



T.C

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KADIN BEHÇET HASTALARINDA FERTİLİTE

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sakina Gahramanova

Antalya, 2022



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KADIN BEHÇET HASTALARINDA FERTİLİTE

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sakina Gahramanova

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli YAZISIZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tez çalışmamın her aşamasında birikimlerini benimle paylaşan ve yoluma ışık tutan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Veli YAZISIZ'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında her zaman yanımda hissettiğim başta eşkidem arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Eğitimimin her aşamasında daima maddi ve manevi olarak bana destek olan, uzakta olsalar da sevgisi ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim değerli aileme,

Tez yazım aşamasının tamamında ve her anımda desteğini hissettiğim eşim Altun GULİYEV ve mutluluk kaynağım biricik kızım İlayda GULİYEV'a

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

<i>Sonsuz teşekkürler...</i>	1
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez	4
2.4. Klinik Bulgular	6
2.4.1. Mukokutanöz lezyonlar	6
2.4.2. Göz tutulumu	10
2.4.3. Nörolojik tutulum	10
2.4.4. Eklem tutulumu	11
2.4.5. Vasküler sistem tutulumu	11
2.4.6. Pulmoner tutulum	12
2.4.7. Kardiyak tutulum	13
2.4.8. Gastrointestinal sistem tutulumu	13
2.4.9. Böbrek tutulumu	13
2.4.10. Genitoüriner sistem tutulumu	14
2.5. Tanı	14
2.6. Laboratuvar bulguları	16
2.7. Tedavi	17
2.7.1 Mukokutanöz Bulguların Tedavisi	17
2.7.2.Artrit Tedavisi	19
2.7.3. Göz tutulumu	19
2.7.4.Vasküler tutulum Tedavisi	20

2.8 .Gebelik ve Behçet Hastalığı	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hastalar	22
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	35
6. ÖZET	43
7. ABSTRACT	44
8. KAYNAKLAR	45



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Amiloid associated
AMH	Anti Mullerian Hormon
AV	Arterio Venöz
AZA	Azatiopurin
BCS	Budd Chiari Sendromu
BH	Behçet Hastalığı
CRP	C-reaktif Protein
CYC	Siklofosfamid
DDA	Düşük Doğum Ağırlıklı
DM	Diyabetes Mellitus
EN	Eritema Nodosum
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FSH	Folikul uyarıcı hormon
FMF	Familial Mediterranean Fever
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GİS	Gastro İntestinal Sistem
GÜ	Genital ülser
hCG	Human koryonik gonadotropin
HLA	Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HSP	Heat Shock Protein (Isı şok proteinleri)
HSV	Herpes Simpleks Virus
HT	Hipertansiyon
ICAM	İntraselüler adezyon molekülü
IFN	İnterferon

IL	İnterlökin
Ig	İmm�noglobin
ISG	Uluslararası �alışma Grubu
ICBD	Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri
IUEX	İntrauterin �l�m
IVF	İnvitro Fertilizasyon
ICD	International Classification of Disease
KS	Kortikosteroid
LGA	Large for Gestational Age (gebelik yaşına göre büyük)
MHC	Majör doku uygunluk kompleksi
MICA	Majör doku uygunluk kompleksi klas 1 zinciri ile ilişkili
MTX	Metotreksat
NK	Natural killer
NLO	Nötrofil Lenfosit Oranı
NO	Nitrik Oksit
NSAİİ	Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar
OA	Oral aft
PT	Paterji test
PTE	Pulmoner trombo embolizm
RDW	Kırmızı Kan h�creti dağılım genişliği
SGA	Small for Gestational Age (gebelik yaşına göre küçük)
SLE	Sistemik lupus eritematozus
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TNF	Tümör Nekroz Faktör
USG	Ultrasonografi

VCAM

Vasküler adezyon molekülü

VEGF

Vasküler endotelyal büyüme faktörü



TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2. 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri	16
4. 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri	25
4. 2. İnfertil hastaların verilerinin gebelik gerçekleşen hastalarla karşılaştırılması	27
4. 3. Fertilite ile ilgili veriler	28
4. 4. Gebelik dönemi ile ilgili veriler	30
4. 5. Gebeliğin hastalık aktivitesine etkisi	31
4. 6. Behçet Hastalığı tanısı aldıktan sonra gerçekleşen gebeliklerde ilaç kullanımı	31
4. 7. Fetal ve neonatal komplikasyonla sonuçlanan gebeliği olan Behçet hastalarının verilerinin diğerleri ile karşılaştırılması	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

Sayfa

2. 1. Oral Aft

6



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezindeki yollar tam olarak bilinmemekle birlikte immünolojik anormalliklerin rol oynadığı bilinmektedir. Klinik belirtileri arasında en sık mukokutanöz bulgular gözlenir. Oral aftlar, genital ülserler, papülopüstüller ve nodüler deri lezyonları, eklem tutulumu (genellikle monoartrit veya artralji şeklinde), kalıcı körlüğe neden olabilen üveit şeklinde göz tutulumu, vasküler tutulum, nörolojik tutulum ve genellikle inflamatuvar barsak hastalıklarından ayırt edilemeyen gastrointestinal (GIS) tutulumla ilgili belirtiler vardır (1).

BH prevalansının en yüksek olduğu bölge Akdeniz havzasındadır; en yüksek prevalans Türkiye’den bildirilmektedir. İran ve Japonya’da da prevalansı sık görülmektedir. Hastalık genç erişkinleri etkilemekte, özellikle 20-30 yaşlarında tanı konulmaktadır. Juvenil yaşta tanı konulan hastalar da vardır. Bununla birlikte, hastalığın genç erkeklerde daha şiddetli bir seyri olduğu çok iyi bilinmektedir. Ailesel birikimler söz konusudur. Hastalığın genetik faktörlerle ve insan lökosit antijenleri (Human Leukocyte Antigen, HLA) B51 ile ilişkisi ortaya konulmuştur (2).

Kronik romatizmal hastalıkları olan hastalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha az çocuğa sahip olabilir ve bu durum hem hastalığın etkisinden hem de hastalık sürecinde kullanılan ilaçların doğurganlık üzerindeki negatif etkisinden kaynaklı olabilir. BH genç erişkinleri etkilediği için doğurganlık çağında cinsiyet ayırt etmeden fertilitiyi etkileyebilmektedir. Önceki çalışmalar BH tanısı olan hem kadın hem de erkek hastalarda cinsel işlev bozukluğu oranlarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (3). Genital ülserasyona bağlı ağrı kadın hastalarda daha sık görülürken, erektil disfonksiyon ve epididimit erkekler için önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Ciddi organ tutulumu olan hastalarda kullanılan siklofosfamidin kadınlarda infertilite oranını arttırdığı bilinmektedir (5).

Behçet hastalarında ilaçların doğurganlık oranına etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada kadın Behçet hastalarında gebelik ve infertilite değerlendirilmiş olup, BH'nın kadınlarda fertilite üzerine olan etkileri araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

BH ataklar halinde seyreden, etiyojisi tam olarak bilinmeyen kronik seyirli, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. BH ilk defa 1937 yılında Türk doktor Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından literatüre dahil edilmiştir (6). İlk başlarda tekrarlayıcı oral aftlar, genital ülserler ve hipopiyonlu iridosiklit triadından oluşan bir hastalık olarak tanımlansa da sonradan hemen her organ ve sistemi etkileyebilen sistemik vaskülitik bir hastalık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Eklem tutulumu, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, akciğer parankimi, gastrointestinal sistem (GİS) ve genitoüriner sistem tutulumları vardır (7).

2.2. Epidemiyoloji

BH tüm dünyada tanımlanmıştır, ancak Akdeniz bölgesinde (özellikle Türkiye’de), Orta Doğu’da ve Uzak Doğu’da prevalansı kesinlikle daha yüksektir. Avrupa ülkeleri ve Amerika’da ise hastalığın görülme sıklığı son derece düşüktür. Yapılan ek epidemiyolojik çalışmalar veya vaka serileri BH’ nın coğrafi dağılımının eski İpek Yolu sınırlarından çok daha geniş olduğunu göstermektedir (8). Hastalığın prevalansının Türkiye’de 4-37/10.000 arasında değiştiği bildirilmiştir (9). Hemen hemen her ırkta görüldüğü bilinmekle beraber etnik köken, genetik faktörler ve çevresel faktörler de BH sıklığını etkilemektedir (5). BH prevalansının yüksek olduğu bölgelerden gelen göçmenlerin BH için risk altında olduğu bilinmektedir. Bütün bunlar BH’nın ortaya çıkmasında genetik faktörlerin daha ön planda olduğuna vurgu yapmaktadır. Bunun yanı sıra bir diğer çalışmada Almanya’da yerleşim gösteren Türklerde hastalığın prevalansının menşe ülkelere göre daha düşük olması, infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenler dahil olmak üzere çevresel faktörlerin rolüne yönelik araştırmaların gerekli olduğunu göstermektedir (10). Japonya’da GIS tutulum prevalansının diğer ülkelere kıyasla daha fazla olması, klinik tablonun coğrafi yerleşim bölgelerine göre değişken olabileceğini göstermektedir(11).

Genelde üçüncü dekatta başlayan bu hastalığa nadir de olsa puberte öncesi ve 40 yaş sonrası tanı konulabilmektedir. Ancak, ileri yaşlarda tanı konulan yaşlı hastalar tanı yönünden tekrar değerlendirilmeli; hastalığın benzer kliniğe sebep

olabilecek diğer hastalıklarla ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Yapılan güncel çalışmalarda hastalığın kadın ve erkekler arasında dağılımında ülkelere göre farklılıklar olduğu gösterilmiştir (12). Türkiye’de erkek/kadın oranının 1.03-2.1 şeklinde olduğu belirtilmiştir (13). Hastalığın prognozu erkeklerde daha kötü seyretmekte olup BH’nın klinik bulguları her iki cinsten de yaş gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. Çocukluk çağında mukokütanoz bulgular ön plandayken orta yaş grubunda ise majör organ tutulumu daha fazla görülmektedir.

2.3. Patogenez

BH’nın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamasa da, halihazırda genetik yatkınlığı olan kişilerde eksojen uyaranla tetiklenen bir immün yanıt olduğu yönünde düşünceler daha ön plandadır. BH’nın karakteristik bir coğrafi dağılım göstermesi, patogenezi genetik faktörlerin önemine vurgu yapmaktadır (14). HLA kompleksi ile Behçet Hastalığı arasındaki bağlantı ilk defa Ohno ve ark. tarafından bildirilmiştir (13). Daha sonradan yapılan birçok çalışmada bu ilişki doğrulanmıştır (15, 16). MHC (Major Histocompatibility Complex) kompleksinin 6. kromozomun kısa kolunda yerleşen HLA-B*51 alleli, Behçet hastalarının (özellikle Türk ve Japon hastalarda) yaklaşık %60’ında pozitif saptanmıştır. HLA*B*51 subgruplarına göre organ tutulumları da farklılık göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda interleukin (IL)-10, IL-23R, IL-12RB2 gibi sitokinler ve HLA-C*1602, HLA-C*1502, HLA-A*28 ve HLA-B*12 gibi hastalık patogenezi rol oynayan yeni allel genler tanımlanmıştır (17). Tüm bunlarla beraber BH’na karşı koruyucu olan HLA-DR1 ve HLA-DQ1 gibi genler de bilinmektedir (18).

BH’nda T helper hücresi tip 1 (Th 1) ve T helper 17 (Th 17) tipindeki proinflatuvar sitokinlerin otoreaktif üretimi mevcuttur. Özellikle hastalığın akut atak döneminde aşırı sitokin salınımı vardır. Bunun aksine regülasyon T hücre yanıtı baskılanır (19). Th1 hücreleri ve onlardan salgılanan IL-2, IL-12, IL-18, IL-6, IL-8, IL-7 ve interferon (IFN)- γ ’nın kan düzeylerinin sağlıklı kişilerle kıyaslandığında daha yüksek olduğunu yapılan birçok çalışma kanıtlamıştır (20). IL-17 nötrofil aracılı inflamatuvar cevapta rol oynamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tümör nekroz faktör (TNF), IL-1, IL-6, IL-8 üretiminden sorumlu olan IL-17’nin hastalığın aktif döneminde, özellikle organ tutulumu ile giden hastalarda

yüksek düzeyde saptandığı gösterilmiştir (21). Ekinci ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada remisyonadaki Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-17A düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Chi W ve ark.(21) tarafından yapılan çalışmalarda aktif üveiti olan hastalarda IL-23/IL-17 yolunun aktifleştiği gösterilmiştir. Organ tutulum tipine bağlı olarak serum sitokin düzeyleri de farklılık göstermektedir. Nörolojik tutulumu olan hastalarda beyin omurilik sıvısında IL-6 düzeyi, mükokutanöz tutulum ile giden hastalarda ise serum IL-8 seviyeleri yüksek saptanmıştır (23, 24).

Th1 hücre yanıtına cevap olarak Th2 hücrelerinden üretilen IL-4, IL-10 ve IL13 gibi sitokinlerin düzeyleri de artmaktadır (25). IL-12 ve IL-18 antijen sunan hücrelerden salınarak Th1 hücre farklılaşmasına neden olmaktadır. Bu sitokinlerin serum seviyelerinin BH'nda yüksek olması, hastalık patogenezinde antijen sunan hücrelerin rolünü kanıtlamaktadır (26) .

B hücre hiperaktivitesine bağlı oluşan immünglobin (Ig)G, IgM ve IgA tipi immünkomplekslerin nötrofilleri indükleyerek doku hasarına neden olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27). CD56dim CD16+ taşıyan natural killer (NK) hücrelerinin serum seviyelerinin BH'nın aktivasyon dönemlerinde düşük saptandığı çalışmalarla kanıtlanmıştır (28).

Doğal immünitinin esas parçası olan nötrofillerin intrinsik aktivasyonunun, özellikle kutanöz lezyonlarda nötrofil kemotaksisi ve nötrofil fagositozunu arttırdığı bilinmektedir. (İnterselüler adezyon molekülü) ICAM-1, (Vasküler adezyon molekülü) VCAM-1, E-selektin gibi hücre yüzey molekülleri lökosit kemotaksisi ve adezyonunun sorumlu olup, BH'nda ekspresyonu artar ve vasküler tutulumla giden hastalarda endotel disfonksiyonun temel kaynağını oluşturur (29). Bu nötrofil hiperaktivitesinin HLA-51 pozitifliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir (30).

Isı şok proteinleri (HSP) tüm ökaryot hücrelerde üretilen immün reaktif proteinlerdir. Herhangi bir nedenden kaynaklanan hücre hasarı gibi stres durumlarında üretilmektedir. Mikrobiyal ve insan HSP-60 arasındaki çapraz reaksiyonların Behçet hastalarında eritema nodosum ve mükokutanöz ülserler gibi bulgulara neden olduğu düşünülmektedir (31). IgA ve IgG tipi anti-HSP antikörlerinin hem dolaşımda hem de mükokutanöz bulgulara yüksek saptandığı görülmüştür.

BH'nın patogeneğinde çevresel faktörlerin, özellikle enfeksiyöz ajanların etkili olduğu ile ilgili fikirler ilk defa Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüştür (32). *Helikobacter pylori*, *Streptokok türleri* (*S. Pyogenes*, *S. salivarius*, *S. fecalis*, *S. sanguis*), *Borrelia burgdorferi*, *Herpes Simpleks Virus (HSV)*, *Human Herpes Virus 6*, *Parvovirus B19*, *Hepatit A,B,C* ve *E virüsleri* gibi ajanlar sorumlu tutulsa da sadece *HSV-1* genomu hastaların periferik kanında izole edilmiştir (33). Özellikle nörolojik tutulumu olan hastaların kanında anti-HSV antikorlar tespit edilmiştir. İnfeksiyöz ajanların sekonder olarak da otoimmün yanıtı tetikleyerek hastalığa neden olduğu bilinmektedir (34). Özellikle oral aft tutulumu olan hastalarda tedaviye penisilin eklendikten sonra hızlı klinik yanıtın ortaya çıkması yukarıda gösterilen fikirleri desteklemektedir.

2.4. Klinik Bulgular

BH alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreden, uzun seyirli, klinik bulguları hastadan hastaya farklılıklar gösteren bir hastalıktır.

2.4.1. Mukokutanöz lezyonlar

BH' nın ayırt edici özelliklerinden biridir. Major tanı kriterleri arasında bulunup, hastaların hayat kalitesini ciddi olarak etkilemektedir.

2.4.1.1. Oral aft



Şekil 2. 1. Oral Aft

Oral aftlar, birkaç milimetre ile bir veya iki santimetre çapında, multipl ve sık tekrarlama eğiliminde, yuvarlak veya oval şeklinde, ağrılı, mukozal bir erozyondur. Ancak daha büyük lezyonlar da ortaya çıkabilir. Eritemli ve ödemli lezyon şeklinde başlar ve hastalığın başladığını gösteren en sık bulgudur. Sıradan tekrarlayan oral ülserlere benzerdir. Vakaların % 98'inde görülür ve gerilemesi birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir, çok nadiren bir aydan daha uzun süre devam eder. Ağrılı oral ülserler tüm oral mukozada görülür. En sık tuttuğu yerler

keratinize olmayan bukkal ve labial mukoza ve dildir. Ancak diş etleri, sert damak, farenksi de tutabilir. Majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere üç tipi mevcuttur. En sık görülen formu minör aftöz ülserlerdir ve görülme sıklığı %85'tir, genellikle skar oluşturmada iyileşirler (35). Majör aftöz ülserlerin (%10) diametri >10 mm'den büyük ve genellikle ağrılı olur. Alevlenme döneminde hastalar yemek yemekte, konuşmada zorluk yaşarlar. Farenkste bulunan majör ülserlerin iyileştikten sonra skar bırakarak striktür geliştirme riski mevcuttur. Herpetiform tip ülserlerin diametri 1-2 mm olur ve daha az sıklıkta görülür (36).

2.4.1.2.Genital ülserler

Oral aftlarla benzer klinik özellikleri mevcuttur ve hastaların %60-90 'ında bulunur. Behçet hastalarında oral afttan sonra en sık görülen ikinci bulgudur. Oral afttan farklı olarak daha derin olur ve daha geç iyileşir. İyileşme süreci genellikle 10-30 gün içerisinde değişmektedir. Genital ülserler kadınlarda labyum minörlerde, daha az sıklıkta ise vajinada hatta servikste de lokalize olabilmektedir (37). Erkeklerde ise çoğunlukla skrotumda yerleşir. Kadınlarda genellikle rutin jinekolojik muayene ile saptanır (38). Her iki cinsiyette bu ülserler, femurun üst iç yan bölgelerini, anal ve perianal bölgeleri tutabilmektedir (38). Aksiler, inguinal bölge ve ya meme altı gibi nadir ekstragenital yerleşim yerleri de mevcuttur. Erkeklerdeki genital ülserlere kıyasla kadınlardaki ülserler daha az ağrılı olup, kadınların yaklaşık %50 kısmında skar bırakarak iyileşir (39). Bu ülserlerin kadınlarda vajinal akıntı, dispareni, mesane veya üretral fistül gibi komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir.

2.4.1.3.Papülopüstüler Lezyonlar

Cilt bulguları Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma grubu sınıflandırma kriterlerinde tanı kriterleri arasında yer almaktadır ve cilt bulgularının birçok tipi mevcuttur. Psödo-folikülit, eritema nodozum, paterji fenomeni gibi tipik belirtiler dışında piyoderma gangrenozum, eritematöz induratum benzeri lezyonlar, süpüratif pannikülit vb. lezyonlar da görülebilmektedir. Klinik olarak ostiofolikülite veya akneye benzer papülopüstüler lezyonların esas yerleşim yerleri gövde kısmında olmakla beraber yüz ve ekstermiteler, ense, göğüs (38), gluteuslar ve genital bölgelerde de lokalize olabilir. E Alpsoy ve ark. (40) yaptığı çalışmalarda lezyon

sayısı ve yerleşim yerlerinin tanıda daha önemli olduğunu göstermiştir. Hastaların %65-80'inde görülen bu lezyonların iki tipi mevcuttur; foliküler veya nonfoliküler (41). Primer lezyon olan papül 24 ile 48 saat içinde bir püstüle dönüşür ve bu oluşan steril püstüller akne vulgarise benzer (42). Akneden farklı olarak komedon ya da kist görülmez. Papülopüstüler lezyonların reaktif artrit olgularında daha fazla görüldüğü bilinmektedir (43, 44).

2.4.1.4.Eritema nodozum benzeri lezyonlar

BH'nın nonspesifik bulgularından olan ,% 15-78 oranında ve kadınlarda daha fazla görülen bu lezyonlar daha derin ve belirsiz sınırları olması, plak oluşturması ve histopatolojik özellikleri (vaskülit veya vasküler reaksiyon) ile klasik eritema nodozum (EN) lezyonlarından farklılık göstermektedir(44, 45). Görünüm olarak diğer etiyolojilere sekonder gelişen eritema nodozuma benzer ve en fazla görüldüğü yerler bilateral pretibial bölgeler olsa bile yüz, kollar ve kalçalarda da bulunur (10, 45). Sıklıkla tekrarlarlayan, genellikle 2-3 hafta içinde pigmentasyon bırakarak kaybolan bu lezyonların histopatolojik özelliklerini karşılaştıran bir çok çalışmalar yapılmıştır (46-48). Yapılan çalışmaların birinde BH'nda eritema nodozum benzeri lezyonlar subkutan dokunun nötrofilden zengin infiltrasyonu olarak tanımlanmıştır (49).

2.4.1.5. Yüzeyel tromboflebit

BH'nın karakteristik bir lezyonu olan yüzeyel tromboflebitin, farklı tip ve boyutta olan venleri etkilemekle beraber, vena sefana magnayı daha fazla tuttuğu bilinmektedir (50, 51). Erkek hastalarda daha fazla görülen ve genellikle alt ekstremitelerde lokalize olan bu lezyonları klinikte eritema nodozumdan ayırt etmek her zaman kolay olmamakta ve ayırıcı tanı ultrasonografi ile yapılmaktadır (52, 53). Ağrılı ve lokalizasyonu günden güne değişen subkutan nodüller ven trasesi boyunca palpe edilebilir. Behçet hastalarının %10-20'sinde gözlenen yüzeyel tromboflebit vasküler tutulumun bir belirtisidir ve bu nedenden dolayı klinik açıdan önemlidir (44, 54).

2.4.1.6. Paterji Reaksiyonu

1937 yılında Blobner tarafından tanımlanan Paterji reaksiyonunun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber enjeksiyon bölgesindeki hızlı nötrofil kemotaksisindeki artış nedeniyle gelişebileceği ile ilgili kaynaklar mevcuttur (49, 55-57). Derinin nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtı olarak bilinen ve pozitifliği hastalık şiddeti ile korele olan bu reaksiyon Behçet hastalığı için spesifik olsa da Sweet sendromu ve pyoderma gangrenosum gibi bazı başka hastalıklarda da pozitif olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (55, 58). Testin uygulanması konusunda farklı görüşler mevcuttur; ancak genellikle 45 derecelik açı altında, steril koşullarda, hastanın ön kol derisi üzerinde, en az iki farklı avasküler bölgede 20 gauge bir iğne ile yapılır (59, 60). 24 saat sonra başlayan ve 48 saat sonra olgunlaşan papül veya püstül testin pozitif olduğunu gösterir (46, 61). Dilşen ve ark.(59) tarafından yapılan çalışmada künt iğnelerle yapılan paterji testinin keskin iğnelerle yapılan paterji testine göre pozitif görülme sıklığı ve yoğunluğunun anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Testin görülme sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Endemik alanlarda daha fazla görülmekte, İngiltere ve Amerika'da ise pozitiflik oranları %20'nin altına düşmektedir (46, 61-63). Paterji testi (PT) pozitifliği hastaların etnik kökeni, genetik faktörler, testin uygulama şekli, kullanılan iğnenin boyutu gibi sebeplerden dolayı değişkenlik göstermektedir. Testin batı ülkelerinde tanısal kriter olarak kullanımı azalmaktadır. Davatchi ve ark.(7) 6607 hasta arasında yaptığı çalışmada paterji testinin yıllar içerisinde özgüllüğünü korumasına rağmen duyarlılığının azaldığını göstermiştir.

2.4.1.7. Extragenital cilt ülserleri:

BH'nın karakteristik cilt lezyonlarından olan ekstragenital cilt ülserleri nadiren görülmektedir (51). Genellikle skar bırakarak iyileşen ve hastaların % 3-6'sında rastlanan bu lezyonlar aksiller bölge, uyluk iç kısımları, interdigital bölgeler, deri, bacaklar, göğüs ve boyun dahil olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinde görülebilir (64) .

2.4.1.8. Sweet Sendromu Benzeri Lezyonlar

Behçet hastalarında nadiren eritemli plak ve nodül şeklinde görülen Sweet sendromu benzeri lezyonlar ilgili bilgilere ilk defa Mizoguchi ve ark. tarafından

yapılan çalışmalarda rastlanmıştır (65). Genellikle yüz, boyun ve esasen alt ekstremitelerde lokalize 1-4 cm çaplı lezyonlardır. Ağrılı olan bu lezyonlara ateş ve lökositoz da eşlik etmektedir. Bazı olgularda püstül oluşumuna da rastlanmıştır (65-67). Behçet selüiti olarak da adlandırılabilir.

2.4.2. Göz tutulumu

BH'nın majör belirtilerinden olan göz tutulumu genellikle ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar. Görülme sıklığı kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermekte, sıklığı %25-75 arasında değişmektedir (68). Göz tutulumu erkeklerde daha fazla ve daha ağır seyirli olup, tedaviye rağmen daha kötü sonuçlar görülmektedir (68, 69). En sık görüme şekli remisyon ve relapslarla seyreden panüveittir (70). İzole anterior üveite ise daha nadir rastlanır. Tekrarlayan her alevlenme retinal hasara neden olarak görme keskinliğini azaltır. Optik atrofi, makülopati, retina dekolmanı, neovaskülarizasyon, sekonder katarakt, glokom, maküler ödem görülebilen diğer komplikasyonlar arasındadır (71). Hastanın genç erkek olması ve vasküler tromboz öyküsünün bulunması üveit açısından risk oluşturmaktadır (72). Türkiye'de 880 Behçet üveitli hastalar üzerine yapılan retrospektif bir çalışmada, vakaların %68'inin erkek olduğu ve göz tutulumunun en sık panuveit şeklinde görüldüğü, %78.1'inde bilateral tutulum olduğu, önceki yıllara göre prognozun daha iyi olduğu görülmüştür (70).

2.4.3. Nörolojik tutulum

Nöro-Behçet olarak da adlandırılan nörolojik sistem tutulumu hastaların yüzde 10'undan azında görülür ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (73, 74). Santral tutulumu olan nörolojik hastalık parankimal (%80) veya non- parankimal (%29) olarak sınıflandırılır (73). Parankimal hastalık kötü prognozla ilişkilidir ve sekel bırakabilir. Beyin sapı ensefaliti daha sık rastlanmakla beraber multifokal tutulum da (beyin sapı, serebral veya spinal kord) görülebilir. Miyelopati, nöbetler, hemiparezi, psikoz ve kognitif disfonksiyon ve optik nöropati gibi parankimal tutulum tipleri de klinik pratikte görülmektedir. Akut ve kronik tutulumu olan nörobeçet hastaları üzerinde yapılan bir metaanalizde magnetik rezonans görüntüleme beyin sapı atrofi bulguları, serebral değişiklik, ataksi ve konfuzyon gibi bulguların kronik tutulumda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir

(75). Serebral lezyonlar genellikle subkortikal ve multifokal yerleşimli olup klinik bulguları subakut şekilde tezahür eder. Periferik nöropati çok nadir görülmektedir (76, 77). Beyin omurilik sıvı incelemesinde protein artışı ön plandadır (78).

Non-parenkimal tutulumun prognozu daha iyi olup en sık dural sinus trombozu olarak görülür ve baş ağrısı, papil ödemi, intrakraniyal hipertansiyon ile prezentasyon gösterebilir (79, 80). Bunun yanı sıra, serebral arter trombozu, diseksiyon ve anevrizma da görülebilir. Türkiye'de 26 çocuk ve 702 yetişkin nörobeçet hastasının bulunduğu bir çalışmada, yetişkinlerle kıyasla çocuklarda non parankimal hastalığın (dural venöz sinüs trombozu) çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (81).

2.4.4. Eklem tutulumu

BH'nda olguların yaklaşık yarısında eklem tutulumu görülür. Genellikle hastalık başladıktan sonra eklem bulguları ortaya çıkar ve artlaji veya artrit şeklinde görülür. 1-3 haftaya kadar süren süren alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreder. Romatoid artritli hastalara benzer genel fonksiyonel bozukluk ve ağrı görülür ancak farklı olarak non-eroziv, deformite bırakmayan karakterdedir (82) . Eklem tutulumu monoartrit şeklinde olup, oligo veya poliartrit şeklinde de ortaya çıkabilir. En sık asimetrik karakterde diz eklemi ve sırasıyla ayak bileği, dirsek, el bileği gibi orta ve büyük eklemleri etkiler. Laboratuvar değerlerine bakıldığında ataklar sırasında lökositoz, yüksek CRP (C-reaktif protein) ve eritrosit sedimentasyon değerleri ile otoantikör negatifliği saptanmaktadır. Sinovyal sıvı örnekleme inflamatuvar tiptedir (83).

2.4.5. Vasküler sistem tutulumu

BH klinik bulgularının çoğundan sorumlu olan vasküler tutulum, önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Vasküler tutulumun dikkat çekici özelliği, hem arteriyel hem venöz sistem dahil olmak üzere her boyuttaki (küçük, orta ve büyük) kan damarlarını tutmasıdır. Genç erkek hastalar arasında vasküler sistem tutulumunun daha fazla olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (84).

Türkiye'de 2319 Behçet hastasının dahil edildiği bir çalışmada total vasküler hastalık sıklığının %14.3 olduğu, bunların % 53.3'ünün yüzeyel venöz

tromboz, % 29.8'nin derin ven trombozu ve % 3.6'sının arteriyel tutulum olduğu görülmüştür (84) .

Yüzeyel tromboflebit ve/veya derin ven trombozu şeklinde ortaya çıkan venöz tutulum, arteriyel tutulumdan daha fazla görülür ve genellikle alt ekstremitelerde yerleşir. Tutulan damarlarda nodül şeklinde palpe edilen yüzeyel tromboflebit, ven trasesi boyunca kızarıklık, ağrı, ısı artışı gibi belirtiler gösterir ve uzun dönemde staz dermatiti ve ülser gibi komplikasyonlar oluşturur (85). Paterji test pozitifliği ve göz tutulumu olan vakalarda venöz tutulumun daha yaygın olduğu bilinmektedir. Hepatik ven trombozu sonucu Budd-Chiari sendromu (BCS) ve karaciğer yetmezliği gelişebilir. Bunun yanı sıra vena kava süperior ve vena kava inferior gibi büyük ven tutulumları, dural sinus trombozu da görülebilir, ancak venöz damara sıkıca yapışmış olduğundan tromboembolizm görülme riski çok nadirdir. Bayraktar ve ark.(86) tarafından yapılan bir çalışmada 493 Behçet hastası incelenmiş ve 53 hastada bir veya daha fazla büyük damar trombozu saptanmıştır.

Arteriyel sistem tutulumu anevrizma oluşumu, hemoraji ve stenoz şeklindedir ve ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Karotis, pulmoner arter, aort, iliak arter tutulumu ile beraber periferik arterler (femoral ve popliteal arterler) en sık tutulur. Serebral ve renal arterler ise nadiren etkilenir (87).

Hemoptizi ile başvuran Behçet hastalarında ilk pulmoner anevrizma akla gelmelidir. Sıklıkla tromboflebit ile birlikte ve bilateral olarak bulunur. Ateş, terleme, nefes darlığı, hemoptizi, öksürük, göğüs ağrısı ile kendini belli eder (88, 89). Pulmoner arter hastalığı olan Behçet sendromlu 47 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, pulmoner arter anevrizması olan 26 hasta, pulmoner arter trombozu olan 13 hasta ve her iki hastalığın olduğu 8 hasta kayda alınmış; hastaların çoğunda başvuru anında aktif BH saptanmıştır (89).

2.4.6. Pulmoner tutulum

BH'nda pulmoner tutulum nadir olup, vaskülitte bağlı patalojiler daha sık görülmektedir. Vasküler tutulumun yanı sıra; pulmoner enfarktüs, kanama ve plevral efüzyon, apse, obstrüktif havayolu hastalığı, kronik bronşit ve fibrozis gibi patalojiler görülebilir (88) .

2.4.7. Kardiyak tutulum

BH'nda perikardit, miyokardit, koroner arterit, koroner arter anevrizmaları, ventriküler aritmiler, endokardit, endomiyokardiyal fibrozis, mitral kapak prolapsusu, vaskulite bağlı miyokard enfarktüsü nadir de olsa görülebilir (90). Ateroskleroz görülme oranı diğer otoimmün hastalıklara kıyasla çok fazla artmamıştır (91).

2.4.8. Gastrointestinal sistem tutulumu

Gastrointestinal sistem tutulumu Entero-Behçet olarak adlandırılır ve kötü prognozla ilişkilidir. Türkiye'de Behçet hastalarında GİS tutulumu sıklığı %1.4 - 2.8% arasında değişmektedir. Gastrointestinal sisteminin herhangi bir bölümü etkilenebilir; ancak çoğunlukla terminal ileum, çekum ve çıkan kolon tutulur (92). Ağrı, ishal, kusma ve kanama gibi semptomlarla kendini belli eder (93). Segmental inflamasyon ve ülserler çoklu perforasyon ile sonuçlanabilir ve intestinal tutulumu inflamatuvar bağırsak hastalığından ayırt etmek zor olabilir (94, 95). Ancak Crohn hastalığı granülom oluşumu ile BH'ndan ayrılır. İntestinal ülser dışında inflamatuvar bağırsak hastalığında görülen oral aftlar da BH'nda görülen aftlara benzerdir. Entero-Behçet'in kliniği hastadan hastaya farklı seyretmekte; genellikle genç hastalarda ve daha yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP düzeyi olan vakalarda relaps ve kronik semptomlar daha sık görülmektedir (96).

2.4.9. Böbrek tutulumu

BH'nda böbrek tutulumu daha az sıklıkta görülür. Hastaların yaklaşık % 10'unda proteinüri ve/veya hematüri görülür. Bununla beraber nadiren de olsa son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir ve bunun en önemli nedeni amiloidozdur (97). Behçet sendromlu 159 hastanın incelendiği bir çalışmada 69 hastada (amiloid associated) AA (sekonder) amiloidoz, 51 hastada glomerülonefrit, 35 hastada vasküler tutulum (çoğunlukla renal arteriyel anevrizmalar) ve 4 hastada interstisyel nefrit vakası saptanmıştır (98). Melikoğlu ve ark.(99) tarafından 14 Behçet hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastalık başlangıcından amiloid nefropati gelişimine kadar olan sürenin ortalama sekiz yıl olduğu gösterilmiştir.

2.4.10. Genitoüriner sistem tutulumu

Genitoüriner sistem tutulumu en sık epididimit ve orşit şeklinde ortaya çıkar. Epididimit ve orşit dışında penil damarların tromboflebiti, geçici veya tekrarlayan üretrit, hidrosel ve varikosel de dahil olmak üzere alt genitoüriner sistemi etkileyebilir. Mesane nekrozu veya mesane ülseri sonucu profuz kanama, sistit, mesane rüptürü oluşabilir. Behçet hastalarında nadir görülen diğer genitoüriner komplikasyonlar arasında, piyojenik prostatit ve rektovajinal fistül bulunur. Japonya’da 780 erkek Behçet hastasının dahil edildiği bir çalışmada 36 hastada epididimit klinik bulgu ve semptomlarına rastlanmıştır. Epididimit tanısı alan hastaların hepsinde aynı zamanda oral ülser ve 32 hastada ise genital ülser mevcutmuş. Epididimit genellikle BH’nda çoklu organ tutulumu ile ilişkilidir (100). Sanca ve ark. (101) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 62 Behçet hastası incelenmiş; 42 hastada genital ülser, 5 hastada epididimit, 1 hastada kronik sistit, 7 hastada ise varikosel saptanmıştır.

2.5. Tanı

BH tanısı için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Tanı belirli klinik bulguların bir arada olması ile konur. Tekrarlayan oral aftöz ülserler BH’nın karakteristik bulgusu olmakla beraber oküler hastalık (özellikle hipopyon, panuveit veya retinal vaskülit), karakteristik merkezi sinir sistemi parankim bulgularını içeren nörolojik hastalık, vasküler hastalık (özellikle pulmoner arter anevrizmaları), Budd-Chiari sendromu, serebral ven trombozu özellikle endemik alanlarda yaşayan hastalarda BH’nı düşündürmelidir. 1990 yılında yayınlanan sıklıkla tanı amacıyla kullanılan Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterleri en yaygın olarak kullanılmaktadır (102). Tekrarlayan oral ülserlerle (yılda en az üç kez) beraber eşlik eden iki kriterin daha varlığıyla BH tanısı konulmaktadır.

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990)

- **Tekrarlayan oral ülser:** Hasta ya da hekim tarafından saptanan, 12 aylık bir periyotta en az 3 kez tekrarlayan minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülser.

Yukarıdaki kritere ek olarak aşağıdaki kriterlerden herhangi ikisi:

- **Tekrarlayan genital ülser:** Hekim ya da hasta tarafından saptanan skar veya aftöz ülser.
- **Göz lezyonları:** Anterior üveit, posterior üveit, biyomikroskopik muayenede vitrede hücre varlığı veya retinal vaskülit.
- **Deri lezyonları:** Eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid tedavisi almayan post-adölesan hastada saptanan akneiform nodüller.
- **Paterji testi pozitifliği:** Uygulamadan 24-48 saat sonra ortaya çıkan paterji testi pozitifliği.

Paterji test pozitifliği sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermekte, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika hastalarında daha az görülmektedir. Bu nedenle, bu bölgelerde yaşayan hastalarda arterit, sinovit, aseptik meningoensefalit, serebral vaskülit, tekrarlayan flebit gibi sistemik belirtilerin paterji testi yerine tanı kriterleri arasında dahil edilmesi öne sürülmüştür (103). (ISG) tanı kriterlerinin özgüllüğü %96-99, duyarlılığı ise %91-98'dir (102).

ISG kriterlerine kıyasla daha sensitif olan Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD) 2006 yılında Lizbonda, sonrasında ise 2009 yılında ABD'deki Romatoloji Kongresi'ne yayınlanmıştır. ISG tanı kriterlerine vasküler ve nörolojik bulgular da eklenerek düzenlenmiştir. Spesifite ve doğruluk oranı ise ISG kriterlerine göre daha azdır. Bu kriterin spesifitesi %90.5'dir. En son 2014 yılında revize edilen kriterlerde her bulgu bir puan olarak, oral aft ise iki puan olarak değerlendirilir. Toplam puan 4 olduğunda hastalık tanısı konmaktadır.

Tablo 2. 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2004)

Belirti – Bulgu	Puan
Oküler lezyonlar	2
Genital aftozis	2
Oral aftozis	2
Deri lezyonları	1
Nörolojik bulgular	1
Vasküler bulgular	1
Paterji test pozitifliği	1

Vasküler belirti olarak derin ven trombozu, arteriyel tromboz ve anevrizmalar, flebit bulunabilir. Oral aft sensitif bir bulgu olup hastaların %90 'nda görülmesine rağmen oküler ve genital lezyonlar Behçet hastalığı için daha spesifiktir ve prevalansı bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Normal popülasyona kıyasla Behçet hastalarında HLA*B51 pozitifliği yüksek oranda görülse de spesifitesi düşük olması nedeniyle diagnostik kriterlere dahil edilmemiştir.

2.6. Laboratuvar bulguları

BH'nın spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur ancak serumda bulunan inflamatuvar belirteçlerin düzeyinde değişikliklerin olduğunu gösteren çeşitli yayınlar mevcuttur. Özellikle HLA-B51 pozitif olan vakalarda eritema nodozum, büyük damar vaskülit, artrit ve tromboflebit atak döneminde hem CRP hem de eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artabilir, ancak mukokütanöz, nörolojik tutulum ile giden Behçet hastalarında bu artışın korele olmadığı gösterilmiştir (104). Şaş S ve ark. (105) tarafından yapılan çalışmada sedimentasyon ve yüksek sensitif CRP [high sensitivity CRP (hsCRP)] değerlerinin yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (105). Aktif hastalık döneminde kırmızı kan hücreleri dağılım genişliğinin [red cell

distribution width (RDW)], nötrofil lenfosit oranının (NLO) etkilendiği bildirilmiştir (106). Yapılan birçok çalışmada CRP, fibrinojen, WBC, nötrofil ve RDW seviyelerinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir.

Kompleman düzeylerinin, IL-1, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin, aynı zamanda anti-streptolizin-O, amiloid-A, b2-19 mikroglobulin, a1-antitripsin gibi akut faz reaktanlarının hastalık aktivasyon döneminde yükseldiği farklı çalışmalarda yayınlanmıştır (107, 108).

2.7. Tedavi

Behçet hastalığının küratif bir tedavisi olmamakla birlikte etyopatogenezele ilgili çalışmaların giderek artması sonucunda yeni ilaçların kullanılması ile morbidite ve mortalite oranlarında iyileşme elde edilmiştir .BH tedavisinin amacı, hastalık belirtilerinin hızla iyileştirilmesi, inflamatuvar alevlenmelerin bastırılarak geri dönüşümsüz organ hasarının önüne geçmek ve hastalık nükslerini önlemektir. Tedavi seçenekleri yaş, cinsiyet, tip ve organ tutulumunun şiddetine göre hastadan hastaya değişiklik gösterir; çünkü genç erkek hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği öncedeki çalışmalardan bilinmektedir. Kötü prognoz ile ilişkili organ tutulumlarında farklı ilaçlar kullanılmaktadır ve hangi organ tutulumu ön plandaysa ona göre bir tedavi belirlenir. Tedavide bağışıklık yanıtını baskılayan ilaçlar ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır.

2.7.1 Mukokutanöz Bulguların Tedavisi

Oral aft ve genital ülser tedavisi: Deri ve mukoza lezyonların tedavisinde başlangıç tedavi seçeneği olarak triamsinolon, asetonid krem gibi kortikosteroid grubu topikal ajanlar tercih edilir. Bu ajanlar hızlı tedavi yanıtı sağlar. Daha büyük lezyonlarda lezyon içine uygulanan kortikosteroidler de kullanılmaktadır. Topikal sükralfat kullanımının aftların ağrısını azaltıp iyileşmeyi hızlandırdığı bilinmektedir. Topikal anestetik ajanların etkisi belirgin olmasa da minor aftlarda kullanılan seçenekler arasındadır. Genital ülser, eritema nodozum gibi mukokutanöz lezyonların ve artrit tedavisinde etkili olduğu kanıtlanan, kortikosteroidlerden daha fazla tercih edilen ajan olan kolşisin alkaloid yapıda olup hem inflamasyon kaskadını baskılar hem de sitokin üretimini azaltarak etki gösterir

ve günlük kullanım dozu 1-2 mg'dır. Hastalar sitopeni açısından izlenmeli ve kronik böbrek hastalığı olan bireylerde doz ayarı açısından dikkatli olunmalıdır. Plasental geçişe sahip olan kolşisin mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek mitoz üzerine etki etmektedir. Gebe gut hastaları ile yapılan çalışmalarda kolşisin tedavisi alan hastaların fetüslerinde poliploidi rastlanmıştır (109, 110). Ancak bunun üzerine yapılan daha geniş kapsamlı çalışmalarda, kolşisinin kromozomal anomaliye neden olmadığı ve gebe hastalarda kullanılabilirliği gösterilmiştir (111, 112). Gebe FMF (Familial Mediterranean Fever) hastalarında amniyosentez gerekliliği olmadan gebelik boyunca düzenli olarak kolşisin kullanımı önerilmektedir (113). Erkek hastalarda kolşisinin oligospermi ve azospermi yaptığı bilirse de kadınlarda abortusu önleyerek sekonder infertiliteyi azalttığı ve sonuç olarak fertilité indeksini artırdığı gösterilmiştir (114). Apremilast rekkuren oral aftların hızlı iyileşmesinde etkili olan bir fosfodiesteraz 4 inhibitörüdür. 116 kişinin katıldığı plasebo kontrollü çalışmada kolşisinin hem oral hem de genital ülser tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (115). Sitopeni ve gastrointestinal intolerans gibi yan etkileri mevcuttur. Topikal kortikosteroidler ve kolşisine dirençli vakalarda sistemik steroidler de kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda streoidlerin rekürrens sıklığını azaltmadığı, ancak lezyonların erken fazında uygulandığında iyileşme sürecini kısalttığı görülmüştür. Behçet sendromlu 73 hastanın dahil edildiği çalışmada azatiyopürinin oral ve genital aft tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (116). Azatiyopürinin etkinliği özellikle geç dönemde görülmektedir.

Tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa inhibitörlerinin (infliksimab, adalimumab veya etanersept) mukokütanoz tutulumunda faydası olduğu bilinmektedir; aynı zamanda infliksimabın etanerseptten daha etkili olduğu gösterilmiştir (99). Nörolojik ve hipertansiyon gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlı olmakla beraber, siklosporinin oral ve genital ülser üzerine olan etkisinin kolşisine göre daha üstün olduğunu gösterilmiştir (117). İntrauterin gelişme geriliği, prematürite, yeni doğan bebeklerde geçici hiperkalemi gibi bilinen yan etkileri olmasına rağmen siklosporinin konjenital anomali riskini artırmadığı ve endikasyon halinde gebelerde en düşük dozda kullanılması gerektiği bilinmektedir.

338 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, IFN- α 'nın oral aftların erken iyileşmesinde ve aft sıklığını azaltmadaki etkinliği gösterilmiştir (118). Talidomid, oral ve genital ülser tedavisinde nadiren kullanılmakta olup, teratojenik olması ve nöropati gelişimi gibi ciddi yan etkileri mevcuttur. Aynı zamanda eritema nodozumu daha da kötüleştirdiği bilinmektedir (119).

2.7.2.Artrit Tedavisi

Behçet hastalarında eklem tutulumu non-eroziv ve ataklar halinde olduğundan tedavide genellikle atak sırasında bölünmüş dozlarda kolşisin ve gerektiğinde nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİD) kombinasyonu kullanılmaktadır. Akut dönemde intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonları, gerekli durumlarda düşük-orta doz (5-10 mg) oral steroidler de tedaviye eklenmektedir. 116 Behçet hastasının dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmada, hastalar iki yıllık bir süreçte takip edilmiş ve kolşisinin tutulan eklem sayısını azalttığı gösterilmiştir. Özellikle majör organ tutulumunda kullanılan azatiyopürinin, biyolojik ajanlardan IFN ve TNF- α antagonistlerinin ve metotreksat (MTX) gibi ajanların tedavilere dirençli artrit durumlarında da etkinliği gösterilmiştir (40, 120). IFN ile yapılan üç gözlemsel çalışmada dirençli artrit olan hastalarda tam remisyon sağladığı görülmüştür. İnfliksımab ve adalimumab arasında ise etkinlik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Azatiyopürin'in, diğer ajanlara kıyasla özellikle artrit ataklarını azaltmada etkili olduğu bilinmektedir.

2.7.3. Göz tutulumu

Göz tutulum tipine bağlı olarak tedavi seçenekleri değişiklik göstermektedir. İzole anterior üveit tedavisinde lokal ve sistemik kortikosteroid ve midriyatik ajanlar kullanılırken; posterior uveit ve panuveit vakalarında azatiyopürin ve sistemik kortikosteroidler, siklosporin veya infliksımab gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. Skopolamin veya siklopentolat, midriyatik ajanlar olup hem posterior sineşi oluşmasını önlemekte hem de ağrı üzerinde etki etmektedir. Lokal kortikosteroid (KS) yanıtsız vakalarda, günlük 40 mg'dan başlayan dozlarda prednizolon verilebilir. Ancak prednizolon uzun dönemde hastalığın kontrol altına alınmasında etkili değildir.

Posterior üveit gibi ciddi göz tutulumu olan hastalarda TNF-alfa inhibitörleri içeren kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. 0, 2, 6. hafta ve 6-8 haftada bir uygulanan infliksimab tedavisi ile uzun süreli remisyona elde edildiği görülmüştür. Ohno ve ark. (121) tarafından yapılan bir çalışmada aralıklı uygulanan infliksimab tedavisinin hem uzun dönem remisyona sağlanması hem de görme fonksiyonunun iyileşmesinde etkili olduğu görülmüştür. Azatiyopürin veya siklosporin ile kombine tedavi, şiddetli göz tutulumu olan hastalarda hem infliksimaba karşı otoantikor gelişimini önlemekte, hem de oküler atak sıklığını önlemektedir (122).

Adalimumab 2 haftada bir < 40 mg dozunda, subkutan olarak uygulanan bir monoklonal IgG1 antikorudur. Yapılan çalışmalarda, infliksimab tedavisine dirençli 11 hastanın adalimumab tedavisi ile remisyona girdiği görülmüştür. İmmünesupresif tedavilerle yapılan karşılaştırma çalışmasında, adalimumabın hem nüksü önlemede hem de görme keskinliğini artırmada başarılı olduğu görülmüştür.

Siklosporin, siklofosfamid, metotreksat, mikofenolat ve rituksimab yaygın kullanılmayan alternatif tedavi seçenekleri arasındadır.

2.7.4.Vasküler tutulum Tedavisi

Arter tutulum tipine bağlı olarak medikal veya cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Siklofosfamid ve steroid kombinasyonu veya gerekli vakalarda TNF-alfa inhibitörleri kullanılabilir. Vasküler tutulumu olan hastalarda geçirilen baypas cerrahisi sonrası psödoanevrizma ve greft oklüzyonu gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Venöz tutulumu olan hastalarda asıl amaç inflamasyonu kontrol altına almaktır. Kronik trombozu olan hastalarda klasik antikoagülan tedavi ile steroid ve immünesupresif ajan kombinasyonu kullanılmaktadır.

2.8. Gebelik ve Behçet Hastalığı

Literatürde BH ve fertilité ile ilgili veriler yeterli olmamakla beraber, hastalık tedavisinde kullanılan yeni tedavi ajanlarının gebelik ve fertilité üzerindeki sonuçlarını inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Romatizmal hastalıklarda olduğu

gibi BH da doğurganlık çağında kadınlarda görülebilmekte, hastalık sürecinde gebe kalmak isteyen hastalarda gebelik sürecinde hastalık yönetimi ile ilgili sorunlar ortaya çıkabilmektedir.

Jadaon ve ark. (123) yaptığı çalışmada gebeliğin BH'nın seyri üzerinde negatif bir etkisinin olmadığını ancak Behçet'li gebe kadınlarda düşük ve sezeryan riskinin fazla olduğunu göstermişlerdir. Güngör ve ark.'nın (124) yaptığı başka bir çalışmada ise Behçet'li gebe hastaların sağlıklı kontrol grubu ile kıyasladığında düşük doğum ağırlıklı bebek ve düşük görülme oranının arttırdığı görülmüştür. Marsal ve ark.'nın (125) 23 kadında yaptığı bir çalışmada 61 gebelik olayı değerlendirilmiş; gebelik komplikasyonlarının artmadığı sonucuna varılmıştır. Gebelerde BH'nın neonatal ve obstetrik komplikasyonlarını inceleyen bir diğer çalışmada gebelik sürecinde semptomlarda alevlenme olan gebelerde komplikasyon riskinin daha fazla olduğu görülmüştür (126). Erenel ve ark.'nın (127) yaptığı bir çalışmada 33 Behçet hastasının gebelikleri retrospektif olarak incelenmiş; BH'nın gebelik seyri üzerinde negatif etkileri olmadığı sonucuna varılmıştır.

Noel ve ark.'nın (128) yaptığı çalışmada 76 gebelik olayı incelenmiş; BH olan gebelerde gebelik sürecinde %35.5 oranında gebelik semptomlarının alevlendiği, ancak kolşisin kullanan hastalarda bu oranın düşük olduğu gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada BH olan 142 gebelik durumu değerlendirilmiş, gebelik sürecinde hastalık aktivitesinde değişiklik olmadığı görülmüştür (129). Uzun ve ark.(130) 28 Behçet'li kadında 44 gebelik olayını değerlendirilmiş, gebeliğin BH seyrini etkilemediğini göstermiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruluna sunularak ve onay alındıktan sonra başlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden yazılı izin alındıktan sonra hastaların verilerine ulaşılmış ve dosyaları incelenmiştir.

3.1. Hastalar

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Ocak 2014 ve Aralık 2021 tarihleri arasında değerlendirilen ve BH tanısı alan 18 yaş üzeri hastaların verileri tarandı. Tarama için yazılım sistemine kayıtlı ICD (International Classification of Disease) kodlamaları kullanıldı. BH için ICD kodu M35.2 idi. Toplam 400 kadın hastaya M35.2 kodu girilmişti.

Behçet hastalık tanısı şüpheli olan ve veri eksiklikleri olan toplam 126 kadın hasta çalışmadan çıkarıldı. ISG (101) kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanı kriterlerini karşılayan 274 kadın hastanın evlilik, doğurganlık öyküsü ve gerçekleşen toplam 563 gebeliğin sonuçları değerlendirildi.

Hastalığın başlangıç ve tanı tarihi, bulguları, kullanılan ilaçlar, gebelik sayısı ve gebelik tarihleri, gebelikte hastalık süreci, komplikasyonları ve aile öyküsünü sorgulayan anket dosyası hazırlandı. Poliklinik takipleri sırasında hastalarla yüz yüze görüşerek, bir kısım hastaya ise telefonla ulaşılarak tek bir kişi tarafından anket dosyası dolduruldu. Hastaların gebelikleri hastalık tanısından önce ve sonra olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirildi.

Araştırmamızda 20 haftadan önce olan gebelik kayıpları düşük, 20 haftadan sonraki gebelik kayıpları ise ölü doğum olarak kabul edildi. Doğum kilosu 2500 olan bebekler (Small for Gestational Age) SGA bebek, 4500 ve üzeri bebekler ise LGA (Large for Gestational Age) bebek olarak kabul edildi. 37. haftadan önce gerçekleşen doğumları ise erken doğum olarak değerlendirdik.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 23 (Statistical Package of Social Science) programı kullanılmıştır. Çalışma popülasyonunun genel özellikleri sunmak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Veriler toplam sayı ve yüzdelik dilimler ile tanımlandı. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı, sayısal değişkenler ortanca (median) değer [çeyrekler arası genişlik], kategorik değişkenler sayı (%) ile ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi veya Fisher's exact test, sayısal (sürekli) değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-T testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde BH tanısı olan 274 kadının doğurganlık öyküsü değerlendirilmiştir. Bu kadınların 58'i hiç evlenmemiştir. Evlilik gerçekleştiren 216 kadında BH'nın fertilite, maternal, fetal ve neonatal komplikasyonlar üzerindeki etkisi, gebelik sürecinde hastalığın seyri analiz edilmiştir. Hastaların gebelikleri ve gebelikte gerçekleşen olaylar hastalık tanısından önce ve sonra gerçekleşen gebelikler olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir. Çalışmada Behçet hastalarında hastalık tanısından sonra infertilite oranları tartışılmıştır. Gebelik ve fetal komplikasyon olarak spontan abortus, intrauterin bebek ölümü, ölü doğum, hiperemezis gravidarum, Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), Gebelik hipertansiyonu, Eklampsi, preeklampsi, arterio venöz (AV) tromboz, SGA ve LGA bebek, konjenital malformasyonlar, preterm olaylar değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 39.8 yıldır. Hastalığın ilk semptomlarının görüldüğü yaş 26.3, tanı alma yaşı ise 29.8 yıldır. Ortalama tanı gecikme süresi 3 yıldır. 57 (%20.8) hastada aile öyküsü pozitif saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Toplam 202 hastada 563 gebelik olayı gerçekleşmiştir. Gebelik oluşmayan 72 hastanın 58'i (%21.2) hiç evlilik yaşamamış, 20 (%7.3) hasta eşinden ayrılmış, 196 (%71.5) hasta halen evliydi. 9 (%4.16) hastanın gebelik istemi olmamış, 5 (%2.3) hastada infertilite saptandı. 3 (%1.4) hasta yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmıştır. İnfertil hastaların fertil hastalarla karşılaştırma verileri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Gebelik gerçekleşen 33 hastada (%12) 1 gebelik, 67 (%24.5) hastada 2 gebelik, 48 (%17.5) hastada 3 gebelik, 31 (%11.3) hastada 4 gebelik, 12 (%4.4) hastada 5 gebelik, 9 (%3.3) hastada 6 gebelik ve 2 (%0.7) hastada 8 gebelik oluşmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Yaş, yıl (Ort. ±SD)	39.8±13.4	
İlk semptom yaşı, yıl (Ort. ±SD)	26.3±9.9	
BH tanı yaşı, yıl (Ort. ±SD)	29.8±10.4	
	(n)	(%)
Ailede Behçet Hastalığı	57	20.8
Evlilik		
Evli	196	71.5
Boşanmış	20	7.3
Evlenmemiş	58	21.2
İnfertilite*	5	2.3
IVF*	3	1.4
Gebelik Sayısı		
0	72	26.3
1	33	12.0
2	67	24.5
3	48	17.5
4	31	11.3
5	12	4.4
6	9	3.3
8	2	0.7
<u>Klinik Bulgular</u>		
Mukokutanöz	274	100
Oral aft	274	100
Genital ülser	241	88
Akne	84	30.7
Paterji	81	29.6
Eritema Nodosum	123	44.9
Göz tutulumu	125	46.0
Tek	77	
Çift	46	
Vasküler tutulum	24	8.8
DVT	16	5.8
PTE	5	1.8
Diğer damar	8	2.9
Nörolojik tutulum	18	6.6
Gastrointestinal tutulum	12	4.4
Eklem tutulumu	154	56.2
Ek hastalık	6	4.7

BH: Behçet Hastalığı, **IVF:** İn Vitro Fertilizasyon , **DVT:** Derin Ven Trombozu, **PTE:** Pulmoner Tromboembolizm

Toplam 274 kadın Behçet hastası

*Evlilik gerçekleştiren hastalar (n:216) dikkate alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 274 hastanın tamamında (%100) Behçet hastalığının mukokütanoz bulguları vardı. Mükokütanoz bulguların saptanma oranı değerlendirildiğinde 274 (%100) hastada oral aft, 241 (%81) hastada genital ülser, 84 (%30.7) hastada akne, 123 (%44.9) hastada EN görülmüştür. Hastalardan öğrenildiği üzere paterji testi 81 hastada (%29.6) pozitif. Bazı hastaların paterji test sonucunu bilmemesi ve dökümente edilen bir rapor bulunmaması nedeniyle paterji test pozitifliğinin kesin oranı belli değildir.

Göz tutulumu (aktif veya geçirilmiş üveit) hem tek hem de çift tutulum olarak değerlendirmeye alınmıştır. Toplam 125 (% 46.0) hastada üveit öyküsü vardı; 77 (%35.6) hastada tek, 46 (%21.2) hastada ise çift göz tutulumu olmuştu.

Damar tutulumu DVT, PTE ve diğer damar tutulumu şeklinde gruplandırılmıştır. Toplamda 24 (%8.8) kadın hastada vasküler tutulum görülmüştür. Bunlardan 16 (%5.8) hastada DVT, 5 (%1.8) hastada PTE, 8 (%2.9) hastada diğer damar (sinüs ven trombozu, kardiyak trombozu, üst ve alt ekstremitte) tutulumu saptanmıştır.

BH'nın majör organ tutulumlarından nörolojik tutulum 18 (%6.6) hastada, GİS tutulumu ise 12(%4.4) hastada görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen 154 (%56.2) hastada eklem tutulumu görülmüştür.

BH tanısından önce 169 hastada 450 gebelik, hastalık tanısından sonra 69 hastada 113 gebelik kayıt edilmiştir. Tanıdan önce gebeliği olan 169 hastanın 35'i hem tanıdan önce, hem tanıdan sonra, 134 hasta ise sadece tanıdan önce gebelik yaşamıştır. Tanıdan sonra gebeliği olan 69 hastanın 35'i hem tanıdan önce, hem tanıdan sonra, 34 hasta ise sadece tanıdan sonra gebelik yaşamıştır. Fertilite ile ilgili veriler Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

BH tanısından önce 39 (%23.1) hastada 1 gebelik, 55(%32.1) hastada 2 gebelik, 33(%12) hastada 3 gebelik, 42 (%19.5) hastada 4 ve ya daha fazla gebelik tespit edilmiştir. BH tanısından sonra 35 (%50.7) hastada 1, 25 (%36.2) hastada 2 gebelik, 8 (%11.6) hastada 3 gebelik, 1 (%1.5) hastada 4 ve ya daha fazla gebelik oluşmuştur. Tanı sonrası gebelik sayısı, tanıdan önceki gebelik sayısına göre daha düşüktü. BH tanısından sonra hastaların çoğu bir veya iki gebelik yaşamıştır.

3 ve daha fazla gebelik gerçekleşen hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede azdı ($p < 0.001$).

Tablo 4. 2. İnfertil hastaların verilerinin gebelik gerçekleşen hastalarla karşılaştırması

	Fertil		İnfertil		P
	(n=191)	(%)	(n=5)	(%)	
İlk semptom yaşı, yıl (Ort. $\pm$ SD)	28,0 $\pm$ 79,43		35,8 $\pm$ 14,09		NS
BH tanı yaşı, yıl (Ort. $\pm$ SD)	32,21 $\pm$ 9,50		37,00 $\pm$ 12,23		NS
Ailede Behçet Hastalığı	44	23,03	1	20	NS
<u>Klinik Bulgular</u>					
Mukokutanöz	191	100	5	100	NS
Oral aft	191	100	5	100	NS
Genital ülser	169	88,5	4	80	NS
Akne	55	28,8	2	40	NS
Paterji	62	32,5	-	-	NS
Eritema Nodosum	91	47,6	2	40	NS
Göz tutulumu	94	49,2	3	60	NS
Tek	59	30,9	1	20	NS
Çift	33	17,2	2	40	NS
Vasküler tutulum	20	10,5	-	-	NS
DVT	14	7,3	-	-	NS
PTE	5	2,6	-	-	NS
Diğer damar	6	3,1	-	-	NS
Nörolojik tutulum	11	5,7	-	-	NS
Gastrointestinal tutulum	9	4,71	-	-	NS
Eklemler tutulumu	110	57,6	3	60	NS

BH: Behçet Hastalığı, **DVT:** Derin Ven Trombozu,
PTE: Pulmoner Tromboembolizm

İnfertil hastaların ve gebelik yaşayan Behçet kadın hastalarının demografik ve organ tutulumlarını karşılaştırma analizinde anlamlı bulgu saptanmamıştır.

Fetal komplikasyonlar açısından yapılan analizlerde; BH tanısından önce 42 hastada (%24.8), BH tanısından sonra 12 (%17.4) hastada düşük saptanmıştır. Düşük oranı açısından her iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tanıdan önce gebelik gerçekleşen 11 hastada (%6.5), tanıdan sonra gebelik gerçekleşen 7 (%10.1) hastada intrauterin ölüm görülmüştür. İntrauterin ölüm oranları açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.027$). Tanı öncesi gebe grubunda 3 (%1.8) hastada ölü doğum gerçekleşmiş iken tanıdan sonraki grupta ise ölü doğum saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Fertilite ile ilgili veriler

		BH tanısından önce		BH tanısından Sonra		P
Gebelik gerçekleşen hasta (n)		169		69		
Gebelik sayısı	1	39	% 23.1	35	% 50.7	<0.001
	2	55	% 32.5	25	% 36.2	
	3	33	% 19.5	8	% 11.6	
	≥4	42	% 24.8	1	% 1.5	
Düşük		42	% 24.8	12	%17.4	NS
IUex		11	% 6.5	7	%10.1	NS
Ölü Doğum		3	%1.8	0	-	NS

IUex: İntrauterin Ölüm

Çalışmamızda tanıdan önce 450, tanıdan sonra 113 gebelik olmak üzere toplam 563 gebelik incelenmiştir. Bu gebeliklerin 351'i (%62.3) normal doğumla, 140'ı (% 24.9) ise sezaryen doğumla gerçekleşmiştir. Tanıdan önceki gebeliklerde normal doğum oranı %68.4 ($n= 308$) iken, tanıdan sonraki gebeliklerde bu oran %38.1'e ($n=43$) düşmüştür. Toplam 140 (%24.9) gebelik sezaryen doğumla sonuçlanmıştır. Tanıdan önceki gebeliklerde sezaryen ile doğum oranı %20.2 iken tanıdan sonraki gebeliklerde %43.4'e yükselmiştir. Sezaryen oranı tanıdan sonraki gebeliklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4.4).

Gebeliğin neonatal sonuçları olarak SGA, LGA ve konjenital anomali durumları değerlendirmeye alındı. Doğum kilosu 2500 gram olan bebekler SGA bebek, 4500 gram ve üzeri olan bebekler ise LGA bebek olarak kabul edildi.

Toplamda 35 (%6.2) neonatal komplikasyon saptandı. Tüm gebeliklerde SGA doğum sayısı 27 (%4.8) bulundu. Tanıdan önceki gebeliklerde SGA oranı %3.8 (n=17) iken tanıdan sonraki gebeliklerde bu oran %8.8 (n=) bulundu. SGA oranı açısından istatistiksel anlamlı fark elde edildi (p =0.024). LGA (n=4) ve konjenital anomalili bebek (n=4) vakalarının tümü tanıdan önceki doğumlarda gerçekleşmiştir (Tablo 4.4).

Doğum zamanı miad ve erken doğum başlığı altında değerlendirildi. 37 haftadan önce gerçekleşen doğumlar erken doğum olarak kabul edildi. Toplam 444 (% 78.9) miadında doğumun 362'si (%80.4) tanıdan önceki, 82'si (%72.6) tanıdan sonraki doğumlarda kaydedildi. Miadında doğum oranı tanıdan önceki gebeliklerde daha yüksekti (p =0.043). Preterm doğum eylemi 20 (%3.6) gebelikte görüldü; bunların 13'ü (%2.9) tanı öncesi gebelikte, 7'si (%6.2) tanıdan sonraki gebelikteydi (Tablo 4.4).

Gebeliğin maternal komplikasyonlarını değerlendirecek olursak tanı öncesi gebeliklerde 51 (%11.3), tanı sonrası gebeliklerde ise 20 (%17.8) olmak üzere toplamda 71 (%12.6) maternal komplikasyonlu gebelik saptandı. Toplam 53 (%9.4) hiperemesis gravidarum saptandı; bu gebeliklerin 43'ü (%9.6) tanıdan önceki, 10'u (%8.8) tanı sonrası gebeliklerde görüldü. Gebelik hipertansiyonu olan toplam 8 (%1.4) gebelikten 3'ü (%0.7) tanı öncesi; 5'i (%4.4) tanı sonrası gebeliklerde saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p =0.010). BH tanısından önce 3 (%0.7) gebelikte, tanıdan sonra da 3 (% 2.7) gebelikte görülmek üzere toplam 6 (%1.1) gebelikte eklampsi saptandı. Tanıdan sonraki eklampsi vakalarından biri intrauterin ölü doğum olduğu saptandı. Tanı sonrası 1 (%0.9) gebelikte sinüs ven trombozu vardı. Gestasyonel diyabeti olan 4 (%0.7) hasta kaydedildi. Bunlardan 2'si (%0.7) tanı öncesi, 2'si (%1.8) tanı sonrası gebelikte tanı almıştır. Gebelikte proteinüri olan vaka saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gebelik dönemi ile ilgili veriler

	Genel (n:563)		Tanıdan önce (n:450)		Tanıdan sonra (n:113)		p
	n	%	n	%	n	%	
Doğum Şekli							
Normal	351	62.3	308	68.4	43	38.1	<0.001
Sezeryan	140	24.9	91	20.2	49	43.4	
Doğum Zamanı							
Miad	444	78.9	362	80.4	82	72.6	0.043
Erken Doğum	20	3.6	13	2.9	7	6.2	0.089
Fetal Komplikasyon (Toplam)	75	13.3	55	12.2	19	16.8	0.195
Düşük	55	9.6	42	9.8	12	10.6	0.678
IUex	17	3.0	10	2.2	7	6.2	0.027
Ölü Doğum	3	0.5	3	0.7	0	-	1.000
Neonatal Anormaliteler (Toplam)	35	6.2	25	5.6	10	8.8	0.195
SGA	27	4.8	17	3.8	10	8.8	0.024
Kilolu	4	0.7	4	0.9	0	-	0.588
Anomalili	4	0.7	4	0.9	0	-	0.588
Gebelik Komplikasyonları	71	12.6	51	11.3	20	17.8	0.068
Hiperemesiz	53	9.4	43	9.6	10	8.8	0.818
Eklamsi	6	1.1	3	0.7	3	2.7	0.099
HT	8	1.4	3	0.7	5	4.4	0.010
DM	4	0.7	2	0.4	2	1.8	0.181
Proteinüri	0	-	-	-	-	-	

IUex: İntrauterin Ölüm , **SGA:** Düşük Doğum Ağırlığı, **HT:** Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes Mellitus,

Hastalara “Gebelikte hastalığınız nasıl seyretti?” sorusu yöneltildi. 19 hasta (%27.9) hastalık semptomlarında alevlenme olduğunu, 25 (%36.8) hasta gebelik sürecinde hastalık bulgularında ciddi bir değişiklik olmadığını, 23 (%33.8) hasta ise semptomların azaldığını ifade etmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Gebeliğin hastalık aktivitesine etkisi

	Behçet Hastalığı tanısından sonra gebe kalan kadın sayını (n:69)	
Hastalık bulguları arttı	19	%27.9
Hastalık bulguları değişmedi	25	%36.8
Hastalık bulguları azaldı	23	%33.8
Bilinmiyor	2	%2.9

Gebelik sürecinde kullanılan ilaç kullanımı olarak BH tedavisi sürecinde kullanılan medikasyonlar baz alınmış; ek vitamin takviyeleri değerlendirmeye alınmamıştır. Gebelik öncesi kolşisin kullanan hasta sayısı 97 (%85.8) iken steroid kullanan hasta sayısı 60 (%53.1), metotreksat kullanan hasta sayısı 2 (% 1.8), azatiyopürin kullanan hasta sayısı 33 (%29.2), biyolojik ajan (infliksimab) kullanan hasta sayısı 1'di (%0.9). Gebelik sürecinde ise 33 (%29.2) gebelikte kolşisin, 3 (%2.7) gebelikte steroid, 2 (%1.8) gebelikte azatiyopürin kullanımı görülmüştür. Gebelik sürecinde metotreksat ve biyolojik ajan kullanımı olan gebelik kayıt edilmemiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Behçet Hastalığı tanısı aldıktan sonra gerçekleşen gebeliklerde (n:113) ilaç kullanımı

	Gebelik Öncesi		Gebelikte	
Kolşisin	97	85.8	33	29.2
Steroid	60	53.1	3	2.7
Metotreksat	2	1.8	-	-
Azatiyopürin	33	29.2	2	1.8
Biyolojik ajan	1	0.9	-	-

Tablo 4. 7. Fetal ve neonatal komplikasyonla sonuçlanan gebeliği olan Behçet Hastalarının verilerinin diğerleri ile karşılaştırılması

	Fetal Komplikasyonlar			Düşük			IUex			SGA		
	+	-	P	+	-	P	+	-	p	+	-	p
	(n:19)	(n:89)		(n:12)	(n:96)		(n:7)	(n:101)		(n:10)	(n:102)	
Tanı yaşı, (yıl), (Ort. ±SD)	24.6±7.3	24.1±6.0	0.736	24.4±8.8	24.1±5.9	0.909	24.1±6.3	25.0±5.7	0.712	23.5±5.6	24.0±6.3	0.818
Gebelik yaşı,(yıl) (Ort. ±SD)	30.4±7.2	28.2±4.9	0.135	30.3±7.8	28.5±5.1	0.271	28.6±5.4	30.7±6.6	0.365	29.6±4.5	28.4±5.6	0.514
Tanı-Gebelik arası süre, (yıl)(Ort. ±SD)	5.9±4.5	4.0±3.8	0.063	5.8±4.8	4.1±3.8	0.184	4.2±4.0	6.2±4.4	0.240	6.1±5.9	4.2±3.8	0.166
Tanıdan önceki gebelik sayısı (Median: Min-Max)	1 (0-1)	0 (0-6)	0.243	1(0-2)	0(0-6)	0.400	1(0-2)	0(0-6)	0.558	0(0-2)	1(0-6)	0.589
Tanıdan sonraki gebelik sayısı (Median: Min-Max)	2 (1-3)	2 (1-4)	0.179	2(1-3)	2(1-4)	0.556	2(1-3)	2(1-4)	0.456	2(1-2)	2(1-4)	0.225
Ciddi organ tutulumları (n)	5	24	0.954	3	26	1.000	2	27	1.000	2	28	1.000
Vasküler tutulum (n)	3	12	0.792	2	13	0.672	1	14	1.000	1	15	1.000
Gebelikten öncesi kullanılan ilaçlar (n)												
Kolşisin	17	76	0.641	10	83	0.768	7	86	0.272	7	90	0.132
Steroid	15	44	0.013	8	51	0.374	7	52	0.015	4	56	0.385
IS	7	25	0.448				2	30	1.000	4	30	0.485
Gebelikte kullanılan ilaçlar(n)												
Kolşisin	8	22	0.125	4	26	0.734	4	26	0.092	2	31	0.721
Steroid	-	3	1.000	0	3	1.000	-	3	1.000	1	2	0.245
IS	-	2	1.000	0	2	1.000	-	2	1.000	1	1	0.170
Gebelik Komplikasyonu (n)	5	15	0.335	4	16	0.161	1	19	1.000	1	19	0.688

IS: İmmünsüpresif , IUex: İntrauterin Ölüm , SGA: Düşük Doğum Ağırlığı

Fetal komplikasyon gözlenen 19 hastada ortalama tanı yaşı 24.6, ortalama gebelik yaşı 30.4, tanı ile gebelik arasında geçen süre 5.9 yıl saptanmıştır. Fetal komplikasyon gözlenmeyen 89 hastada ortalama tanı yaşı 24.1, gebelik yaşı 28.1, ortalama tanı ile gebelik arasında geçen süre 4 yıl saptanmıştır. p değeri, sırasıyla, 0.736, 0.135, 0.063 olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tanıdan önceki gebelik sayısı, tanıdan sonraki median gebelik sayısı, ciddi organ tutulumu, vasküler tutulumlar, gebelikte kullanılan ilaçlar ve gebelik komplikasyonlarının varlığı açısından yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel fark olmadığı görüldü (Tablo 4.7). Benzer şekilde, gebelik öncesi kolşisin ve immunsupresif ilaç kullanımları açısından fark gözlenmezken, gebelik öncesi steroid kullanımı fetal komplikasyonlar gözlenen gebeliklerde istatistiksel olarak daha yüksekti (17/19'a karşı 44/89, $p=0.013$)

Fetal komplikasyon gözlenen gebelikler arasında aynı zamanda 5 gebelikte gebelik komplikasyonu gözlenmiştir. Diğer grupta ise 15 gebelik komplikasyonu görülmüştür. $P=0.335$ olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Düşük saptanan 12 gebelik arasında ortalama tanı yaşı 24.4 yıl, ortalama gebelik yaşı 30.3 yıl, tanı yaşından gebeliğe kadar olan ortalama süre 5.8 yıl saptanmıştır. Düşük saptanmayan 96 gebelik arasında ortalama tanı yaşı 24.1 ($p=0.909$), ortalama gebelik yaşı 28.5 ($p=0.271$), tanı yaşından gebeliğe kadar olan ortalama süre ise 4.1 yıl saptanmıştır ($p=0.184$). Düşük riski üzerine yapılan diğer karşılaştırmalarda da anlamlı istatistiksel farklılık gösteren bir parametre saptanamamıştır.

İntrauterin ölüm saptanan 7 gebelik arasında ortalama tanı yaşı 24.1 yıl, ortalama gebelik yaşı 28.6 yıl, tanı yaşından gebeliğe kadar olan ortalama süre 4.2 yıl saptanmıştır. İntrauterin ölüm saptanmayan 101 gebelik arasında ortalama tanı yaşı 25.0 ($p=0.712$), ortalama gebelik yaşı 30.7 ($p=0.365$), tanı yaşından gebeliğe kadar olan ortalama süre ise 6.2 saptanmıştır ($p=0.240$). Gebelikten önce steroid kullanımı İUex saptanan grupta 7, diğer grupta 52 gebelikte görülmüştür; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.015$). Gebelik öncesi kullanılan diğer ilaçlar ile steroidler dahil gebelikte kullanılan ilaçlar açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.7).

Gebeliğin neonatal sonuçlarından SGA bebek oranları değerlendirmeye alınmıştır. SGA bebekle sonuçlanan 10 gebelik arasında ortalama tanı yaşı 23.5 yıl, ortalama gebelik yaşı 29.6 yıl, tanı yaşından gebeliğe kadar olan ortalama süre 1.2 yıl saptanmıştır. SGA bebekle sonuçlanmayan 101 gebelik arasında ortalama tanı yaşı 24.0 ($p = 0.818$), ortalama gebelik yaşı 28.4 ($p = 0.514$), tanı yaşında gebeliğe kadar olan ortalama süre ise 4.2 saptanmıştır ($p = 0.166$). SGA gözlenen gebeliklerin özellikleri ile diğer gebeliklerin özellikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır.



5. TARTIŞMA

Çalışmamız tek merkezli retrospektif çalışma olup, hastanemizde takipli olan BH olan kadın hastalarda infertilite oranları ve beraberinde gebelik sürecinde obstetrik ve neonatal sonuçları ve hastalık aktivitesi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterlerini karşılayan BH tanılı kadın hastaların yaş ortalaması 39.8 yıl saptanmıştır. Çalışmaların birinde %33,48 saptanmıştır (131); diğer yayınlarda bunla ilgili veriye rastlanmamıştır (129, 132-134).

BH genellikle yaşamın 30'lu yaşlarından sonra ortaya çıkmaktadır. Bizim araştırmamızda hastalık tanı yaşı 29.8 görüldü. Türkiye'de daha önce yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamıza benzer şekilde ortalama başlangıç yaşı 27.8 olarak bildirilmiştir (130). Jadaoun ve ark.'nın (123) yaptığı çalışmada tanı yaşı 24,48 yıl saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda tanı yaşı sırasıyla 21,4 yıl ve 23,4 yıl olarak gösterilmiştir (128, 132). Hastalık semptomlarının ilk ortaya çıkış tarihinden tanı tarihine kadar geçen süre ortalama 3 yıl olarak kaydedilmiştir. Diğer yayınlarda bu süreyle ilgili veriye rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamıza dahil edilen kadınların BH bulgularının ortaya çıktığı ilk semptom yaşı 26.3 yıl saptandı. Yapılan çalışmaların birinde ortalama tanı yaşı 32.2, bir diğer çalışmada ise 24.8 saptanmıştır (124, 127). Yapılan diğer araştırmalarda bu konuyla ilgili veriye rastlanmadı (129, 132, 133).

Türkiye ve Orta Asya ülkelerinde ailesel Behçet olgu oranının ortalama %8-34 olduğu görülmüştür. BH ve doğurganlık ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda Ailesel BH oranlarına rastlanmamıştır (123, 125, 128, 133, 135-137). Bizim çalışmamızda birinci ve ikinci derece yakınlarında BH olan, Behçet tanılı kadın hastalar Ailesel Behçet olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında bu oran %20.8 olarak görülmüştür.

Daha önce yapılan çalışmalar BH'nın erkek hastalarda cinsel disfonksiyona sebep olduğunu göstermiştir(3). Behçet hastalarında cinsel işlev bozukluğunun erkeklerde nörolojik ve vasküler (kavernoz ven trombozu ve endotel

disfonksiyonun) tutuluma bağılı olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (134, 138). Aynı zamanda azalmış vazodilatör nörotransmitter (NO) düzeylerinin Behçet hastalarında cinsel disfonksiyona sebep olabileceği gösterilmiştir (139). Kadın hastalarda genital ülserasyona bağılı ağrının, aynı zamanda genital ülserasyonun sebep olduğu depresyon ve duygu durumu değişikliğinin kadınlarda cinsel işlevi önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir (140). Major organ tutulumu olsun veya olmasın, Behçet hastalarında depresyon, anksiyete ve genel psikiyatrik rahatsızlık oranının artmış olduğu ve bu durumun kadınlarda cinsel arzu ve uyarılmayı negatif etkilediği kanıtlanmıştır (140, 141).

Normal popülasyonda olduğu gibi bizim çalışmamızda da hastalarda en sık saptanan mükokutanoz bulgu oral ve genital ülserdi.

Kronik romatizmal hastalıklardan RA ve SLE hastalarında doğurganlık oranının az olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (142). Uzunaslan ve ark. (135) tarafından yapılan 190 Behçet hastasının dahil edildiği sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma çalışmasında Behçet hastalarının genel infertilite insidansında kayda değer bir artış olmadığı görülmüştür. Behçet hastalarında over rezervini değerlendiren çalışmada, 35 Behçet’li kadın hastanın FSH, LH, AMH, E2 ve prolaktin düzeyleri sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (143). Bu çalışmanın aksine Mont’Alverne ve ark.(133) tarafından daha az sayıda hasta ile yapılan çalışmada, Behçet hastalarının kanında AMH düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük görülmüştür. Bizim çalışmamıza dahil edilen 274 hastanın 72’si (%26.3) hiç gebelik yaşamamıştır. 58 (%21.2) hasta hiç evlilik yaşamamış olup, 9 (%4.16) hastada ise doğum kontrol yöntemi nedeniyle gebelik yaşanmamıştır. Çalışmamızda 5(%2.3) hastada infertilite saptanmıştır. 3(%1.4) hasta yardımcı üreme tetkikleri ile gebe kalmıştır. İnfertilite saptanan 3 hastada talasemi majör, erken yaşta geçirilmiş histerektomi ve polikistik over sendromu nedeniyle gebelik oluşmamıştır. Behçet hastalarında infertilite oranlarını tartışan kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Uzunaslan’ın (135) çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da infertilite oranının artmadığı görülmüştür.

BH tanısından önce ve sonra gebelik gerçekleşen hasta sayılarını değerlendirecek olursak; tanıdan önce 169 hastada, tanıdan sonra ise 69 hastada

gebelik gerçekleştiği görülmüştür. Tanıdan önce 3 gebelik gerçekleşen hasta sayısı 33(%19.5), 4 ve daha fazla gebelik gerçekleşen hasta sayısı 42 (%24.8) saptanmıştır. Hastalık tanısından sonra ise 3 gebelik yaşayan hasta sayısı 8 (%11.6), 4 ve daha fazla gebelik gerçekleşen hasta sayısı 1(%1.5) saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$). Buradan hastalık tanısından sonra 3 ve daha fazla gebeliği olan kadınların sayısının daha az olduğu görülmüştür. BH'nın fertilite üzerine etkisi olmadığı ancak gebelik sayısına etkisi olduğu sonucuna varılabilir. Çalışmaya dahil edilen kadınların hastalık tanı yaşının ortalama 29.8 olduğunu dikkate aldığımızda, tanıdan sonra gebelik sayısındaki azalmanın sebebi olarak BH etkisi dışında yaş faktörünün rolünü daha ön planda düşünebiliriz. Aynı zamanda hastalık tanısı aldıktan sonra kadınların gebelikten korunma oranlarının artmasının da buna etkisi olduğunu düşünebiliriz.

Romatizmal hastalıklarda kullanılan ilaçların fertiliteye etkisi üzerine yapılan çalışmalar çok çelişkilidir. Kolşisin Behçet hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolşisin kullanan 131 Behçet hastası üzerinde yapılan çalışmada 11 hastada oligospermi, 11 hastada ise amenore ve dismenore görülmüştür (144). Daha önce kolşisin kullanan gut hastaları ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda sitogenetik anomali saptanmış ve bu çalışmalara dayanarak kolşisin kullanımı gerekli olan gebelere amniyosentez önerilmiştir (110). Ancak sonradan yapılan çalışmalarda bu doğrulanmamış ve amniyosentez koşulu ortadan kaldırılarak gebelerde kolşisin düzenli kullanımına izin verilmiştir (113, 145, 146). Retrospektif yapılan diğer bir çalışmada kolşisin tedavisi altında olan 62 Behçet hastası incelendiğinde 23 hastada oligospermi, 2 hastada ise azospermi görülmüştür (101). Bu çalışmalardan farklı olarak Both ve ark.(136) tarafından yapılan çalışmada düzenli kolşisin kullanımının fertilite üzerinde negatif etkisi olmadığı gösterilmiştir. Kolşisin ve doğurganlık arasında ilişki olmadığı sonradan yapılan diğer çalışmalarda da kanıtlanmıştır (135). Kolşisin kullanımı olan 238 gebelikte teratojenite sonuçlarını tartışan bir çalışmada, kolşisinin teratojen olmadığı, ancak preterm doğum eylemi ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranını arttığı gösterilmiştir (147). Diğer bir çalışmada gebelik sürecinde kolşisin kullanan kadınlarda hastalık bulgularının azaldığı ve gebelik komplikasyon riskinin artmadığı görülmüştür (128). Çalışmamızda BH tanısı aldıktan sonra gerçekleşen 113 gebelik arasında

97(%85.8) gebelikte kolşisin kullanımı olduğu, aynı zamanda 33(%29.2) gebelikte de hamilelik sürecinde kolşisin kullanımına devam edildiği görülmüştür. Gebelik sürecinde bazı hastalar kendi isteği ile, bazıları ise doktorunun önerisi ile kolşisin kullanmayı bırakmışlardır. Sonradan yapılan çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da kolşisin kullanımının fertilité üzerine etkisi olmadığı sonucuna vardık. Çalışmamızda gebelik sürecinde kolşisin kullanılan 33 gebelik arasında LGA ve konjenital anomalili bebek saptanmamıştır. Aynı zamanda çalışmamızda gebelik ve gebelik öncesi kolşisin kullanımının toplam fetal komplikasyonlarını, düşük, intrauterin ölü doğum, SGA bebek oranını artırmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da kolşisinin hem gebelikten önce hem de gebelik sürecinde güvenli kullanılabileceği sonucuna vardık.

Romatolojik hastalıkları olan kişiler arasında çok yaygın kullanılan NSAİD ilaçların kadınlarda reversibl fertilitéye neden olduğu gösterilmiştir (148, 149). Metotreksatın erkeklerde sperm anormalliklerine sebep olduğu vaka raporlarında gösterilse de kadınlarda fertilitéyi etkilemediği bilinmektedir (150). Bizim çalışmamızda NSAİD ilaçlarla ilgili değerlendirme yapılmamıştır. Gebelikten önce 2 (%1.8) hastada metotreksat kullanımı görülmüş, gebelik sürecinde ise metotreksata devam edilmemiştir. Metotreksat kullanan hastaların birinde 3, diğerinde 2 gebelik yaşanmıştır. Metotreksat kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle fertilité etkisi üzerine yorum yapılamamıştır. BH tedavisinde kullanılan ek ajanlardan olan siklofosfamidin kadınlarda irrevsibl infertilitéye sebep olabileceği yayınlarda gösterilmiştir (151). Çalışmamızda siklofosfamid kullanımı olan gebelik saptanmamıştır. Azatiyopürin ve TNF-alfa inhibitörleri kadın fertilitésini etkilememektedir. Araştırmamızda 33 (%29.2) hastada BH tanısından sonra saptanan gebeliklerden önce azatiyopürin kullanımı olmuş, 2 (%1,8) gebelikte ise gebelik sürecinde AZA kullanımı saptanmıştır. AZA kullanan hastalarda fertilité saptanmamıştır. Gebelik sürecinde AZA kullanımı olan gebeliklerden biri düşük, diğeri ise medikal terminasyon ile sonuçlanmıştır. Çalışmamızda AZA kullanımının fertilité üzerinde etkisi olmadığı sonucuna vardık. AZA kullanımının fetal ve neonatal komplikasyon üzerine etkisi istatistik olarak anlamlı olmasa da komplikasyon riskini artırdığını saptadık. Erenel ve ark. (127) tarafından yapılan çalışmada 33 gebelik olgusu incelenmiş ve steroid ve AZA

kullanan gebeliklerde her hangi bir komplikasyon görülmemiştir. Çalışmamızda toplam fetal komplikasyon ve intrauterin ölü doğum risk faktörleri analizinde komplikasyon görülmeyen grupta gebelik öncesi steroid kullanımı oranı yüksek saptanmıştır. Gebelikte steroid kullanımının ise fetal komplikasyon ve SGA riskini artırmadığı görülmüştür. Aynı zamanda hem gebelikten önce hem de gebelik sürecinde immunsupresif ajan kullanımının fetal komplikasyon ve SGA bebek oranını artırmadığı görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalarda bu verilerle ilgili bilgiye rastlanmamıştır (146-151).

BH'nda gebelik komplikasyonlarını değerlendiren çalışmaların birinde hastalık tanısından sonra gebe kalan kadınlarda düşük oranı etkilenmezken hipertansiyon, gestasyonel diyabetes mellitus, prematürite, enfeksiyonlar, erken membran rüptürü ve tromboembolik olay insidansı yüksek bulunmuştur (123). Güngör ve ark.(152) tarafından yapılan 94 Behçet hastası ve 298 gebelik sonuçlarının incelendiği retrospektif bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında Behçet hastalarında düşük, preterm doğum ve SGA bebek oranının yüksek olduğu görülmüştür. 2018 yılında yayınlanan 12 milyon doğum arasında BH insidansı, hastalığın gebelikte seyri ile ilgili bir araştırmada erken doğum, buna bağlı olarak preterm bebek, sezaryen doğum ve postpartum venöz tromboembolik olayların insidansı yüksek bulunmuş, diğer majör obstetrik ve neonatal sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (153). Hastalığın gebelik üzerinde negatif etki yaratması konusunda destekleyici çalışmaların birinde, BH tanılı iki gebe hastaya ait plasentanın patolojik incelemesinde plasentada nekrotizan villus ve yoğun inflamasyondan oluşan çok sayıda nekroz alanları izlenmiştir. Aynı zamanda desudial dokuda da Behçet hastalığının organ tutulumunda görüldüğü gibi nötrofil infiltrasyonu oluşturduğu vaskulit bulguları görülmüştür. Plasenta ve desudial dokuda görülen bu patolojik bulgular gebeliğin erken döneminde hastalık alevlenmesinin devam ettiğini, fetal ve neonatal komplikasyonlara sebep olabileceği fikrini destekliyordu (154). BH ve gebelik ilişkisi ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada 23 Behçet hastasında 61 gebelik, BH tanısı olmayan rekküren oral ülseri olan 30 hastada 83 gebelik ve 20 sağlıklı kontrol grubunda 61 gebelik değerlendirmeye alınmış; çalışma sonucunda gruplar arasında gebelik komplikasyonları açısından anlamlı fark bulunmamış, konjenital malformasyon ve

perinatal ölüm saptanmamıştır (125). Noel ve ark.'nın (128) BH tanısı olan hastaların 76 gebelik durumunu incelediği araştırmada 12 komplikasyon, 5 düşük, HELLP sendromu olan 1 ve trombositopeni görülen 1 vaka kaydedilmiştir. Diğer gebelik komplikasyonlarından intrauterin gelişme geriliği olgu şeklinde literatürde bildirilmiştir (155). Retrospektif diğer bir çalışmada ölü doğum, preeklampsi, erken doğum ve intrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı oranları iki grup arasında benzer görülmüştür (132). Çalışmamızda BH tanısından önceki ve sonraki gebeliklerinde düşük, intrauterin ölü doğum ve ölü doğum gibi komplikasyon yaşayan hasta sayısı arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. BH tanısından önce 563 gebelik, BH tanısından sonra ise 113 gebelik olayı ele alınmıştır. Doğum şeklini değerlendirdiğimizde, normal doğum oranında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tanıdan sonra gerçekleşen gebelikler arasında sezaryen doğum oranı %43.4 saptanmış, iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$.) Erken doğum oranı tanıdan önceki gebeliklerde %2.9, tanıdan sonraki grupta % 6.2 saptanmıştır. Miadında doğum oranı tanıdan önceki grupta, tanıdan sonraki gruba göre daha fazla saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.043$). Çalışmamızda düşük, intrauterin ölü doğum ve ölü doğum fetal komplikasyon başlığı altında değerlendirmeye alınmıştır. Toplam fetal komplikasyon oranı tanıdan sonraki grupta yüksek saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Düşük oranı her iki grup arasında benzer oranda görülmüştür. İU ölüm oranı tanıdan önceki gruba kıyasla tanıdan sonraki grupta yüksek (%6.2) görülmüş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.027$). Gebeliğin neonatal sonuçları arasında SGA, LGA ve konjenital anomalili bebek oranı değerlendirmeye alınmıştır. Gebeliğin toplam komplike neonatal sonuçları tanıdan sonra yüksek saptanmış, ancak bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. SGA bebek oranı tanıdan sonraki grupta %8.8 görülmüş, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.024$). Çalışmamızda gebeliğin maternal komplikasyonları olarak hiperemesis, HT, DM, eklampsi ve proteinüri değerlendirilmiş olup, toplam maternal komplikasyon oranı tanıdan sonraki grupta yüksek bulunsada, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0.068$). Hiperemesis, DM,

eklampsisi her iki grup arasında benzer oranda görülmüştür. HT oranı tanıdan sonraki grupta anlamlı düzeyde yüksek görülmüştür ($p<0.01$).

Gebelik sürecinde immün sistemdeki değişikliklere bağlı olarak otoimmün inflammatuar hastalıkların gebelikteki seyri farklılık göstermektedir. İmplantasyon döneminde progesteron etkisiyle antienflammatuar Th2 hücreleri ve onlardan salgılanan İL-4, 6, 10 gibi sitokinlerin sayısı artmaktadır. Bunun aksine, trofoblastlara negatif etki yapan Th1 ve Th17 ve bunlardan salgılanan İL17 düzeyinin azalması gebelik sürecinde fetusun tutunması ve gebeliğin devamı açısından önem arz etmektedir. Aynı zamanda plasentasyon aşamasında NK hücre sayısı ve aktivitesinde de değişiklik olmaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı SLE ve RA gibi otoimmün hastalıkların gebelikte seyri alevlenme ile giderken, bazı otoimmün hastalıklarda ise remisyon oranlarının yüksek olduğu yayınlarda gösterilmiştir. BH'nda gebelik sürecinde hastalık gidişatını değerlendirme üzerine yapılan çalışmalarda, semptomlarda %27.3 oranında alevlenme görülmüştür (130). Türkiye'de yapılan bir diğer çalışmada bu oran %8.3 saptanmıştır. Literatürde doğum sonrası prednizolon kullanımı gerektiren rekürren ciddi genital ve oral ülser vaka raporları da bildirilmiştir (156, 157). 76 gebelik durumunun incelendiği bir diğer çalışmada en fazla oral ve genital ülser olmak üzere semptomlarda %35,5 oranında artma saptanmıştır (128). Jadaoun ve ark.'nın (123) yaptığı araştırmada ise gebelikte hastalık remisyon oranının (%70.2) semptomların alevlenme oranından (%15.58) anlamlı olabilecek kadar daha yüksek olduğu görülmüştür. BH tanısı olan iki gebede postpartum dönemde Budd–Chiari sendromu, başka bir hastada ise serebral ven trombozu gelişen vakalar bildirilmiştir (158, 159). Bizim çalışmamızda ise 19 (%27.9) hastada hastalık bulgularında alevlenme görülmüş, 25 (%36.8) hastada değişkenlik olmamış, 23 (%33.8) hastada ise semptomların azaldığı görülmüştür. 1 hastada gebelik sürecinde sinüs ven trombozu gelişmiş ve gebelik terminasyonu ile sonuçlanmıştır. Tüm bunlar vaka raporları şeklinde gösterilse de gebelikte tromboembolik olay riskinin arttığını göstermektedir. Gebelikte anatomik değişiklikten dolayı hem uterus basısı, hem de hipomobiliteye sekonder olarak artmış venöz durgunluk mevcuttur. Aynı zamanda gebelik sürecinde fibrinojen, faktör VII, VIII, X, VWF düzeyinin artması, protein S düzeyinin azalması ve BH'nda artmış endotel disfonksiyonunu düşünecek olursak

Behçet hastalığı olan kadınların gebelik sürecinde düzenli antikoagülan tedavilerine yönelik araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Fetal komplikasyonlar (düşük, intrauterin ölü doğum) ve SGA bebek gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında tanı yaşı, gebelik yaşı ve tanı yaşından gebeliğe kadar geçen süre açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Diğer yayınlanan çalışmalarda komplikasyon risk analizinde mevcut bilgilere rastlanmamıştır. Aynı zamanda hem tanıdan önceki hem de tanıdan sonraki gebelik sayısı açısından da komplikasyon gözlenen ve gözlenmeyen grup arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda majör organ tutulumu ve vasküler tutulumun fetal komplikasyon ve SGA bebek oranını etkilemediği görülmüştür. Behçet hastalarında gebeliğin seyri ile ilgili daha önceki çalışmalarda bu bilgiye rastlanmamıştır (123, 125, 128, 152, 160-162).

6. ÖZET

Giriş: Behçet Hastalığı oral aftlar, genital ülserler, papülopüstüler lezyonlar gibi mukokütanoz bulgular ile tezahür eden ve genellikle reproduktif çağıdaki kadınlarda ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet Hastalığı'nın diğer romatizmal hastalıklar gibi fertilitiyi olumsuz etkilemesi olasıdır.

Amaç: Bu çalışmada Behçet Hastalığı'nın kadınlarda doğurganlık ve gebelik komplikasyonları üzerine etkisini tanımlamak amaçlanmıştır.

Yöntem: 274 kadın Behçet hastasının evlilik, doğurganlık ve gebelik öyküleri retrospektif olarak değerlendirildi. Tanıdan önce (n:450), sonra (n:113) gerçekleşen toplam 563 gebeliğin verileri analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 39.8 yıl idi. 5 (%2.3) hastada infertilite saptanmıştır. 3(% 1.4) hasta yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmıştır. Behçet Hastalığı tanısından sonra 3 ve ≥ 4 gebelik gerçekleşen hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede azdır ($p < 0.001$). Tanıdan önce 42 hastada (%24.8) düşük gerçekleşmiş iken, tanıdan sonra 12 (%17.4) hastada düşük saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. İntrauterin ölüm oranları açısından fark anlamlı görülmüştür ($p = 0.027$). Sezaryen oranı tanıdan sonraki gebeliklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Düşük doğum ağırlıklı bebek oranı tanıdan sonraki grupta yüksek saptanmış olup %8.8 fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p = 0.024$).

Sonuç: Behçet Hastalığı'nın kadınlarda doğurganlık üzerine etkisi olmadığı ancak maternal ve fetal komplikasyon için risk olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, Fertilité, Kadın

7. ABSTRACT

Fertility in Female patients with Behçet's Disease

Introduction: Behçet's Disease is an inflammatory disease that manifests with mucocutaneous findings such as oral aphthae, genital ulcers, papulopustular lesions, and generally occurs in women of reproductive age. It is possible that Behçet's Disease, like other rheumatic diseases, may adversely affect fertility.

Aim: In this study, it was aimed to define the effect of Behçet's Disease on fertility and pregnancy complications in women.

Methods: Marriage, fertility and pregnancy histories of 274 female Behçet's patients were evaluated retrospectively. Data of 563 pregnancies before (n:450) and after (n:113) diagnosis were analyzed.

Results: The mean age of the patients was 39.8 years. Infertility was observed in 5 patients (2.3%). Three patients (1.4%) conceived with Assisted Reproductive Technology. The number of patients who had 3 or more pregnancies after the diagnosis of BD was fewer compared to the ones before the diagnosis. The number of patients who had 3 or more pregnancies after the diagnosis of BD was less than before the diagnosis ($p < 0.001$). A miscarriage occurred in 42 patients (24.8%) before BD diagnosis and in 12 patients (17.4%) after BD diagnosis. The difference between the two was not statistically significant. On the other hand, there was a statistically significant difference between the intrauterine fetal death rate ($p = 0.027$). Also, the cesarian section rate was significantly higher in pregnancies after the diagnosis compared to the pregnancies before the diagnosis ($p < 0.001$). The rate of small for gestational age infants was found to be higher in the group after diagnosis (8.8%), and the difference between the two groups was statistically significant ($p = 0.024$).

Conclusion: It has been observed that Behçet's Disease has no effect on fertility in women, but there is a risk for maternal and fetal complications.

Keywords: Behcet's Disease, Fertility, Women

8. KAYNAKLAR

1. Akdeniz N, Elmas ÖF, Karadağ AS. Behçet syndrome: A great imitator. *Clinics in Dermatology*. 2019;37(3):227-39.
2. Gül A. Genetics of Behçet's disease: lessons learned from genomewide association studies. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(1):56-63.
3. Hiz O, Ediz L, Gülcü E, Tekeoglu İ. Effects of Behçet's disease on sexual function and psychological status of male patients. *The journal of sexual medicine*. 2011;8(5):1426-33.
4. Yilmaz O, Yilmaz S, Kisacik B, Aydogdu M, Bozkurt Y, Erdem H, et al. Varicocele and epididymitis in Behcet disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(7):909-13.
5. Fukutani K, Ishida H, Shinohara M, Minowada S, Niiijima T, Hijikata K, et al. Suppression of spermatogenesis in patients with Behçet's disease treated with cyclophosphamide and colchicine. *Fertility and sterility*. 1981;36(1):76-80.
6. Zouboulis CC, Keitel W. A historical review of Adamantiades-Behcet's disease. *Adamantiades-Behçet's Disease: Springer*; 2004. p. 7-14.
7. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert review of clinical immunology*. 2017;13(1):57-65.
8. Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behçet disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2012;20(5):324-35.
9. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(5):820-2.
10. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Oct;150(6):488-98.
11. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1996;55(3):208-10.
12. Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:59-63.

13. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):423-7.
14. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1287-96.
15. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. HL-A5 and Behcet's disease. *The Lancet*. 1973;302(7842):1383-4.
16. Horie Y, Meguro A, Ohta T, Lee EB, Namba K, Mizuuchi K, et al. HLA-B51 carriers are susceptible to ocular symptoms of Behçet disease and the association between the two becomes stronger towards the east along the silk road: a literature survey. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017;25(1):37-40.
17. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nature genetics*. 2010;42(8):698-702.
18. Müftüoğlu A, Yazici H, Yurdakul S, Pazarli H, Özyazgan Y, Tüzün Y, et al. Behçs disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens*. 1981;17(2):226-30.
19. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(3):655-64.
20. Direskeneli H, Hasan A, Shinnick T, Mizushima Y, Van Der Zee R, Fortune F, et al. Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa HSP in Behçet's disease. *Scandinavian journal of immunology*. 1996;43(4):464-71.
21. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(7):3058-64.
22. Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behcet's disease. *The Journal of investigative dermatology*. 2010;130(8):2136-8.

23. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, Treudler R, Kaklamani E, Hornemann S, et al. Adamantiades-Behçet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Archives of dermatological research*. 2000;292(6):279-84.
24. Wang C, Chuang C, Chen C. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with neuro-Behçet's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*. 1992;10(6):599-602.
25. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8⁺ and gammadelta T cells in patients with active Behcet's disease and HLA-B51. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4 Suppl 50):S59-S63.
26. Karasneh J, Hajeer A, Barrett J, Ollier W, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology*. 2003;42(7):860-4.
27. Verity D, Vaughan R, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *European Journal of Immunogenetics*. 2000;27(2):73-6.
28. Hasan MS, Ryan PL, Bergmeier LA, Fortune F. Circulating NK cells and their subsets in Behçet's disease. *Clinical & Experimental Immunology*. 2017;188(2):311-22.
29. Zouboulis CC. Morbus Adamantiades-Behçet: Klinische und experimentelle Untersuchungen–Erhebungen an 53 Patienten aus dem Berliner Raum: Habilitationsschrift, Fachbereich Humanmedizin der Freien Universität Berlin; 1995.
30. Sahin S, Akoğlu T, Direskeneli H, Sen L, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(2):128-33.
31. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2003;21(4; Supp/30):S44-S8.

32. Pişkin G, Gürler A. Behçet hastalığında viral etyoloji. *Türk Klin Dermatol.* 1997;7:60-4.
33. Eglin R, Lehner T, Subak-Sharpe J. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *The Lancet.* 1982;320(8312):1356-61.
34. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. *International reviews of immunology.* 1997;14(1):21-32.
35. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi.* 2003;37(2):92-9.
36. Gürler A. Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. *Türkiye Klinikleri Behçet özel sayısı.* 1985:403-8.
37. Ridley C. The Vulva. *Major Problems in Dermatology* 5. 1975.
38. Dunlop E. Genital and other manifestations of Behçet's disease seen in venereological clinical practice. *Behcet's syndrome: clinical and immunological features.* 1979.
39. O'duffy JD, Carney JA, Deodhar S. Behçet's disease: report of 10 cases, 3 with new manifestations. *Annals of Internal Medicine.* 1971;75(4):561-70.
40. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Archives of dermatology.* 2002;138(4):467-71.
41. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat M, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu Tüzün Y, Katogyan A, Aydemir EH, Baransü O (editörler) *Dermatoloji.* 1994;2:393-9.
42. Cunliffe W, Cotterill J. The Acnes, *Major Problems in Dermatology*, Vol. 6. WB Saunders Co. Ltd, London; 1975.
43. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hızlı N. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Annals of the rheumatic diseases.* 2001;60(11):1074-6.

44. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(11):2393-6.
45. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei medical journal*. 2007;48(4):573-85.
46. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease—a contemporary review. *Journal of autoimmunity*. 2009;32(3-4):178-88.
47. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *The American journal of dermatopathology*. 2000;22(5):379-90.
48. Chun S, Su W, Lee S, Rogers III R. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *Journal of cutaneous pathology*. 1989;16(5):259-65.
49. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *American journal of clinical pathology*. 2001;116(3):341-6.
50. Alpsoy E. Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *The Journal of dermatology*. 2016;43(6):620-32.
51. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: from East to West. *Clinical rheumatology*. 2010;29(8):823-33.
52. Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Current rheumatology reports*. 2010;12(6):429-35.
53. Mat C, Bang D, Melikoğlu M. The mucocutaneous manifestations and pathergy reaction in Behçet's disease. In: Yazıcı Y, Yazıcı H, editors. *Behçet's syndrome*. 1st ed. New York: p. 53-72.
54. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43(2):42-47.
55. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):380-9.

56. Sequeira F, Daryani D. The oral and skin pathergy test. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2011;77(4):526-530.
57. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *International journal of dermatology*. 1998;37(12):929-33.
58. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *Journal of Korean medical science*. 2002;17(3):371-4.
59. Dilsen N, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gul A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behcet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(11):823-825.
60. Özdemir M, Balevi Ş, Deniz F, Mevlitoğlu I. Pathergy reaction in different body areas in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology: Experimental Dermatology*. 2007;32(1):85-7.
61. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008;22(5):793-809.
62. Yazici H, Chamberlain M, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(1):74-5.
63. Davies P, Fordham J, Kirwan J, Barnes C, Dinning W. The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(1):70-3.
64. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa S. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta dermato-venereologica*. 1992;72(4):286-.
65. Mizoguchi M, Chikakane K, Goh K, Asahina Y, Masuda K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in Behçet's disease. *British Journal of Dermatology*. 1987;116(5):727-34.
66. Karadoğan SK, Başkan EB, Alkan G, Saricaoğlu H, Tunalı Ş. Generalized Sweet Syndrome Lesions Associated with Behçet Disease. *American journal of clinical dermatology*. 2009;10(5):331-5.

67. Lee MS, Barnetson RSC. Sweet's syndrome associated with Behcet's disease. *Australasian journal of dermatology*. 1996;37(2):99-101.
68. Ilknur T, Pabuçcuoglu U, Akin C, Lebe B, Gunes AT. Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behçet's disease. *European Journal of Dermatology*. 2006;16(2):146-50.
69. Bilgici B, Bedir A, Şentürk N, Alvur M, Aydin F, Turanlı AY. Genotoxicity assessment using comet assay in Behcet's disease patients. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005;578(1-2):170-4.
70. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(3):373-80.
71. Matsuo T, Itami M, Nakagawa H, Nagayama M. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behçet's syndrome. *British journal of ophthalmology*. 2002;86(2):140-3.
72. Demiroğlu H, Barişta İ, Dündar S. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey. *Ophthalmology*. 1997;104(4):701-5.
73. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, Group* N-BS. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999;122(11):2171-82.
74. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):192-204.
75. Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, et al. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-8.
76. Akbulut L, Gur G, Bodur H, Alli N, Borman P. Peripheral neuropathy in Behçet disease: an electroneurophysiological study. *Clinical rheumatology*. 2007;26(8):1240-4.
77. Benamour S, Naji T, Alaoui F, El-Kabli H, El-Aidouni S. Neurological involvement in Behçet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Revue Neurologique*. 2006;162(11):1084-90.

78. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *Journal of neurology*. 2014;261(9):1662-76.
79. Allen NB. Miscellaneous vasculitic syndromes including Behcet's disease and central nervous system vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 1993;5(1):51-6.
80. Shi J, Huang X, Li G, Wang L, Liu J, Xu Y, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet's disease: a retrospective case-control study. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(1):51-7.
81. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdoğan H, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology*. 2011;77(21):1900-5.
82. Alder NM, Fisher M, Yazici Y. Behçet's syndrome patients have high levels of functional disability, fatigue and pain as measured by a Multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(Suppl 50):S110-3.
83. Kim H, Choi K, Song VW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1997;26(2):125-9.
84. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, Azizlerli G. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol*. 2006 Aug;45(8):919-21.
85. Akdağ Köse A, Kayabali M, Sarica R, Kaymaz R, Azizlerli G. The clinical outcome and treatment in Behçet's disease with deep vein thrombosis. *Adamantiades-Behçet's Disease: Springer*; 2004. p. 495-501.
86. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1997;92(5).
87. Ar L. Clinical features and diagnosis of Behcet's syndrome. *Int J Adv Med*. 2007;5(1):8-13.
88. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease. *Chest*. 2005;127(6):2243-53.

89. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine*. 2012;91(1):35-48.
90. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*. 2003;82(1):60-76.
91. Göldeli Ö, Ural D, Komsuoğlu B, Ağaçdiken A, Dursun E, Çetinarslan B. Abnormal QT dispersion in Behçet's disease. *International journal of cardiology*. 1997;61(1):55-9.
92. Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(1):24-31.
93. Örmeci N. Behçet Hastalığında Gastrointestinal Tutulum. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43(2):65-68.
94. Iida M, Kobayashi H, Matsumoto T, Okada M, Fuchigami T, Niizeki H, et al. Intestinal Behçet disease: serial changes at radiography. *Radiology*. 1993;188(1):65-9.
95. Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *Journal of Gastroenterology*. 2007;42(9):737-45.
96. Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical course of intestinal Behcet's disease during the first five years. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(2):496-503.
97. Altıparmak M, Tanverdi M, Pamuk Ú, Tunç R, Hamuryudan V. Glomerulonephritis in Behçet's disease: report of seven cases and review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2002;21(1):14-8.
98. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Apr;31(5):317-37

99. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(1):98-105.
100. Cho Y-H, Jung J, Lee K-H, Bang D, Lee E-S, Lee S. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Part 1):1231-3.
101. Sanca K, Süzer O, Gürler A, Baltacı S, Özdiler E, Dinçel Ç. Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *European urology*. 1995;27:39-42.
102. Wechsler F, Davatchi F. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *The Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
103. Ferraz MB, Walter S, Heymann R, Atra E. Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for Behçet's disease according to the latent class approach. *Rheumatology*. 1995;34(10):932-5.
104. Müftüoğlu A, Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Güncen G, et al. Behçet's Disease: Relation of Serum C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rates to Disease Activity. *International journal of dermatology*. 1986;25(4):235-9.
105. Şaş S, Koçak FA, Acar EM. Behçet Hastalarında Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*. 2020;23(1).
106. Hammad M, Shehata OZ, Abdel-Latif SM, El-Din AMM. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in Behçet's disease: which and when to use? *Clinical rheumatology*. 2018;37(10):2811-7.
107. Haznedaroğlu Ş, Karaaslan Y, Büyükaşık Y, Koşar A, Kirazlı Ş, Dündar SV. Selectin adhesion molecules in Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(1):61-3.
108. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Çekmen M. Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators of inflammation*. 2002;11(2):87-93.

109. Ben-Chetrit E, Levy M. FMF, periodic fever syndromes and reproductive health. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62:916-9.
110. Ferreira N, Buoniconti A, Frota-Pessoa O. Colchicine therapy and aneuploid cells. *Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1973;6(3):141-8.
111. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):245-6
112. Ditkoff EC, Sauer MV. Successful pregnancy in a familial Mediterranean fever patient following assisted reproduction. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 1996;13(8):684-5.
113. Shimoni Y, Shalev E. Pregnancy and complicated familial Mediterranean fever. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1990;33(2):165-9.
114. Ben-Chetrit E, Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(10):916-9.
115. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal Ö, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(11):2686-92.
116. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(5):281-5.
117. Masuda K, Urayama A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *The Lancet*. 1989;333(8647):1093-6.
118. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1998;128(6):443-50.
119. Ehrlich GE. Behcet disease and the emergence of thalidomide. *Annals of internal medicine*. 1998;128(6):494-5.
120. Fresko I, Yazici H. Treatment strategies for Behcet's disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2008;9(18):3211-9.

121. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *The Journal of Rheumatology*. 2004;31(7):1362-8.
122. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Aug;41(1):61-70
123. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(10):939-44.
124. Gungor ANC, Kalkan G, Oguz S, Sen B, Ozoguz P, Takci Z, et al. Behcet disease and pregnancy. *CEOG*. 2014;41(6):617-9.
125. Marsal S, Falga C, Simeon C, Vilardell M, Bosch J. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *British journal of rheumatology*. 1997;36(2):234-8.
126. Orgul G, Aktoz F, Beksac MS. Behcet's disease and pregnancy: what to expect? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(2):185-8.
127. Erenel H, Davutoğlu EA, Özel A, Karşlı F, Korkmaz SÖ, Madazlı R. Behçet Hastalığı ve Gebelik: 33 Olgunun Gebelik Sonuçları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2017;51(4):318-21.
128. Noel N, Wechsler B, Nizard J, Costedoat-Chalumeau N, Boutin DLTH, Dommergues M, et al. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(9):2450-6.
129. Gilio M, Tramontano G, D'Angelo S, Leccese P, Padula A, Scarpa R, et al. FRI0252 Behcet's Disease and Pregnancy: What is the Relationship? : *Annals of Rheumatic Disease*. 2015;74 (Suppl):516
130. 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. *The Journal of dermatology*. 2003;30(7):499-502.
131. Köse AA. Behçet hastalığının gebelikteki seyri. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2003;37(1):37-40.
132. 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. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(6):1598-602.

133. Mont'Alverne AR, Yamakami L, Gonçalves CR, Baracat EC, Bonfá E, Silva CA. Diminished ovarian reserve in Behçet's disease patients. *Clinical rheumatology*. 2015;34(1):179-83.

134. Aksu K, Keser G, Günaydin G, Özbek S, Colakoğlu Z, Gümüşdiş G, et al. Erectile dysfunction in Behçet's disease without neurological involvement: two case reports. *Rheumatology*. 2000;39(12):1429-31.

135. Uzunaslan D, Saygin C, Hatemi G, Tascilar K, Yazici H. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. *Rheumatology*. 2014;53(5):828-33.

136. Both T, van Laar J, Bonte-Mineur F, van Hagen M, van Daele P. Colchicine has no negative effect on fertility and pregnancy. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2012;156(12).

137. Hamza M, Elleuch M, Zribi A. Behçet's disease and pregnancy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1988;47(4):350.

138. Erdoğan T, Koçak T, Serdaroğlu P, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Evaluation and therapeutic approaches of voiding and erectile dysfunction in neurological Behçet's syndrome. *J Urol*. 1999 Jul;162(1):147-53.

139. Örem A, Vanizor B, Cimşit G, Kıran E, Değer O, Malkoç M. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology*. 1999;198(1):33-6.

140. Koçak M, Başar MM, Vahapoğlu G, Mert HÇ, Güngör Ş. The effect of Behçet's disease on sexual function and psychiatric status of premenopausal women. *The journal of sexual medicine*. 2009;6(5):1341-8.

141. Taner E, Coşar B, Burhanoglu S, Çalikoğlu E, Önder M, Arıkan Z. Depression and anxiety in patients with Behçet's disease compared with that in patients with psoriasis. *International journal of dermatology*. 2007;46(11):1118-24.

142. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):668-74.

143. Şahin A, Karakuş S, Durmaz Y, Yıldız Ç, Aydın H, Cengiz AK. Ovarian reserve is preserved in Behcet's disease. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(12):2070-6.
144. Mizushima Y, Matsumura N, Mori M, Shimizu T, Fukushima B, Mimura Y, et al. Colchicine in Behçet's disease. *The Lancet*. 1977;310(8046):1037.
145. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003;108(2):171-6.
146. Eroğlu D, Beyhan KH, Yanık F. Ailevi Akdeniz ateşi, kolşisin ve gebelik: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi: Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi, 2006; 3(1):65-69.
147. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(2):144. e1-e6.
148. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertility and sterility*. 2001;76(5):957-61.
149. Bata M, Al-Ramahi M, Salhab A, Gharaibeh M, Schwartz J. Delay of ovulation by meloxicam in healthy cycling volunteers: a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;46(8):925-32.
150. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Archives of dermatology*. 1980;116(2):215-7.
151. Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2004;18(2):219-32.
152. Gungor A, Kalkan G, Oguz S, Sen B, Ozoguz P, Takci Z, et al. Behcet disease and pregnancy. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2014;41(6):617-9.
153. Lee S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Behcet's disease and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 12 million births. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019;47(4):381-7.

154. Hwang I, Lee C-K, Yoo B, Lee I. Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Behçet disease. *Human pathology*. 2009;40(1):135-8.
155. Guzelian G, Norton ME. Behcet's syndrome associated with intrauterine growth restriction: a case report and review of the literature. *Journal of Perinatology*. 1997;17(4):318-20.
156. Farrag OA, Al-Suleiman SA, Bella H, Al-Omari H. Behçet disease in pregnancy. *Wiley Online Library*; 1987. p. 161-3.
157. Hurt WG, Cooke CL, Jordan WP, Bullock Jr J, Rodriguez GE. Behçet's syndrome associated with pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1979;53(3 Suppl):31S-3S.
158. Bismuth E, Hadengue A, Hammel P, Benhamou JP. Hepatic vein thrombosis in Behçet's disease. *Hepatology*. 1990;11(6):969-74.
159. Wechsler B, Génèreau T, Biousse V, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Dormont D, et al. Pregnancy complicated by cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(5):1627-9.
160. Erenel H, Davutoglu E, Ozel A, Karsli F, Korkmaz S, Madazli R. Pregnancy and Behcet's Disease: Obstetric outcomes of 33 patients. *Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital*, 2017;51(4).
161. Gül Ü. Pregnancy and Behçet disease. *Archives of Dermatology*. 2000;136(8):1063-4.
162. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee E-S, Lee S. The Influence of Pregnancy on Behçet's Disease. *Behçet's Disease: A Guide to its Clinical Understanding Textbook and Atlas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 187-92.

