

Behçet Hastalığı ve Gebelik: 33 Olgunun Gebelik Sonuçları

Hakan Erenel¹®, Ebru Alıcı Davutoğlu¹®, Ayşegül Özel¹®, Fatih Karslı¹®, Sevim Özge Korkmaz¹®, Rıza Madazlı¹®

ÖZET:

Behçet Hastalığı ve gebelik: 33 olgunun gebelik sonuçları

Amaç: Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserlere eşlik eden iridosiklit ile prezente olan multisistemik kronik inflamatuvar bir vaskülitir. Behçet Hastalığı tüm dünyada görülsa de bazı bölgelerde özellikle Akdeniz bölgesinde, Orta Doğu'da ve Uzak Doğu'da daha sık görülmektedir.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizin kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı perinatoloji bilim dalında Ocak 2012-Mayıs 2017 tarihleri arasında antenatal takipleri ve doğumları gerçekleştirilen 33 Behçet hastalığı olgusu retrospektif olarak irdelendi.

Bulgular: Gebelerin %27.2'sinde tedavi gereksinimi yok iken %72.8'sine medikal tedavi uygulandığı saptandı. Medikal tedavi olarak kolşisin, azatioprin, prednizolon, interferon alfa, adalimumab ve bunların kombinasyonunun kullanıldığı görüldü. Olguların 8 tanesi (%24.2) gebelik sırasında atak geçirdi. Ortalama doğum haftası 38.5±2.6 ve ortalama doğum kilosu 3244±681 gram olarak saptandı. Otuz yedi ve 34 gebelik haftasından önceki doğum oranları sırasıyla %9 ve %3 olarak tespit edildi. Üç olguda (%9) FGK ve 1 olguda (%3) preeklampsi geliştiği gözlemlendi.

Sonuçlar: Behçet hastalığı gebelikte genellikle olumsuz obstetrik sonuçlara neden olmayan selim seyirli bir hastalıktır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda hastalık remisyonda veya sessiz seyreder. Hastalığın remisyonu için kullanılan ilaçların fetus üzerinde olumsuz etkisine rastlanılmamıştır. Görülme yaşı itibarı ile gebe popülasyonda karşımıza çıkmaya devam edecektir. Bilgilerin daha sağlam temellere dayandığı geniş ölçekli prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı, gebelik, vaskülit

ABSTRACT:

Pregnancy and Behcet's Disease: Obstetric outcomes of 33 patients

Objective: Behcet's Disease is a chronic multisystemic inflammatory vasculitis and presents with relapsing-remitting oral and genital ulcers accompanied by iridocyclitis. Although Behcet's Disease affects people worldwide, it is seen commonly in Mediterranean, Middle East and Far East.

Material and Methods: We retrospectively reviewed 33 cases of Behçet's disease with antenatal follow-up and deliveries performed between January 2012 and May 2017 in the department of obstetrics and gynecology, division of perinatology of our hospital.

Results: We observed that 27.2% of patients did not need treatment, while 72.8% of patients had colchicine, azathioprine, prednisolone, interferon-alpha, adalimumab and combination of these drugs as medical treatment. Only 8 of the 33 patients (24.2%) had relapse during follow-up period. Mean gestational age at time of delivery was 38.5±2.6 weeks of gestation and the mean birth weight was 3244±681 grams. Preterm delivery rates before 37 and 34 weeks of gestation were observed in 9% and 3% of patients, respectively. Intrauterine growth restriction (IUGR) was observed in three cases (9%) and there was only one case (3%) of preeclampsia.

Conclusions: Behcet's Disease is not associated with unfavorable outcomes in pregnancy in most of the cases. Disease is in remission stage in most of the cases. Adverse effects of the medications on fetus, used to treat Behcet's Disease were not observed. Hence, Behcet's Disease affect women of childbearing age, it will continue to be an issue in pregnancy. Large-scale prospective controlled studies where information is based on more robust bases are needed to determine the pregnancy outcomes in Behcet's Disease.

Keywords: Behcet's Disease, pregnancy, vasculitis

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(4):318-21



¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Hakan Erenel,
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:
hakanerenel@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
29 Haziran 2017 / June 29, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance:
25 Temmuz 2017 / July 25, 2017

GİRİŞ

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserlere eşlik eden iridosiklit ile prezente olan multisistemik kronik inflamatuvar bir vaskülitir. Bu klasik semptom triadı ilk olarak Hipokrat tarafından tanımlanmış olsa da 1908 yılında Blüthe tarafından yeniden tanımlanma yapılmıştır (1,2). Fakat asıl olarak bir Türk dermatolog olan Hulusi Behçet (3) tarafından 1937 yılında ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmasından sonra Behçet Hastalığı adını almıştır. İlk tanıma ek olarak artrit, tromboflebit, eritema nodosum, gastrointestinal lezyonlar, santral sinir sistemi lezyonları, epididimit, vasküler hasarlar ve hiperkoagülabilitenin de hastalığın farklı paternlerine eşlik ettiği görülmüştür. Hastaların %25'inde vasküler sistemdeki etkilenme hem arteryel hem de venöz paternde iken pulmoner vasküler sistemde etkilenme hastaların %5'inde görülmektedir (4,5).

Etyoloji tam olarak bilinmese de bu hastalık histopatolojik olarak vaskülit ile karakterizedir ve vaskülit etkilenen tüm organlarda görülmektedir. Otoimmün etkenler, mikrobiyal orjin ve insan lökosit antijeni (HLA)- B51 ilişkili immünogenetik predispozisyon hastalığın patolojisi için öne sürülen mekanizmalardır (4,6). Behçet hastalığı tüm dünyada görülse de bazı bölgelerde özellikle Akdeniz bölgesinde, Orta Doğu'da ve Uzak Doğu'da daha sık görülmektedir. Türkiye'de prevalansı 100.000'de 80-370 ile en yüksek düzeydedir. Japonya, Kore, Çin, İran, ve Suudi Arabistan'daki prevalansı 100.000'de 13.5-20 iken Batı ülkelerinde prevalansı daha da düşüktür. Birleşik Devletler'de ise prevalansı 100.000'de 0.12-0.33 'tür (6). Behçet hastalığı sıklıkla hayatın 3 . dekadında ve erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla görülmektedir. Ailesel olgular çok nadir rapor edilmiştir bu da genetik faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynamadığını düşündürmektedir (4).

Literatürde Behçet hastalığı ve hastalığın gebelikteki seyri ile ilgili veriler gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır ayrıca veriler kısıtlı ve çelişkilidir. Çalışmamızın amacı gebelerin maternal ve fetal sonuçlarını irdelemek, gebeliğin Behçet hastalığı seyri üzerine olan etkisini araştırmak ve obstetrik sonuçlar üzerine etkili prognostik faktörleri değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizin kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı perinatoloji bilim dalında Ocak 2012-Mayıs 2017 tarihleri arasında antenatal takipleri ve doğumları gerçekleştirilen 33 Behçet Hastalığı ve gebelik olgusu retrospektif olarak irdelendi. Behçet hastalığı tanısı 1990 International Study Group kriterleri tanısına göre kondu. Bu kriterlere göre oral ülser ek olarak genital ülser, tipik olarak tanımlanmış göz lezyonları ve pozitif paterji testinden en az ikisinin eşlik ettiği hastalar çalışmaya dahil edildi (7).

Antenatal takip dosyalarından gebelerin demografik özellikleri, obstetrik öyküleri, hastalık tanı yaşı, hastalık süresi, atak sayısı, ilaç kullanımı, tansiyon arteryel takipleri , tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri, umbilikal arter doppler parametreleri, bakıldı. Gebelik sonuçları olarak doğum şekli, erken doğum, fetal gelişim kısıtlılığı varlığı (FGK), preeklampsi ve fetal kayıplar değerlendirildi. Yenidoğan dosyalarından erken neonatal döneme ait bilgiler elde edildi.

Preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan proteinüri (>300mg/gün) ve hipertansiyon; FGK doğum ağırlığının 5. persantilin altında olması; erken doğum (37. gebelik haftasından önceki doğumlar); fetal kayıp ise 22 gebelik haftası sonrası intrauterin fetus ölümleri olarak tanımlandı. Behçet hastalığının alevlenmesi yeni semptomların olması veya semptomların sıklığının tedavi yaklaşımını değiştirecek şekilde artması olarak tanımlandı.

Çalışma lokal etik kurulu onamı sonrası yapıldı. Verilerin analizi SPSS istatistik program paketi 17. versiyon kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Olguların klinik özellikleri Tablo-1'de görülmektedir. Gebelerin ortalama yaşı 31.6±5.1 yıl ve nulliparite oranı %21.2 olarak belirlendi . Olguların obstetrik anamnezlerinde 1, 2 , 3 ve üzerinde abortus öyküsü sırasıyla %27.2, %3 ve %6'ünde saptandı. Behçet hastalığı ortalama tanı yaşı ve ortalama hastalık süresi sırasıyla 24.8±4.8 ve 6.4±2.9 olarak belirlendi.

Gebelerin %27.2'sinde tedavi gereksinimi yok

Tablo-1: Olguların klinik özellikleri

Klinik özellikler	n= 33	%
Yaş (Ort.±sd)	31.6±5.1	
Nulliparite	7/33	21.2
Abortus öyküsü		
1	9/33	27.2
2	1/33	3
≥3	2/33	6
Sigara	5/33	15
Hastalık tanı yaşı	24.8±4.8	
Hastalık süresi (yıl)	6.4±2.9	
Gebelikte atak geçiren hastalar	8/33	24.2
Tedavi yok	9/33	27.2
Kolşisin	12/33	36.3
Prednizolon	3/33	9
Azatioprin	4/33	12.1
Kolşisin+Azatioprin	2/33	6
Prednizolon+Kolşisin	1/33	3
Kolşisin+ IFN alfa	1/33	3
Adalimumab	1/33	3

Tablo-2: Olguların obstetrik ve perinatal sonuçları.

Obstetrik ve perinatal sonuçlar	n=33	%
Doğum haftası (Ort.±sd)	38.5±2.6	
Doğum kilo (Ort.±sd, gr)	3244±681	
Sezaryen	13/33	39.3
Düşük doğum ağırlığı	3/33	9
Preeklampsi	1/33	3
Erken doğum		
<37 hafta	3/33	9
<34 hafta	1/33	3
Fetal kayıp	1/33	3

iken %72.8'sine medikal tedavi uygulandığı saptandı. Medikal tedavi olarak kolşisin, azatioprin, prednizolon, interferon alfa, adalimumab ve bunların kombinasyonunun kullanıldığı görüldü. Olguların 12 (%36.3)'si tek başına kolşisin ile tedavi görmekteydi. Olguların 8 tanesi (%24.2) gebelik sırasında atak geçirdi. Atak geçiren olgulardan bir tanesi gebelik sırasında tedavi almıyordu ve artralji atağı geçirmişti. Öteki 7 olgunun 3 tanesinde üveit atağı, ötekilerinde ise vasküler atak, gastrointestinal sistem ile ilgili atak, genital ülser ve artrit atağı görüldü.

Olguların obstetrik ve perinatal sonuçları Tablo-2'de görülmektedir. Ortalama doğum haftası 38.5±2.6 ve ortalama doğum kilosu 3244±681 gram olarak saptandı. Otuz yedi ve 34 gebelik haftasından önceki doğum oranları sırasıyla %9 ve %3 olarak tespit edildi. Üç olguda (%9) FGK ve 1 olguda (%3) preeklampsi geliştiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Behçet hastalığı daha çok Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik grupları etkileyen ve en sık 20-35 yaş arası görülen bir vaskülit (8). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ortalama yaş 31.6 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla Behçet hastalığı doğurganlık çağındaki hastaları etkilemektedir sonucunu çıkarmak mümkündür. Abortus oranının Behçet Hastalığı varlığında arttığını gösteren çalışmalar olsa da literatürde bu konuda kesin yargıya varmayı sağlayacak veri yoktur ve sonuçlar çelişkilidir. Bu farklılık çalışmalardaki hasta sayısı farklılıklarına, vaka ve kontrol grubundaki farklı özelliklere bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda olgulardan sadece iki tanesinde (%6) 3 veya daha fazla gebelik kaybı öyküsü vardı. Takip edilen 33 vakada 20. haftanın altında gebelik kaybı gözlenmemiştir. Behçet hastalığının abortus üzerine etkisine tartışmalıdır. Hastaların ortalama tanı alma yaşı ve hastalık süresi sırasıyla 24.8 yaş ve 6.4 sene olarak bulunmuştur. İskender ve ark. (9)'nın 2014 yılında yaptığı bir çalışmada ortalama hastalık yaşı 21.4, hastalık süresi 7.2 sene olarak bulunmuştur. Bu bulgulara bakıldığında çalışmamızdaki sonuçlar literatürdeki sonuçlar ile benzerdir. Behçet Hastalığı doğurganlık çağındaki kadınların sorunudur ve gebeliklerde karşımıza çıkmaya devam edecektir.

Behçet hastalığının gebelikteki prognozu değişken de olsa biz yaptığımız çalışmada hastaların %24.2'sinin atak geçirdiğini gözlemledik. Uzun ve ark. (10)'nın 2003 yılında yaptığı Behçet Hastalığının eşlik ettiği 44 gebelik olgusunda vakaların %27.3'ünde alevlenme olduğu tespit edildi. İskender ve ark.'nın çalışmasında bu oran %8.3 iken, Jadaon ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran %15.5 olarak bulunmuştur (9,11). Çalışmamızın da verileri doğrultusunda Behçet hastalığının gebelikte daha az bir oranda alevlenme gösterirken, hastaların büyük bir bölümünde aynı şekilde seyredeceği veya remisyona gireceği kanısındayız.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Behçet hastalığı gebelik sırasında preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, neonatal mortalite gibi major obstetrik problemlerde artışa neden olmamaktadır (9,10,12-15). Biz de olguların sadece %9'unda fetal gelişim kısıtlılığı ve %3

'ünde preeklampsi saptadık. Preeklampsinin gebeliklerin %3-10'nunda görüldüğü ve toplumda düşük doğum ağırlığı olan yenidoğan oranının %8 olduğu düşünöldüğünde çalışmamızda Behçet hastalığına bağlı olumsuz obstetrik olaylarda artış olmadığını iddia edebiliriz (16-18).

Öteki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da en sık kullanılan ilaç kolşisindi. Bunun dışında kullanılan ilaçlar arasında steroidler ve azatioprin vardı. Kolşisin antimitotik etkiye sahip olmasına rağmen güvenli olduğu prospektif çalışmalarda ortaya konmuştur (19). Öteki çalışmalarda ve bizim çalış-

mamızda da azatioprin ve steroidlerin kullanıma bağlı olabilecek bir komplikasyona rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak Behçet hastalığı gebelikte genellikle olumsuz obstetrik sonuçlara neden olmayan selim seyirli bir hastalıktır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda hastalık remisyonda veya sessiz seyrederek. Hastalığın remisyonu için kullanılan ilaçlar fetus açısından ciddi tehdit oluşturmamaktadır. Görölme yaşı itibari ile gebe popölasyonda karşımıza çıkmaya devam edecektir. Bilgilerin daha sağlam temellere dayandığı geniş ölçekli prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Feigenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956; 40: 355-7. [CrossRef]
2. Blüthe L. Zur kenntnis des recidiverenden hypopyons. *Inaugural Thesis. Heidelberg* 1908.
3. Behçet H. Über rez idivierende, aphthöse, durch ein virus verursachte Geschwüre am Munde, am Auge und an Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105: 1152-7.
4. Michelson JB, Friedlaender MH. Behçet's disease. *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30: 271-8. [CrossRef]
5. Klipple GL, Riordan KK. Rare inflammatory and hereditary connective tissue diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15: 383-98.
6. Tsuyoshi S, Mitsuhiro T. Behçet's disease current concepts. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91. [CrossRef]
7. Wechsler B, Davatchi F, Mizushima Y, Hamza M, Dilsen N, Kansu E, et al. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
8. Özbalkan Z, Apraş Bilgen Ş, Behçet Hastalığı Derleme. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 14-20.
9. Iskender C, Yasar O, Kaymak O, Yaman ST, Uygur D, Danisman N. Behçet's disease and pregnancy: a retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1598-602. [CrossRef]
10. 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. [CrossRef]
11. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 939-44.
12. 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. [CrossRef]
13. Noel N, Wechsler B, Nizard J, Costedoat-Chalumeau N, Boutin du LT, Dommergues M, et al. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2450-6. [CrossRef]
14. Marsal S, Falgá C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 234-8. [CrossRef]
15. Gül U. Pregnancy and Behçet disease. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1063-4. [CrossRef]
16. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular Trends in the Rates of Preeclampsia, Eclampsia, and Gestational Hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens* 2008; 21: 521-6. [CrossRef]
17. Duley L. The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130-7. [CrossRef]
18. Morisaki N, Esplin MS, Varner MW, Henry E, Oken E. Declines in birth weight and fetal growth independent of gestational length. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 51-8. [CrossRef]
19. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 144.e1-6. [CrossRef]