddetinde ve sayısında artışın meydana gelmesiydi (Tablo 2). Diğer alevlenme göstergeleri genital ülserler, göz veya eklem belirtileri ve deri lezyonlarıydı. Öte yandan hiçbir nörolojik ve gastrointestinal belirti bildirilmedi. En ciddi alev- lenme göstergeleri Gürler ve Erdi ile Marsal ve ark. tarafından bildirilen Budd-Chiari sendromu ve Wechsler ve ark. tarafın- dan bildirilen serebral venöz tromboz şeklindeki vasküler komplikasyonlardı^{4,8,17}. Bu gözlemlerin aksine bazı yazarlar ise gebelik döneminde hastalığın remisyona girdiğini bildirmiş- lerdir. Marsal ve ark. kontrollü bir çalışmada 23 hastanın sade- ce 2'sinde hastalığın klinik seyrinde bir kötüleşme saptamışlar- dır⁴. Hamza ve arkadaşları⁸ Behçet hastası kadının 21 gebeliği

üzerinde yaptıkları çalışmada 9 gebelikte sistemik kortikote- rapiye rağmen alevlenme 12 gebelikte ise herhangi bir tedavi verilmemesine rağmen remisyona geliştiğini gözlemişlerdir⁶. Chajek ve Fainaro 20 yıldır takip ettikleri dirençli bir Behçet hastasında asemptomatik dönemlerin sadece hastanın iki ge- beligi döneminde gözlemlendiğini bildirmişlerdir¹³. Larsson ve Baum ile Ferraro ve ark. doğum sonrası alevlenen ancak gebe- likleri döneminde remisyona giren 2 benzer olgu bildirmişler- dir^{9,14}. Tarafımızdan yapılan çalışmada ise BH'nin remisyona girdiği gebelik sayısı (%52) alevlenme gözlenen gebelik sayı- sından (%27) daha fazla olarak saptanmıştır (Tablo 1)¹⁶. Yine aynı çalışmadaki bir hastanın her üç gebeliği döneminde de hastalık remisyona girmiştir. Behçet hastası olan 31 kadının 135 gebeliğinin analiz edildiği son bir çalışmada ise gebelikte ve postpartum dönemde remisyona girme sıklığı alevlenme gelişim sıklığı karşılaştırılmış ve remisyona giriş sıklığının an- lamli olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır¹⁸.

Postpartum Dönemde Behçet Hastalığının Klinik Seyri

BH'nin puerperal dönemdeki klinik seyrine dair de bir takım karşıt gözlemler vardır. Gebeliği döneminde hastalığı alevlen- nen bizim olgularımızdan birisinde hastalık doğumdan birkaç gün sonra remisyona girmiştir¹⁶. Söz konusu hasta 2 yıl boyun- ca herhangi bir tedavi verilmeden takip edilmiş olmasına rağ- men bu dönemde sadece sıklığı azalmış oranda oral ülserlerin geliştiği gözlenmiştir. Yine aynı gruptan bir başka olgunun üçüncü gebeliğinin küretajla sonlandırılmasının ardından has- talık remisyona girmiştir. Söz konusu hastanın sonraki iki ge- beliginde de BH'ye ait herhangi bir semptomu olmadı. Ancak 2 hastada doğum sonrası alevlenmeler gözlenmiştir. Gürler ve Erdi'nin serilerinde ise gebelikleri döneminde alevlenmelerin olduğu iki olguda puerperal dönemde hastalığın remisyona girdiği gözlenmiştir⁸. Farrag ve ark. gebeliği döneminde vajin- al ve servikal ülserleri ortaya çıkan bir olgu bildirmişlerdir¹². Bu ülserler doğum sonrası hızla iyileşmiş ve yazarlar bu dra- matik iyileşmenin daha önce Hewitt'in de öne sürdüğü gibi progesteron çekilmesi etkisine bağlı olabileceğini bildirmişler- dir¹⁹. Bunu destekleyen bir başka olgu ise oral kontraseptif te- davi sonrası semptomları yatışan ve remisyona giren bir Beh- çet hastasıdır²⁰. Yazarlar antienflamatuvar etkileri bilinen ös- trojen ve progesteronun geç-luteal fazda hızlı çekilmelerinin BH semptomlarının alevlenmesinde ve rekürenslerde rolü ol- duğunu dolayısıyla oral kontraseptiflerle östrojen ve progeste- ron seviyelerindeki hızlı düşüşlerin engellenmesi (böylece an- tienflamatuvar etkilerini sürdürmelerinin sağlanması) ile BH rekürenslerinin önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak çe- şitli seri ve olgu sunumlarında alevlenmeler de gözlendiği için yukarıdaki spekülasyonun her zaman geçerliliği yok gibi gö- rülmektedir.

Behçet Hastalığının Gebeliğin Seyrine ve Fötusa Etkisi

Marsal ve ark. ayrıca BH'nin gebelik üzerine ve fötal gelişime olan etkisini sadece oral ülserleri olan kadınlardan ve normal sağlıklı kadınlardan meydana gelen iki kontrol grubu ile karşı- laştırarak araştırmışlardır⁴. Araştırmacılar kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında BH'li hastalarda abortuslar, konjenital

Tablo 1. Toplam 28 Behçet hastasının 44 gebeliğinin analiz edildiği çalışmada remisyona ve alevlenme oranları¹⁶

Klinik seyir	Gebelik sayısı	Oran %
Remisyona	23	52,3
Alevlenme	12	27,3
Değişiklik yok	9	20,4
Toplam	44	100

Tablo 2. Behçet Hastalığında gebelik süresince gözlenebilen alevlenme belirtileri¹⁶

Belirtiler	Gebelik sayısı	Alevlenme/toplam gebelik %
Oral ülser (OÜ)	4	9
Genital ülser (GÜ)	-	-
Gözde enflamasyon (GE)	1	2,3
Artrit (A)	1	2,3
OÜ+GÜ+GE	1	2,3
OÜ+GÜ+A	1	2,3
OÜ+GÜ+GE+A	1	2,3
Deri lezyonları	3	6,8
Vasküler komplikasyonlar	-	-
Nörolojik belirtiler	-	-
Gastrointestinal belirtiler	-	-
Toplam	12	27,3

anomaliler, perinatal ölüm gibi maternal ve fetal komplikasyonların gelişme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Yine son bir çalışmada ise Behçet hastalarında gebelik komplikasyonlarının, abortüs gelişimi ve sezaryanla doğum oranlarının normal kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır¹⁸. Tarafımızdan daha önce yapılan çalışmada üç adet spontan abortüs dışında maternal ve fetal komplikasyonlar gözlenmemiştir¹⁶. Literatürde intrauterin gelişme geriliği, fetal arteriyel tutulum veya neonatal BH gelişimine dair bazı olgu sunumları olmasına rağmen genel kabul BH hastalarında gebelik seyrinin ve fetal prognozunu sağlıklı gebe kadınlardakinden farklı olmadığı yolundadır²¹⁻²³.

Literatürde gebelik ve BH ilişkisinin analiz edildiği çalışma ve olgu sunumlarını birlikte değerlendirdiğimizde görmekteyiz ki gebelikte hastalığın remisyona girdiği hastaların sayısı gebelikte hastalığın aktivasyonu gösterdiği hastaların sayısından daha fazladır. Bu durum gebelikte meydana gelen immünolojik ve/veya hormonal değişikliklerin etkisi ile açıklanabilir. Hormonal faktörler BH'nin gelişimi ve/veya klinik seyri üzerine etkili olabilir²⁴. BH'deki immünolojik yanıtta Th1 paternini öne çıkaran bir T hücre dengesizliği olduğu konusunda çeşitli çalışma bulguları vardır²⁵⁻²⁷. Gebelikte ise genellikle Th1 yanıtını baskılayan Th2 tipi sitokinlerin indüksiyonu söz konusudur. Bunun sonucunda gebeliğin BH'nin klinik seyrine olan etkilerinde değişikliklerin olabilmesi beklenebilecek bir durumdur. Her ne kadar BH hastalığı gebelik döneminde remisyona girme eğiliminde ise de gebeliğin hastalığın klinik seyrine olan etkisi hastadan hastaya hatta aynı hastanın bir gebeliğinde diğer gebeliğine göre oldukça değişiklikler gösterebilmektedir.

Sonuç

Gebeliğin BH'nin klinik seyrine etkisi konusunda kesin bir yargıya varacak yeterli veriler henüz yoktur. Ancak bu konudaki mevcut bilgileri gözden geçirdiğimizde genel olarak gebeliğin BH'nin doğal seyrine belirgin bir etki göstermediği sonucuna varabiliriz.

Kaynaklar

1. Behçet H: Über rezidivierende Aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre, am Mund, am Auge, und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
2. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H: Etiopathology of Behçet disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997;38:350-8.
3. Alpsoy E, Akman A: Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res* 2009;301:693-702.
4. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA: Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997;36:234-8.

5. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S: The influence of pregnancy on Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:437-43.
6. Hamza M, Elleuch M, Zribi A: Behçet's disease and pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1988;47:350-2.
7. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;i:1078-80.
8. Gürler A, Erdi H: Gebelikte Behçet hastalığının klinik seyri. *T Klin J Dermatol* 1995;5:125-8.
9. Ferraro G, Lo Meo C, Moscarelli G, Assennato E: A case of pregnancy in a patient suffering from the Behçet's syndrome: immunological aspects. *Acta Eur Fertil* 1984;15:67-70.
10. Madkour M, Kudwah A: Behçet's disease. *Br Med J* 1978;23:2:1786.
11. Hurt GW, Cooke CL, Jordan WP, Bullock JP, Rodriguez GE: Behçet's syndrome associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:31-3.
12. Farrag OA, Al-Suleiman SA, Bella H, Al-Omari H: Behçet's disease in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1987;27:161-3.
13. Chajek T, Fainaro M: Behçet's disease. Report of 41 cases and review of the literature. *Medicine* 1975;54:179-96.
14. Larsson LG, Baum J: Behçet's syndrome in pregnancy and after the delivery. *J Rheumatol* 1987;14:183.
15. Gül Ü: Pregnancy and Behçet disease. *Arch Dermatol* 2000;136:1063-4.
16. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A: The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol* 2003;30:499-502.
17. Wechsler B, Génereau T, Biousse V, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Dormont D, Godeau P: Pregnancy complicated by cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1627-9.
18. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Özcan C, Rojansky N: Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:939-44.
19. Hewitt AB: Behçet's disease. Alleviation of buccal and genital ulceration by an oral contraceptive agent. *Brit J Vener Dis* 1971;47:52-3.
20. Oh S H, Kwon J Y, Lee J H, Han E C, Bang D: Behçet's disease: remission of patient symptoms after oral contraceptive therapy. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:88-90.
21. Guzelian G, Norton ME: Behçet's syndrome associated with intrauterine growth restriction: A case report and review of the literature. *J Perinatol* 1997;17:318-20.
22. Clausen J, Bierring F: Fetal arterial involvement in Behçet's disease: an electronmicroscope study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1983;91:133-6.
23. Fam AG, Simirovitch KA, Carrette S, From L: Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981;40:509-12.
24. Alpsoy E, Elpek O, Yilmaz F, Ciftcioglu MA, Akman A, Uzun S, Karakuzu A: Androgen receptor levels of oral and genital ulcers and skin pathology test in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 2005;210:31-5.
25. Itoh R, Takenaka T, Okitsu-Negishi S, Matsushima K, Mizogouchi M: Interleukin-8 in Behçet's disease. *J Dermatol* 1994;21:397-404.
26. Sayinalp N, Özcebe Oİ, Özdemir O, Haznedaroğlu İC, Dündar S, Kırazlı S: Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996;23:321-2.
27. Alpsoy E, Çayırılı C, Er H, Yılmaz E: The levels of plasma interleukin-2 and soluble interleukin-2r in Behçet's disease; as a marker of disease activity. *J Dermatol* 1998;25:513-6.