



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**BEHÇET HASTALIĞI BULUNAN KADINLARIN, TANI ÖNCESİ
VE SONRASI GEBELİKLERİNDE GÖZLENEN HASTALIK
BULGULARININ, GEBELİK KOMPLİKASYONLARININ VE
FETÜS ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra KÖKEN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALIĞI BULUNAN KADINLARIN, TANI ÖNCESİ
VE SONRASI GEBELİKLERİNDE GÖZLENEN HASTALIK
BULGULARININ, GEBELİK KOMPLİKASYONLARININ VE
FETÜS ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra KÖKEN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY**

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Behçet Hastalığı Bulunan Kadınların, Tanı Öncesi ve Sonrası Gebeliklerinde Gözlenen Hastalık Bulgularının, Gebelik Komplikasyonlarının ve Fetüs Özelliklerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından, 26.03.2020 tarihinde, İ3-179-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Araş. Gör. Dr. Kübra KÖKEN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

- İşleme konu: 27-Mar-2021 15:59 +03
- NUMARA: 1543771443
- Kelime Sayısı: 11926
- Gönderildi: 1

BEHÇET HASTALIĞI BULUNAN KADINLARIN, TANI ÖNCESİ VE SONRASI GEBELİKLERİNDE GÖZLENEN HASTALIK BULGULARININ, GEBELİK KOMPLİKASYONLARININ VE FETÜS ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kübra Köken tarafından

Benzerlik Endeksi

%5

Kaynağa göre Benzerlik

İnternet Kaynakları:%4

Yayınlar:%2

Öğrenci Ödevleri:%1



KABUL ONAY SAFYASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Kübra KÖKEN	Sınav tarihi: 01 /04 /2021
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Murat TURGAY	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Behçet Hastalığı bulunan kadınların , tanı öncesi ve sonrası gebeliklerinde gözlenen hastalık bulgularının, gebelik komplikasyonlarının ve fetüs özelliklerinin değerlendirilmesi		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2 ☐ 3

III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak		
☒ Kabulüne		
☐ Reddine		
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof. Dr. Murat TURGAY
Jüri Başkanı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aşkın ATEŞ
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Beni tez öğrencisi olarak kabul eden ve yol göstericim olan sayın Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY'a, tezimin tüm aşamalarında hiçbir yardımı esirgemeyen Uzm. Dr. Didem ŞAHİN EROĞLU'na teşekkürü borç bilirim. Behçet hastalığı ve gebelik durumu açısından literatürde yayınlar gün geçtikçe artmakta ve daha doğru yaklaşımlar belirlenmektedir. Bu bilgi paylaşımının bir parçası olmaktan kendi adıma gurur duymaktayım.

Hafızamı zorladığım en eski anılarımdan itibaren insan vücudu her zaman benim için ilgi çekici olmuştur. Belki biraz içgüdüsel olarak ben mesleğimi dokuz yaşında seçmiştim. Her şeyden önce hayalimdeki mesleğin kapılarını aralayan ve asistanlığımın ilk zamanlarında dahiliyeden istifa etme kararım dışında tüm kararlarımda arkamda duran maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme de teşekkür ederim.

Asistanlığımın başından beri kendimi iyi hissettiren sevgili arkadaşlarım Ece Bilgiç, Buğu Bulat, F. Tuğçe Şah'a manevi desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Bu hayattan göçerken bile bana birçok öğreten, çocukluğumun, gençliğimin en güzel anılarının parçası olan, hastalıklarını kabul etmeyerek ilaçlarını almayarak beni ve diğer sevdiklerini zaman zaman üzen ve kızdıran çocuk ruhlu canım dedem M. Hilmi SU'ya özlemimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ve daha nice zorluklarda yanımda duran ve ismini sayamacağım kadar çok insana teşekkür ederim.

Dr. Kübra KÖKEN

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Behçet Hastalığı	6
4.1.1. Tanım	6
4.1.2. Tarihçe	6
4.1.3. Epidemiyoloji	7
4.1.4. Etyoloji	7
4.1.4.1. Genetik teori	7
4.1.4.2. Enfeksiyon etkenleri kaynaklı teori	8
4.1.4.3. İmmunolojik faktörler	8
4.1.5. Klinik Bulgular	10
4.1.5.1. Mukokütanöz lezyonlar	10
4.1.5.2. Göz bulguları	11
4.1.5.3. Vasküler bulgular	11
4.1.5.4. Artiküler bulgular	11
4.1.5.5. Gastrointestinal bulgular	11
4.1.5.6. Nörolojik bulgular	12
4.1.5.7. Kulak burun ve boğaz bulguları	12
4.1.6. Tanı	13
4.1.7. Klinik Aktivite İndeksi	15
4.1.8. Tedavi	16
4.1.8.1. Mukozal bulguların tedavisi	16

4.1.8.2. Kütanöz bulguların tedavisi	17
4.1.8.3. Artiküler bulguların tedavisi	17
4.1.8.4. Göz bulgularının tedavisi	18
4.1.8.5. Gastrointestinal bulguların tedavisi	19
4.1.8.6. Vasküler bulguların tedavisi	19
4.1.8.7. Nörolojik bulguların tedavisi	20
4.1.9. Gebelik ve Behçet Hastalığı	20
5. GEREÇ VE YÖNTEM	22
5.1. Yöntem	22
5.2. İstatistiksel Değerlendirme	22
6. BULGULAR	23
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	32
8. KAYNAKLAR	35
9. EKLER	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

AECA	: Anti-endotelyal hücre antikorları
AZA	: Azatiyopurin
BCS	: Budd-Chiarri Sendromu
BDCAF	: Behçet's Disease Current Activity form
BH	: Behçet Hastalığı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BSAS	: Behçet's Syndrome Activity Score
CRP	: C-reaktif protein
DAIBD	: Disease Activity Index for Intestinal Behcet's Disease
DMARD	: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (Disease modifying anti-Rheumatismal Drugs)
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GDM	: Gestasyonel diyabete mellitus
GİS	: Gastrointestinal sistem
GM-CSF	: granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GÜ	: Genital ülser
HSV 1	: Herpes simpleks virüs tip 1
HLA-B51	: Human leukocyte antigen- B51
HSP	: Isı şok protein
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MMF	: Mikofenolat mofetil
MICA	: MHC sınıf I ilişkili gen
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar
OA	: Oral aft
PMR	: Prematür membran ruptürü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kadınların ve gebeliklerin dağılımı

23



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Crohn Hastalığı ve Behçet hastalığı farkları	12
Tablo 2:	Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri- 1990	14
Tablo 3:	Behçet Hastalığı Uluslararası Konferans Tanı Kriterleri (ICBD-2014)	15
Tablo 4:	Hastaların karakteristik özellikleri	24
Tablo 5:	BH tanısı sonrası gebeliklerde olumsuz gebelik sonuçlarının dağılımı	25
Tablo 6:	BH gebelik dönemlerine göre bulguların alevlenme gösterdikleri döneme göre oranları	27
Tablo 7:	BH alevlenmesi görülen gebeliklerin dağılımı	28
Tablo 8:	Gebelikte kolşisin kullanımına göre BH bulgularının dağılımı ve neonatal sonuçları	29
Tablo 9:	BH tanısı öncesi gebeliklerde olumsuz gebelik sonucu dağılımları	30

1. ÖZET

Behçet Hastalığı birçok sistemi tutabilen, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir vaskülit tipidir. Hastalığın seyrinde sıklıkla oral aft ve genital ülser gibi mukokütanöz lezyonlar, üveit, vb.göz tutulumu bulguları, hem arter hem ve ven tutulumunu içeren vasküler bulgular, nörolojik, gastrointestinal, eklem tutulumu gözlenir. Genellikle genç yaşlarda tanı konması nedeniyle gebelik sürecinin etkilenip etkilenmediği hala tartışma konusudur. Birçok çalışma gebelikte Behçet hastalığına bağlı majör komplikasyonların görülmediği lehinde olsa da literatürde hastalık bulgularının ve olumsuz gebelik sonuçlarının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada Behçet hastalığının gebelik sonuçları ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Romatoloji Bilim Dalı Multidisipliner Behçet Hastalığı Polikliniğine 26 Mart 2020- 25 Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ISG kriterlerini karşılayan 110 gönüllü Behçet hastası ve bu hastaların 323 gebelik öyküsü incelemiştir. (Etik kurul tarihi: 26.03.2020, Karar No:İ3-179-20). Dahil edilme kriterleri: “18 yaş üstünde olmak, ISG kriterlerine göre BH tanısı almış olmak, Hastane veri tabanında gebelik bilgilerine ek olarak gereklilik halinde hastalardan sözel bilgi almak amacıyla düzenlenmiş onam formunu kendi rızası ile imzalamış olmaktır.”

Sistemdeki gebelik verilerine ek olarak kadınlara “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Behçet Hastalarında Fertilite, Gebelik Süreci Ve Fetal Komplikasyon Değerlendirmesine Yönelik Değerlendirme Formu” uygulanmıştır. Bu form hastaların demografik özellikleri ve gebelik öyküleri literatürde yapılmış birçok araştırmadan derlenen veriler doğrultusunda hazırlanmıştır.

Çalışmaya alınan 110 kadından 50’si BH tanısı sonrası gebe kalmıştır. Bu kadınlara ait BH tanısı sonrası gerçekleşen 69 gebelik değerlendirilmiştir. Kadınların ortanca tanı yaşı 23.0 (IQR 19.0-28.0), ortanca gebelik yaşı 28.1 (23.3-31.2)’dir. Hastalık tanısından gebeliğe kadar geçen ortanca süre 4.0 (1.9-8.4) yıldır. 69 gebeliğin 20 (%29.0)’sinde olumsuz gebelik sonuçları gözlenmiştir. Olumsuz gebelik sonucu gözlenen grup ve gözlenmeyen grupta kadınların gebelik yaşı ve tanıdan gebeliğe kadar geçen sürede istatistiksel farklılık yoktur (sırasıyla, $p=0.59$ ve $p=0.47$). Olumsuz gebelik sonucu gözlemlenen grupta 3 gebelikte (%15) spontan abortus, 4 gebelikte (%20) intrauterin ölüm, 1 gebelikte (%5) ölü doğum, 7 gebelikte (%35) SGA, 3 gebelikte (%15) preeklampsi, 5 gebelikte (%25) prematür membran ruptürü, 4 gebelikte (%20) teratojenik madde kullanımına bağlı medikal abortus saptanmıştır. İki grupta da birer gebelikte derin ven trombozu saptanmıştır.

BH alevlenmeleri açısından gruplar incelendiğinde iki grup annelerin gebelik yaşı ve tanıdan gebeliğe kadar geçen sürede istatistiksel fark yoktur ($p=0.20$ ve $p=0.77$). 22 gebelikte (%31.9) bulgular gebelik esnasında alevlenmiştir. Gebelik esnasında kolşisin kullanılan ve kullanılmayan gebelikler değerlendirildiğinde kolşisin kullanımı devam eden ve doğum kilosu hesaplanabilen 14 gebelikte ortalama doğum kilosu 3450.0 (IQR 3125.0-3612.5) gram, kullanılmayan 44 gebelikte ortalama doğum kilosu 3340.0 (IQR 2955.0-3600.0) gram'dır. İki grup arasında kolşisin kullanımının doğum kilosu üzerine etkisinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.54$). İki grubun doğum haftası açısından karşılaştırılmasında kolşisin devam edilen 16 gebelikte ortanca doğum haftası 38.0 (IQR 38.0-39.0), kolşisin kullanılmayan 48 gebelikte ortanca doğum haftası 39.9 (IQR 37.2-40.0)'dir ($p=0.33$). Gebelikte en sık artış gösteren bulgu genital ülser olarak saptanmıştır (14 gebelik,%20.3). GÜ'den sonra en fazla artış oral aftlardadır (%14.5). Göz bulgularında gebelik esnasında herhangi bir artış saptanmamıştır. Kolşisinin kesilmesi ya da ilaca devam edilmesinin hastalık alevlenmelerinde azaltıcı etkisi olduğuna dair istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Gebelik esnasında tanı kriterlerini tam olarak karşılamaması nedeniyle ya da doktor tarafından BH tanısı konmamış 60 kadının 225 gebeliğinin incelenmesinde gebeliklerin 18'inde oral aftlarda artış (%8), 8'inde (%3.6) eklem bulgularında artış, 7 (%3.1) cilt bulgularında artış, 4'ünde (%1.8) genital ülserde gebelikte artış saptanmıştır. Bu bulgular ışığında 3 kadına postpartum dönemde BH tanısı ile tedavilerine başlanmıştır.

Sonuç olarak BH bulgulara alevlenmeler ve remisyonlarla izlenen bir hastalıktır. Gebelikte bulguların alevlenmesi ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte dikkat çekicidir. Daha fazla hasta ve gebelik sayısı ile prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, Gebelik, Gebelik sonuçları, Kolşisin

2. ABSTRACT

Behçet's Disease is a multi systemic disorder with an unknown etiology. The disease can affect all systems but usually characterized by recurrent oral and genital aphthous ulcers, eye manifestations, vascular, neurologic and gastrointestinal manifestations and patients are usually diagnosed in fertile years. Recently many researchers reported remissions during the pregnancy. On the other hand some researchers reported flares and poor pregnancy outcomes. In this study, we aimed to investigate the effects of pregnancy on Behçet's disease.

In this study, 110 volunteered women and their 323 pregnancies' outcomes analyzed who applied to Ankara University Internal medicine rheumatology/ multidisciplinary Behçet's Disease clinic between 23 March 2020 and 25 December 2020. During patients' clinical visit, a questionnaire form which includes disease and pregnancy complications and was applied by the same investigator. Also archive files of women who gave birth baby in our hospital were investigated about adverse pregnancy outcomes. The questionnaire form is prepared by the investigators and used wide literature data. Sixty women had 254 pregnancies before BD diagnosis and 50 women had 69 pregnancies after BD diagnosis. Pregnancy groups analyzed separately as before BD diagnose pregnancy group and After BD diagnose pregnancy group.

Fifty women and their 69 pregnancies after BD diagnosis were analyzed first. Median age of BD diagnosis was 23.0 (IQR 19.0-28.0) years. Median disease duration until pregnancy was 4.0 (IQR 1.9-8.4) years. 20 of 69 pregnancies (%29) were seen adverse pregnancy outcomes. Between complicated and non-complicated pregnancy groups pregnancy age and duration between diagnosis and pregnancy there were no statistical significance ($p=0.59$ and $p=0.47$). In complicated pregnancy group in 3 pregnancies (%15) spontan abortus, in 4 pregnancies (%20) intrauterin exitus, in 1 pregnancy (%5.0) stillbirth, 7 pregnancies (%35.0) SGA, 3 pregnancies (%15) pre-eclampsia, 5 pregnancies (%25) premature membrane ruptur, in 4 pregnancies (%20) teratogenic drug usage were detected. Both groups there was one patient with deep vein thrombosis.

When groups are investigated about BD flare, in 22 pregnancies (%31.9) there were BD flares. Between non-flare group and flare group, pregnancy age and disease duration between diagnosis and pregnancy there were no statistically significance ($p=0.20$ and $p=0.77$). Most common finding was genital ulcer in 14 pregnancies (%20.3). Oral aphthous ulser followed GU, in 10 pregnancies (%14.5). In comparison of colchicine used pregnancies and non-used pregnancies weight of birth was not statistically significant between groups. Colchicine used 14 pregnancies median birth weight was 3450.0 (IQR 3125.0-3612.5) grams and non-used 44

pregnancies median birth weight was 3340.0 (IQR 2955.0-3600.0) grams ($p=0.54$). Two groups also compared about preterm delivery results. In 16 pregnancies which colchicine was used median birth week was 38.0 (IQR 38.0-39.0), and in 48 pregnancies which colchicine non-used median birth week was 39.9 (IQR 37.2-40.0). Statistically not significant ($p=0.33$).

Sixty women and their 225 pregnancies before BD also investigated. 18 of the pregnancies there was OA (%8.0) and 8 of them (%3.6) flare was seen during pregnancies. Also 8 of the pregnancies (%3.6) with artralgia and 7 of the pregnancies (%3.1) skin manifestations, 4 of pregnancies (%1.8) genital lesions diagnosed. Three women was diagnosed as BD in post-partum period.

In conclusion, BD is a disease characterized by exacerbations and remissions in symptoms. Although the data on the exacerbation of symptoms during pregnancy are limited, our results are remarkable. Prospective studies with higher number of patients and pregnancies are needed.

Keywords: Behçet's Disease, Pregnancy, Pregnancy outcome, Colchicine

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı etiyolojisi hala tam olarak bilinmeyen kronik, tekrarlayıcı, sistemik bir vaskülitir. Hipokrat tarafından “Endemik Hastalıklarının Üçüncü kitabında ağızda birçok ağrılı aft, kasıklarda şişlik, birçok hastada görme kaybına neden olan gözün ağrılı, kronik ve sulu inflamasyonu olarak tanımlanmıştır(1). 1937 yılında Türk Doktor Hulusi Behçet tarafından yılda birkaç kere tekrarlayan bir virüsün yol açmış olduğu oral aftöz ülser, genital ülser ve üveiti içeren üçlü semptom kompleksi içeren tek bir hastalık olarak tanımlanmıştır (2). Zaman içinde BH’de bu üçlü bulgu yanında cilt, eklem, nörolojik, vasküler, gastrointestinal, pulmoner ve kardiyak vb. tutulumun da görülebildiği multi-sistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Otoimmün ve immunolojik anormalliklerin BH’ye neden olduğu düşünülmekte olup HLA-B51 hastalıkla en çok ilişkili bulunan aleldir (3). Hastalık tipik olarak 20-40 yaşları arasındaki genç yetişkinleri etkilemekte nadir olarak çocukluk çağında da görülmektedir. Prevalansı kadın ve erkekte eşit olmakla birlikte erkeklerde kadınlara göre daha ciddi seyirlidir.

Gebelik ve Behçet Hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı ve sunulan veriler birbiri ile çelişkilidir. Bazı çalışmalarda gebelik sürecinde hastalığın remisyonda izlendiği raporlanmakla birlikte aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (4). Bu çalışmada, amacımız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı Multidisipliner Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Polikliniği’ne başvuran, ISG tanı kriterlerini karşılayan kadın hastalarda geçmiş gebeliklerine ve hastalık seyrine yönelik hastane veri sistemi ve hasta kaynaklı bilgilerin toplanması ve analiz edilmesidir. Hastalık prevalansının dünyada en sık Türkiye’de saptanması (20-421/100000) nedeniyle daha fazla hasta popülasyonundan elde edilecek bilgilerin literatüre önemli katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bu amaçla ilgili literatürde daha önce araştırılmış veriler kullanılarak bir soru formu oluşturulmuştur. Bu form ile hastane veri sistemi ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmak kaydı ile gerekli bilgiler toplanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Behçet Hastalığı

4.1.1. Tanım

Behçet Hastalığı etyolojisi henüz bilinmeyen, tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler, cilt lezyonları, oküler lezyonlar ve vasküler, gastrointestinal, nörolojik, kardiyolojik, pulmoner manifestasyonlarla giden sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (5, 6).

4.1.2. Tarihçe

Behçet hastalığının ilk tanımı Hipokrat'ın 5 yüzyılda yazdığı “Endemik Hastalıkların Üçüncü Kitabı” isimli eserine dayanmaktadır. Bu eserde “Başka türlü ateşler de vardır. Bu çerçevede tanımlanabilir ki ağızda birçok ağrılı aft, kasıklarda içeride ve dışarıda şişlik, gözde sulu, ağrılı, kronik karakterde inflamasyon, göz kapaklarından birçok hastada görme kaybına neden olan mantar benzeri akıntı. Bir çoğunda yaz aylarında karbonkül benzeri ataklar, ektima ve raşlar” şeklinde tanımlanmıştır(1).

Hipokratın bu tespitinden sonra görülen en erken kayıt milattan sonra 200'lü yıllarda Çinli hekim Zhong-Jing Zang'a aittir. Bu tarihten sonra 1700 yıl kadar sonra 1871 tarihine kadar hastalığa dair literatürde herhangi bir kayıt bulunmamaktadır. 1908 yılında Bluthe tarafından orogenital ülserasyon ve iritis tanımlanmış olup bu bulgular 1923 yılında Planner ve Remenovsky tarafından 1924 yılında Shigeta tarafından tanımlanmıştır. Bu bulgular genellikle tüberküloz ya da sifilize ikincil olarak değerlendirilmiş olup 1937 yılında ilk defa bir Türk Hekim Hulusi Behçet tarafından başka bir hastalığa sekonder olarak literatüre sunulmuştur (6, 7).

1937 yılında Dermatolog Doktor H. Behçet tarafından Dermatologische Wochenschrift dergisinde viral bir etkene bağlı olduğu düşünülen oral aft, genital ülserasyon, üveit şeklinde üç majör bulgu saptanmış olan üç vakalık hasta serisi raporlanmıştır(2). İkinci Dünya Savaşı öncesi dönemde kendisi tarafından bu hastalık “üçlü semptom kompleksi” ismi ile tanımlanmıştır. 1947 yılında Cenevre Uluslararası Dermatoloji kongresinde literatürde Behçet Hastalığı olarak kabul edilmiştir (7).

4.1.3. Epidemiyoloji

BH prevalansı bölgesel olarak anlamlı değişiklikler göstermektedir. Sıklıkla 30° ve 45° enlemler arasında eski “İpek Yolu” rotası üstünde görölmektedir. Dünyada en yüksek prevalans Türkiye’de 20-421/100000 olarak görölmektedir (8). İran, İsrail, Çin’in kuzey bölgesi ve Kore hastalığın prevalansının yüksek olduğu diğer ölkelerdir. Birleşmiş Krallık, İspanya, İsveç, Portekiz ve Amerika Birleşik Devletleri prevalansın düşük olduğu (0.3-6.4/100000) ölkelerdir (9).

4.1.4. Etyoloji

4.1.4.1. Genetik teori

1973 yılında Ohno ve arkadaşları ilk defa BH ve HLA sisteminin yakın ilişkisini raporlamıştır(3). Bu tarihten sonra hastalığın HLA-B51 ile ilişkisini farklı ırklarda araştıran ve raporlayan birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda Behçet hastalarının %40-80’inde HLA-B51 görölmekteyken kontrol grubunda bu oran %10-30 arasında izlenmiştir(10).

HLA-B51 aleli MHC lokusunda 6. kromozomun p kolunda bulunmakta olup “eski ipek yolu” üzerinde yaşayan popülasyonda BH açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Beyaz ırk ile karşılaştırıldığında Türk ve Japon hastalarda BH ve HLA-B51 arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (11).

Sahra Altı Afrika bölgesi ve Rusya dışında HLA-B51 aleli dünya genelinde yaygın görölmektedir (10). Bu da alelin hastalık etyolojisinde tek başına rol oynamadığını çevresel faktörlerin de varlığının önemli olduğunu göstermekle beraber alellerin subtipleri üstünde yapılan araştırmalara göre hastalığın orjini hakkında önemli ipuçları edinilmektedir. HLA-B51’in seksen dokuzdan fazla subgrubu tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda en sık HLA-B5101 subgrubuna rastlanmış (%62-98), HLA-B5103 subgrubu nörobeçet ile ilişkili bulunmuştur (11).

MHC sınıf I ilişkili gen (MICA), TNF genlerinde bozukluklar da hastalıkta görülebilir. Bu genlerin hastalık üzerine etkisinin HLA-51 geninde görülen bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) nedeniyle olduğu düşünülmektedir (6).

MHC gen bölgesi dışında lokalize bazı genlerin de BH üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Meta-analizlerde IL-10’un varyantları, IL-23 reseptör (IL23R), IL-12 reseptör beta (IL12RB2) genlerinin BH ile kuvvetle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. IL-23 ve TH-17 hücrelerini stimüle eden proenflamatuvar bir sitokindir (6, 12). Behçet hastalarında

eritema nodosum benzeri cilt lezyonlarında IL 23 p19 mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (12).

Faktör V geni ve Behçet hastalarında görülen tromboz ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde özellikle Türkiye’de yapılan çalışmalarda FV leiden mutasyonu ile BH arasında korelasyon gözlenmiştir. Türkiye dışı popülasyonda korelasyon saptanmamıştır (13).

4.1.4.2. Enfeksiyon etkenleri kaynaklı teori

Hastalığın endemik görüldüğü bölgelerden prevalansın daha düşük olduğu bölgeye göç olması ile hastalık gelişim riskinde azalma olması BH’yi tetikleyen çevresel etkenlerin varlığını düşündürmektedir. Hastalığı tetiklediği düşünülen birçok organizma ile çalışmalar yapılmış ancak spesifik bir etken bulunamamıştır. Özellikle çalışılan mikroorganizmalar arasında Herpes simpleks virüs tip 1 (HSV1) ve *Streptococcus Sanguis* bulunmaktadır(6).

Cilt ve periferik mononükleer hücrelerinin streptokokal antijenlere karşı hipersensitivite gösterdiği gösterilmiştir. Mikobakteriyel 65 kilodalton ısı şok protein (Hsp)’nin insan 60 kilodalton hsp ile benzer homolojide olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında *Streptococcus sanguis* bakteri türünün çapraz reaksiyon vererek T hücrelerde upregülasyona neden olduğu gösterilmişken bu reaksiyon kontrol grubunda gözlenmemiştir(6, 7, 14). Ayrıca streptokokal hücre duvarı M proteininin ve tropomiyozinin aynı immünolojik epitopu paylaştığı gösterilmiştir. Bu benzerliğin BH’de tropomiyozine karşı immunreaksiyonu başlattığı düşünülmektedir(14).

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HSV tip 1 Behçet hastalarının salyalarında, intestinal ülserlerinde ve genital ülserlerinde saptanmıştır(6, 15). Ayrıca BH-benzeri fare modellerinin geliştirilmesinde fare kulaklarına HSV inokülasyonunun uygulanmasında ve famsiklovirin lezyonların iyileşmesinde ve remisyonun devamının sağlanmasında kullanılmaktadır(6, 16).

Ayrıca yapılan çalışmalarda kronik *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonunun BH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada BH’da *C. pneumoniae* IgA seropozitifliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14).

4.1.4.3. İmmunolojik faktörler

BH’da otoimmün reaksiyonların primer olarak damarları hedef aldığı vaskülit kliniğine yol açtığı düşünülmektedir. BH ve birçok vaskülitte anti-endotelial hücre antikorları (AECA)

tanımlanmıştır. AECA'ların endotelial hücrelere bağlanarak aktive olduğu ve sitokin salınımını arttırdığı düşünülmektedir. BH'de α -enolaz, Ig M tipi AECA'ların hedefi olarak tanımlanmıştır. AECA'ların aynı zamanda kompleman bağımlı ya da antikor bağımlı selüler toksisiteyi arttırdığı düşünülmektedir(17).

Yapılan çalışmalarda otoantijenlere moleküler benzerliğin hastalıkta anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlardan bazıları HSP, S antijeni, interfotoreseptör retinoid bağlayıcı protein (IRBP), α -tropomiyozin ve $\alpha\beta$ -kristalin'dir(14).

Retina spesifik otoantijenler olan S antijeni ve IRBP'nin farklı fare modellerinde deneysel otoimmün üveit gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı kontrol gruplarına göre Behçet hastalarında S antijen spesifik T hücrelerinden IL-6 üretiminin arttığı, IRBP spesifik T hücrelerinden IL-6, IFN- γ ve IL-17 üretiminin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir(14).

CD4⁺ hücrelerinin Th1, Treg hücrelerinin modülasyonunda rol aldığı, IL-21 ürettiği, Th17'ye diferansiye olabildiği bilinmektedir. Th1 hücrelerinin ve ilişkili sitokinlerin BH aktivasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Başlıca IL-2, IL-12, IL-18 ve IFN- γ salgılamaktadırlar. Bu sitokinlerle yapılan birçok çalışma hastalığın patogenezinde rol oynadıklarını göstermektedir. Aktive BH'de Th-1 ve transkripsiyon faktör T-bet düzeylerinin inaktive BH'ye göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır(14).

2006 yılında yapılan birbirinden bağımsız üç çalışmada TGF- β , IL-6, IL-21 ve IL-23ün naive T hücrelerde IL-17 üretimini indüklediği ve bu hücrelerin Th17 olarak diferansiye olduğu bildirilmiştir. IL-17 nötrofil ilişkili inflamatuvar yanıtı uyaran proinflamatuvar bir sitokindir. Th 17 hücrelerinin IL-17'nin yanı sıra, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23 ürettiği bilinmektedir(14, 18).

Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında IL-21 üreten CD4⁺ hücrelerin sayısının periferik kanda dramatik olarak arttığı, Th17 ve transkripsiyon faktörü olan ROR γ t düzeyinde artış, Treg düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir. Hastalığın aktivasyon döneminde remisyon dönemine göre Th17 düzeyleri yüksek saptanmaktadır.

NK hücreleri doğal immünitinin ana bileşenlerindendir. Enfekte hücreler ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki dışında bazı sitokinleri salgılayarak dendritik hücrelerin ve T hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemede de rol oynarlar. Yüzeylerinde CD56 bulundurlar ve iki alt tipe ayrılırlar: "CD56^{bright} CD16⁻ ve CD56^{dim} CD16⁺ NK hücreleri.". CD56^{dim} CD16⁺ hücreleri %90 periferik kanda bulunur ve tümör ve virüs ile enfekte hücrelere karşı yüksek sitotoksikite gösterirken sitokin salınım becerileri düşüktür. CD56^{bright} CD16⁻ hücreleri daha az sitotoksik olmakla birlikte sitokin salınım becerileri yüksektir. Bu hücreler fazla miktarda IFN-

γ , granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve kemokin salgılayabilir(14). BH’de periferik kanda NK hücre sayısında hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak azalma gösterilmiştir. Bu azalma iki alt tipte de olmakla beraber CD56^{dim}CD16⁺ NK hücrelerinde daha fazla gözlenmektedir(19). Ayrıca salgıladıkları sitokinlere göre NK1, NK2, NK17, NKreg ve NK 22 hücreleri olarak da adlandırılabilirler. Sağlıklı bireylere göre BH cilt tutulumundaki sitokin profiline benzer şekilde BH hastalarında NK2, NK17 ve IL-10 salgılayan hücrelerin oranında azalma raporlanmıştır (14, 20).

Nötrofiller doğal immünitenin diğer bir önemli elemanıdır. Behçet Hastalarında nötrofillerin intrinsik aktivasyonundaki artışın HLA-B51 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalarının yaklaşık %25’inde tromboz görülmektedir. Endotelial disfonksiyon ve nötrofil vasküler inflamasyonu trombozda anahtar rol üstlenmektedir. Bir çalışmada tromboz formasyonunda nötrofil aktivasyonunun neden olduğu fibrinojen oksidasyonunun rol oynadığı vurgulanmıştır(21).

$\gamma\delta$ T hücreleri otoimmün yanıtta önemli rol oynamaktadır. Son çalışmalarda deneysel otoimmün hastalık modellerinin inflamatuvar lezyonlarında $\gamma\delta$ T hücreleri’nin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu hücreler IL-17⁺ üveitogenik $\alpha\beta$ -T hücrelerini aktive ederek otoimmün üveit gelişimini hızlandırmaktadır (22).

4.1.5. Klinik Bulgular

4.1.5.1. Mukokütanöz lezyonlar

Mukokütanöz lezyonlar BH’nin karakteristik özelliğidir. Hastaların %98’inde oral aftlar (23) gözlenir nadiren oral aft saptanmadan tanı konur.

Ağrılı OA’lar dil üzerinde, farinksde, bukkal ya da labiyal mukozal membranlarda görülebilir. Tipik olarak lezyonun eritemli, keskin, yuvarlak ve kenarları eleve bir sınırı vardır. Boyutu genellikle 1-3cm arasındadır ancak daha büyük lezyonlar görülebilmektedir.

Uluslararası çalışma grubu tanı kriterlerinde yer alan diğer bir bulgu da genital ülserlerdir (GÜ). %60-65 oranında görülebilmektedir. Morfoloji olarak OA’ya benzer ancak daha derin ve geniş tabanlıdır. Kadınlarda labiyum, vulva, vajina üzerinde ve erkeklerde skrotum üzerinde yer alır. Ağrılı veya tamamen ağrısız olabilir. İyileşmesi uzun zaman alır ve genelde yara izi bırakarak iyileşir. Lezyonlar erkeklerde daha ciddi seyreder. Bu duruma testosteronun nötrofil aktivasyonuna yol açarak neden olduğu düşünülmektedir(24). Diğer cilt lezyonları eritema nodosum, psödo folikülit, akneiform nodüller veya papülöpüstüler lezyonlardır(25).

4.1.5.2. Göz bulguları

Hastaların %30-70'inde göz tutulumu görülebilir. İmmüsupresan tedavilerin geliştirilmesine rağmen hastaların %25'inde körlük gelişebilir(6). Tipik oküler tutulum kronik relapslarlar giden bilateral non-granüloamatöz üveittir. Anterior, posterior segmenti ya da ikisini birden tutarak panüveite neden olabilir. Hastalıkta gözün diğer tutulumları katarakt, glokom, retinit, vitritin eşlik ettiği posterior segment tutulumu ve retina dekolmanıdır(26).

4.1.5.3. Vasküler bulgular

BH bütün damar boyutları ve tiplerini tutabilir. Venöz trombozlar %40 oranında görülmekteyken, arteriyel trombozlar %3-5 oranında görülmektedir. Arteriyel tromboz insidansı hastaların asemptomatik olması nedeniyle büyük ihtimalle daha düşük hesaplanmaktadır. Otopsi serilerinde arteriyel lezyon oranı %33 olarak hesaplanmıştır(27).

4.1.5.4. Artiküler bulgular

Vakaların %45'inde artralji veya artrit görülebilmektedir. Artiküler bulgular diğer bulgulardan çok daha önce ortaya çıkabilir. En sık tutulanlar diz, ayak bileğidir. Küçük eklemler de tutulabilir(26).

4.1.5.5. Gastrointestinal bulgular

İki hastalık grubunun intestinal ve ekstraintestinal tutulumunun benzerliği nedeniyle BH'lığının gastrointestinal sistem (28) tutulumunu inflamatuvar bağırsak hastalıklarından (İBH) ayırmak oldukça güçtür. Yapılan bir çalışmada İBH'lı hastaların %10'unda paterji testinin pozitif olduğu gösterilmiştir(24). Türk, İranlı ve Japon hastalar üzerinde yapılan genetik çalışmalarda Crohn hastalığı (CH) lokusu BH'da yüksek oranda tanımlanmıştır(6). GİS tutulumu en yüksek prevalansla Birleşik Krallık'ta görülmekte iken Türkiye'de yapılan bir çalışmada %3 olarak saptanmıştır(29, 30). Genellikle oral ülserlerin saptanmasından yaklaşık 4-5 yıl sonra görülmektedir (20). Gastrointestinal tutulum bulantı, abdominal ağrı, diyare (bazen kanlı olabilir), perforasyon şeklinde görülebilir. En sık ileoçekal bölge etkilenir ancak transvers kolon, çıkan kolon, özefagus da etkilenebilmektedir. En az etkilenen organ midedir. Karaciğerde endotelyal disfonksiyona sekonder venöz trombozlar ve buna bağlı olarak Budd-Chiarri sendomu (BCS) görülebilir. Benzer mekanizmalarla süperior-inferior mezenterik arter iskemisine neden olabilir (20).

Tablo 1: Crohn Hastalığı ve Behçet hastalığı farkları

	Crohn Hastalığı	Behçet Hastalığı
Ekstra-intestinal bulgular	İritis ve episklerin çok daha spesifik	Oral ve genital ülserler sık, papülopüstüler lezyonlar, nörolojik ve arteriyel bulgular daha nadir
Perianal hastalık	Sık	Nadir
Striktür, fistül ve abseler	Hastalığın karakteristik özelliği	Nadir
Serolojik markerlar	Anti-saccharomyces cerevisia antikorları	Anti- α -enolaz antikorları
Endoskopik bulgular	Kaldırım taşı görünümü, İrregüler longitudinal ülserler, aftöz lezyonlar	Yuvarlak ya da oval şekilli, birbirinden ayrık >1cm, fokal dağılan <5 ülser, aftöz lezyon yok
Histolojik patognomonik lezyonlar	Kesintisiz epiteloid granülomlar	Aortit'in eşlik ettiği ya da etmediği Non-spesifik nötrofilik ya da lenfositik flebitler

4.1.5.6. Nörolojik bulgular

BH nörolojik tutulumu %3 ile %30 oranında değişmektedir. Santral sinir sistemi (SSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu olarak kategorize edilmektedir. SSS tutulumu parenkimal ve nonparenkimal tutulum olarak ayrılmaktadır. Parenkimal tutulum beyin kökü, hemisferik, spinal ve meningoensefalitik sendromlarla karakterizedir. Baş ağrısı, nöbetler, konfüzyon ve psikiyatrik bulgular, serebellar ataksi, kraniyal sinir paralizileri parenkimal tutulumun sık görülen bulgularıdır. BH'de baş ağrısı genel olarak migren ve gerilim tipi baş ağrısı şeklindedir. Nonparenkimal tutulum daha çok serebral venöz tromboembolizm ve arteriyel tutulum (stenoz, anevriza, diseksiyon) şeklinde görülmektedir (31).

4.1.5.7. Kulak burun ve boğaz bulguları

Literatürde orofarinks, hipofarinks ve epiglot seviyesinde stenozun görüldüğü vakalar bildirilmiştir(32). Denge bozuklukları ya da işitme kaybı görülebilir. Literatürde işitme kaybı %12-80 arasında raporlanmıştır. Türkiye'de Soylu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 72 hastanın 20'sinde farklı seviyelerde işitme kaybı saptanmıştır(33).

4.1.6. Tanı

BH için patognomonik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Aktif hastalıkta C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (34) düzeyleri artışı görülebilir. Tanı sistemik bulgulara dayanmaktadır(35).

HLA tiplmesi bazı popölasyonlarda yardımcı olabilir. Ayrıca bu hastalarda Paterji testi de yardımcı tekniklerdendir. Testin mekanizması Behçet Hastalarında kütanöz hipersensitiviteye dayanmaktadır. İğne yardımı ile intradermal salin enjeksiyonunun 24-48. saat sonuçları değerlendirilir. Oluşan papül ya da püstül 3-7 gün arasında kaybolur. Testin pozitifliği ölkeler arasında değışmekte olup yaklaşık olarak %24-79 arasındadır(25).

Hastalığın tanımlanmasından bu yana araştırmalar eşliğinde birçok kriter hazırlanmıştır. İlk tanı ve sınıflama kriteri Curth tarafından 1946'da yapılmıştır. Hazırlanan diğer tanı kriterleri başlıca: "1969 Hewitt ve arkadaşları, 1971'de kriterlerin revizyonu yapılmıştır. 1969 Mason ve Barnes, 1972 Japon kriterleri, Hubault ve Hamza 1974, O'Duffy 1974, Chen 1980, Dilsen ve arkadaşları 1986, Revize Japon kriterleri 1988, Uluslararası çalışma grubu kriterleri 1990, İran 1993, revize Dilsen 2000, Kore 2003, Behçet Hastalığı Uluslararası çalışma grubu kriterleri (ICBD), revize ICBD 2014" şeklindedir(35).

1990 yılında yayınlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) Sınıflama Kriterleri 5 bulgudan oluşmaktadır. Bunlardan olmazsa olmaz majör kriter bir yılda en az üç kere tekrar eden oral ülserlerdir. Diğer dört kriter: "genital ülser, göz lezyonları (anterior üveit, posterior üveit, retinal vaskülit), cilt lezyonları (eritema nodosum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar) ve pozitif paterji testidir." Majör kritere diğer dört kriterden ikisinin eşlik etmesi BH tanısı için yeterli kabul edilmektedir. ISG kriterlerinin sensitivitesi %92, spesifitesi %97 olarak değerlendirilmiştir(35).

Tablo 2: Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri- 1990

Rekürren oral ülserasyon	Yılda en az 3 kez, hekim veya hasta tarafından gözlenen minör aft, majör aft veya herpetiform ülserler
Oral ülserlere ek olarak aşağıdaki kriterlerden 2 tanesi	
Rekürren genital ülserasyon	Hekim veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon ya da skar
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit ve yarık lamba incelemesinde vitreusta hücreler görülmesi ya oftalmolog tarafından renital vaskülit varlığının değerlendirilmesi
Cilt lezyonları	Hasta ya da hekim tarafından eritema nodozum gözlenmesi, hekim tarafından adolesan dönemi sonrası çağda olan kortikosteroid kullanmayan hastalarda psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform nodüllerin gözlenmesi
Pozitif Paterji testi	24-48 saat arasında değerlendirme

ISG kriterleri yüksek ölçüde spesifik olmasına rağmen oral aftın majör kriter olması ve hastaların %1-10'unda hiç oral aftın görülmemesi nedeniyle hastaların tanı alamaması ya da tedavinin gecikmesi gibi durumlar gözlenebilmektedir(35).

1993 yılında İran, ISG kriterlerinde oral aft bulunması şartının zorunlu olmasını çıkararak tanı kriterlerini revize etmiştir. Yeni tanı kriterlerinde oral afta iki puan ve diğer bulgulara bir puan verilmiş ve toplam 3 puan alan hastaların BH olarak değerlendirilmesi uygun görülmüştür. Ayrıca BH tanısı koymada yeterli bulguları olmayan hastalar için alt gruplar oluşturulması yöntemini içeren klasifikasyon regresyon ağacı yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde kullanılan beş alt grup: “oral aft+ genital ülser, oral aft + cilt lezyonları+ pozitif paterji testi, oral aft+ göz bulguları, genital ülserler+göz bulguları ve pozitif paterji testi+ göz bulguları” şeklindedir(35).

2004 yılında 11. Uluslararası Behçet Hastalığı Konferansı Antalya’da düzenlenmiş ve bu konferansta başta Türkiye’nin katılımı ile 27 ülke tarafından tanı kriterlerinin revize edilmesine karar verilmiştir. Ocak 2005 ve haziran 2006 tarihleri arasında herhangi bir tanı kriterine uyan ya da hekim kararı ile tanı alan 2556 Behçet Hastası 1163 kontrol grubu seçilmiş ve 6 tanı kriterinden genital ülser, göz bulgusu varlığında 2 puan, oral aft, cilt lezyonları varlığı, paterji testi pozitifliği, vasküler bulguların varlığında 1 puan verilerek toplam 3 puan alınmasının BH

tanısı için yeterli olduğuna karar verilmiştir. 2010 yılında ICBD tanı kriterleri tekrar revize edilerek 14. Uluslararası Behçet Hastalığı Konferansında bildirilmiş. 2014 yılında bu kriterler Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology dergisinde yayınlanmıştır. Son kriterlerde klasik kriterlere nörolojik bulguların varlığına 1 puan verilmiş ve oral aftların varlığı 2 puana yükseltilmiş, Paterji testinin pozitifliği opsiyonel bırakılmış varlığında 1 puan eklenmesi önerilmiş 4 puan ve üzerinin BH için yeterli olduğu belirtilmiştir. ICBD tanı kriterlerinin sensitivitesi son haliyle %94.8, spesifitesi %90.5 olarak değerlendirilmiştir(35).

Tablo 3: Behçet Hastalığı Uluslararası Konferans Tanı Kriterleri (ICBD-2014)

Bulgular	Puan
Oral Aftlar	2
Genital Ülserler	2
Oküler Lezyonlar	2
Cilt Lezyonları	1
Vasküler Bulgular	1
Nörolojik Bulgular	1
Pozitif Paterji Testi*	1
*1- Paterji testi opsiyoneldir. Tetkik edildiğinde pozitif saptandığında ekstra puan verilebilir	
2- Bir hasta 4 puan ve üzerinde skor alırsa BH olarak tanımlanır	

4.1.7. Klinik Aktivite İndeksi

İlk defa 1984 yılında Türk Behçet Hastalığı aktivite indeksi geliştirilmiştir(36). 1994 yılında birçok indeksin bir araya getirilmesi ile Behçet's Disease Current Activity Index (BDCAF) oluşturulmuştur. BDCAF'ın yeterliliğini değerlendiren çalışmalarda formun mukokütanöz bulgular, göz tutulumu ve nörolojik tutulumu değerlendirmede iyiyken, gastrointerstinal tutulumun değerlendirilmesine yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır(37). Hastalıkta en sık görülen on bulgunun 4 hafta içindeki değişimi incelenerek 0-12 arası bir puan elde edilir. Benzer şekilde son 4 hafta içindeki bulguları değerlendiren ve tamamen hasta tarafından doldurulan Behçet sendromu aktivite skalası (BSAS) formu bulunmaktadır. Bu formda toplam puan 0-100 arasında değişmektedir (38).

Cheon ve arkadaşları tarafından intestinal BH'yi değerlendirmek amacıyla 2011 yılında Disease activity index for intestinal BD (DAIBD) indeksi geliştirilmiştir. Bu indekste genel

durum, ateş, karın ağrısı, abdominal kitle, abdominal hassasiyet, intestinal komplikasyonlar, haftalık sıvı dışkılama sayısı değerlendirilir. 20 ve üzeri puan relaps, 75 puan ve üzeri ciddi intestinal BH olarak değerlendirilmektedir(29, 39).

4.1.8. Tedavi

Tedavinin amacı inflamatuvar alevlenmeleri baskılayarak rekürensi sağlamak ve geri dönüştürülemeyen organ hasarını önlemektir. Oküler, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal tutulumların kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tedavinin cinsiyet, yaş, ve hastalık tutulumuna göre kişiselleştirilmesi gerekmektedir.

4.1.8.1. Mukozal bulguların tedavisi

İzole oral aftların tedavisinde ilk olarak triamsinolon gibi topikal kortikosteroidler önerilir(6). Topikal tedaviler ağrının azalması ve ülserlerin iyileşme durumuna göre günde üç dört kere uygulanabilir. Büyük lezyonlarda kortikosteroidler intralezyonal uygulanabilir. Sükralfat, topikal steroidlerin alternatifi olarak günde üç ya da dört kere oral uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda iyileşme zamanı ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir(40). Pimecrolimus'un da genital aftöz ülserlerin iyileşme zamanını azalttığı gösterilmiştir(41).

Oral ve genital ülserleri önlemek amacıyla bölünmüş dozlarla 1-2mg/gün kolşisin kullanılabilir. GİS yan etkileri 1.5mg/gün üzerinde alındığında daha belirgindir. Kronik böbrek hastalarında doz ayarlanması gerekmektedir. Kolşisinin genital lezyonlar üzerine etkisi oral aftlara göre daha fazladır. Ayrıca eritema nodosum ve psödofofolikülit üzerine etkilidir(42, 43).

Apremilast -fosfodiesteraz 4 inhibitörü-, oral aftların önlenmesinde kullanılan bir diğer ilaçtır. Hastaların steroide bağımlılığını azaltmada kolşisine alternatif olarak kullanılabilir. Apremilast günlük 10 mg başlanacak altı günde bir doz artırılarak 30 mg günde iki kere kullanılabilir(44).

Azatiyopurin (AZA) oral ve genital ülserler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda etkin doz 2.5mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Genellikle 50 mg/gün başlanarak tolere edilebilme durumuna göre 4-6 haftalık monitörizasyon ile etkin doza çıkılır(6). Tedaviye başlamadan önce tiyopurin metiltransferaz gen mutasyonuna bakılmalıdır. İki yıl AZA kullanımı sonunda hastalarda oral ve genital ülserlerin sıklığının azaldığı gösterilmiştir(45, 46).

TNF- α inhibitörlerinin mukokütanöz etkileri refrakter ya da kritik hastalıkta infliksimab ya da adalimumab kullanan hastalarda değerlendirilmiştir. İki etken madde de mukokütanöz

lezyonlar üzerine etkili bulunmuştur(47). Etanersept ile yapılan başka bir çalışmada oral aftlar üzerinde etkileri gösterilmiş olup genital ülserler üzerine etkileri plasebo ile benzer bulunmuştur(43, 48).

Siklosporin, göz bulgularında kullanılmakla birlikte mukokütanöz bulgular üzerine de etkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. 96 hasta ile yapılan bir çalışmada 10mg/kg/gün bölünmüş dozlarda alınan siklosporinin oral aftlar, genital ülserler ve diğer cilt lezyonları üzerinde kolşisine göre daha etkili bulunmuştur(49).

İnterferon alfa 2a ve 2b, genellikle haftada üç kere üç, altı, dokuz milyon ünite verilmektedir. Hala BH’de kullanılacak optimum doz üzerine net bir veri bulunmamaktadır. $\Delta\gamma$ T hücrelerinin dolaşımdaki sayısını azaltır. İn-vitro olarak T hücre adezyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(6). Mukokütanöz hastalık üzerine etkisinin bulunmasının yanı sıra eritema nodosum benzeri lezyonlar, tromboflebit ve artiküler semptomlarda da azalma sağladığı raporlanmıştır(50).

Talidomid, TNF üretimini azaltarak nötrofil aktivasyonunu azaltmaktadır. Kolşisine refrakter olan mukokütanöz lezyonlar üzerine oldukça etkili olmasına rağmen teratojenik etkisi ve nöropati riski nedeniyle nadiren kullanılmaktadır(6).

Mikofenolat mofetil (MMF) mukokütanöz bulgular üzerine etkili bulunmamakla birlikte bazı otoriteler AZA’yı tolere edemeyen hastaların TNF- α inhibitörleri ile kombine olarak kullanabileceği görüşündedirler (51).

4.1.8.2. Kütanöz bulguların tedavisi

Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, BH’de en sık görülen kütanöz bulgulardır. Genellikle kolşisine ve düşük -orta doz glukokortikoidlere iyi yanıt verirler. Kütanöz bulguların tedavisinde ilk yaklaşım kolşisinle başlamak ve kolşisine refrakter lezyonlar varlığında maksimum 40mg/gün prednizona denk glukokortikoid eklemektir. Bazı olgularda 5-10mg/gün prednizonun idame kullanımı gerekebilir(43, 52).

4.1.8.3. Artiküler bulguların tedavisi

Artrit ve organ tutulumu olmayan hastalık varlığında 1-2mg/gün kolşisin bölünmüş dozlarda kullanılabilir. Ayrıca ağrı kontrolü sağlamada nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu kullanılabilir. Artrit kolşisin ile kontrol

edilemezse düşük doz glukokortikoidler (prednizon 10mg/gün) tedaviye eklenebilir ve minimal etkin (prednizon 5mg/gün) dozda idame verilebilir(43, 52).

Refrakter veya inatçı artrit varlığında AZA, TNF- α inhibitörleri, Metotreksat (MTX), kolşisin yerine kullanılabilir(6, 45).

4.1.8.4. Göz bulgularının tedavisi

Anterior üveit genellikle topikal kortikosteroidler ve skopolamin, siklopentolat gibi dilate edici damlalar ile tedavi edilir. Topikal steroid ile kontrol altına alınamayan anterior üveit hastalarında başka organ tutulumu olmaması halinde sistemik glukokortikoidler tercih edilebilir(43).

Posterior üveit, BH'de görmeyi tehdit eden ve yoğun immünsüpresif tedavi gerektiren bir durumdur. Başlangıç tedavisi olarak AZA ve glukokortikoid kombinasyonu tercih edilebilir. Görmeyi tehdit eden durumların varlığında TNF- α inhibitörleri ve AZA kombinasyonu kullanılabilir(52).

Hastalığın şiddetine göre genellikle bir ay süreyle prednizon 0.5-1mg/kg/gün başlanır ve aşamalı olarak azaltılır(26). Görmeyi tehdit eden durum halinde üç gün süre ile intravenöz metilprednizolon 1g/gün kullanılabilir. İntraoküler triamsinolonun panüveitte iki ile altı ay arası kullanımının fayda sağladığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Steroidler akut inflamasyonu azaltmaya yardım etse de monoterapide kullanımı önerilmemektedir (43). Kombinasyonda kullanılan immunsupresan ilaçlardan AZA'nın oküler tutulumu azalttığı ya da hastalık progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir(45).TNF- α inhibitörleri AZA'ya yanıtız hastalar için kullanılmakta olup yapılan çalışmalarda infliksimab ve adalimumab'ın etanersept'e kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir(53).

İlk sıra tedaviye yeterince yanıt olmaması veya kritik hastalık durumunda yüksek doz glukokortikoidler, monoklonal TNF- α inhibitörleri (genellikle infliksimab ya da adalimumab) ve oral hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs-DMARD) ile birlikte kombine edilir (genellikle AZA) (43).

İnfiliksimab 5mg/kg başlangıç dozunda 0,4,8,16,24. haftalarda ya da 0,2,6,8. haftalarda verilmektedir. Adalimumab için posterior ve panüveit için FDA onaylı dozu 80mg yükleme, bir hafta sonra 40mg uygulama ve bunu takiben iki haftada bir 40mg devam edilmesi şeklindedir. Bu rejimler İBH ve romatoid artrit hastalarında da aynı şekilde uygulanmaktadır. Bu iki TNF- α inhibitörlerinin yapılan çalışmalarında üveit ve diğer göz bulgularında azalma

raporlanmıştır(54, 55). Yapılan başka bir çalışmada iki ilacı alan hastalarda bulgulara iyileşme saptanmakla birlikte sonuçlar adalimumab lehine raporlanmıştır(56).

4.1.8.5. Gastrointestinal bulguların tedavisi

Hafif olgularda İBH ile benzer şekilde sulfasalazin (3-4g/gün), ve 5-ASA (2.25-3g/gün) ile tedaviye başlanabilir. Kortikosteroid tedavisi ciddi hastalıkta remisyonu sağlamada kullanılabilir. Hastalığın şiddetine göre 20-100mg gün prednizon ve eşdeğerleri şeklinde doz ayarlanır. Genel kullanım 0.5-1mg/kg/gün prednizon şeklinde başlanarak bir veya ikinci haftanın sonunda 5mg/gün doz azaltılarak kesilme şeklindedir(29).

AZA, steroid bağımlı hastalıkta, enterokütanöz fistül varlığında ve postoperatif remisyondan sağlanmasında kullanılmaktadır. 25-50mg/gün başlanarak her 2-4 haftada bir doz artırılarak klinik monitörizasyon ile 2.5mg/kg dozuna çıkılır(29).

TNF- α inhibitörleri genellikle glukokortikoid -AZA kombinasyonunun başarısız olduğu veya >7.5mg/gün prednizon kullanımı gereken hastalarda tercih edilmektedir. İnfliksımab ve adalimumab'ın intestinal semptomların gerilemesinde başarılı olduğu gösterilmiştir. Tedavi dozları refrakter oküler hastalıktaki gibidir. Endikasyon halinde cerrahiye başvurmak veya nutrisyonel destek sağlamak gerekebilir(29, 57).

4.1.8.6. Vasküler bulguların tedavisi

Arteriyel tutulum BH'de sık değildir ancak büyük ve orta çaplı arterlerin tutulumu halinde dilatasyon ve anevrizmalar görülebilir. Bu durumda yüksek doz steroid ile siklofosfamid kombinasyonu kullanılabilir. Küçük çalışmalarda TNF- α inhibitörlerinin tedavide faydalı olduğunu göstermiştir(43, 52, 58). BH'de endotelial inflamasyonun venöz tromboza neden olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle tedavide öncelik verilmesi gereken sistemik inflamasyonun kontrolüdür. Bu amaçla kortikosteroidler, AZA, siklofosfamid ya da siklosporin-A önerilmektedir(52). Yapılan retrospektif bir çalışmada adalimumab içeren tedavi rejimlerinin venöz tromboz rezolüsyonunda daha etkili olduğunu göstermiştir(59). Venöz trombozu önlemek amacıyla primer antikoagülasyonun yeri yoktur. Venöz trombozun görülmesi halinde standart antikoagülan tedaviler önerilmektedir (43).

4.1.8.7. Nörolojik bulguların tedavisi

Tedavi seçiminde anlamlı parankimal hastalığın varlığı, ciddiyeti, kortikosteroidlere yanıtın olmaması, öncesinde bulunan nörolojik rol almaktadır. İlk atak veya akut relapslarda iv metilprednizolon (IVMP) 1000mg/gün 5-7 gün süreyle başlanması, daha sonra 1mg/kg/gün doz oral prednizolon bir ay kullanımı dozun 10-15 günde bir 5-10 mg azaltılması önerilmektedir(31, 52). İlk parankimal nörobeçet atağında glukokortikoidler tek başına veya AZA ile birlikte kullanılabilir. Relaps-remisyon ile giden veya fokal parankimal lezyonlar, ensefalit, orta çaplı damar vaskülit potansiyel olarak hayatı tehdit eden bulgulardır. Posterior üveit ile benzer şekilde yüksek doz glukokortikoidler ile kombine immünsüpresif tedaviler uygulanmalıdır. AZA kullanılacaksa 50mg/gün başlanarak 2-3mg/kg/gün dozuna aşamalı olarak çıkılması önerilmektedir(31). Japonya’da yapılan bir çalışmada MTX kullanımı değerlendirilmiştir. MTX oral 12.5-25mg/hafta kullanımı progresif tutulumda önerilmektedir. MTX’in BOS’ta IL-6 düzeyini azaltarak progresyonu önlediğini düşünülmektedir(60). Oral (1-3mg/kg/gün) veya iv (500-1000mg/m²vücut alanı) siklofosfamid de nörolojik tutulumda kullanılmaktadır. Kümülatif dozun 20 gramı geçmemesine dikkat edilmelidir. MMF kullanımı ile ilgili vakalar olmakla birlikte henüz net bir görüş bulunmamaktadır. Yan etkilerinin diğer immünsüpresiflere göre daha az olması nedeniyle bazı vakalarda tercih edilebilir(31).

İnfliksımab, adalimumab ve etanersept nörolojik tutulumda tercih edilen TNF inhibitörleridir. İnfliksımab 5mg/kg dozunda 0,2ve 6 haftalarda uygulanarak daha sonra 8 haftada bir uygulanır. Etanersept 50mg/hafta subkütan enjeksiyon, Adalimumab 40mg 2 haftada bir uygulanır (31, 52, 61, 62).

4.1.9. Gebelik ve Behçet Hastalığı

Literatürde BH ve gebelik arasındaki ilişkiyi gösteren veriler sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda hastalığın gebelikle beraber çoğunlukla remisyona girdiği bildirilmiştir. Bunun tam tersi şekilde gebelik esnasında hastalıkta alevlenme oranı %8 ile %66 aralığında raporlanmıştır (5, 63-66). Gebelikte hastalık alevlenmesinde en sık oral aft ve genital ülser, cilt lezyonları gibi mukokütanöz bulgular görülmektedir. Ancak sinir sistemi tutulumu, hayatı tehdit eden trombozlar da görülebilmektedir. Bazı vakalarda mukokütanöz bulgular olmadan göz bulguları saptanabilmektedir. Gebelikte göz bulgularının artışında postpartum sürece göre 3 kat fazla görüldüğünü gösteren yayınlar mevcuttur(4). Fetal komplikasyonlarının değerlendirildiği bazı çalışmalarda BH hastalarında topluma göre ölü doğumlarda artış olduğu gösterilmişken(64), sezaryen doğum, hipertansiyon, tromboembolizm, preeklampsi, prematür doğum vb. bulgularda BH olmayan popülasyonlara göre anlamlı derecede yüksek olan ve

olmayan çalışmalar bulunmaktadır(64, 67). Bu durumun desidual vaskülit ile ilişkili olduğu düşünölmektedir(68). Gebelikte ilaç kullanımı konusunda da net bir göröş bulunmamaktadır. Kolřsisinin plasentadan geçmesine ve anti-mitojenik aktivitesinin bulunmasına rağmen yapılan çalışmalarda teratojenik etkisinin ve konjenital anomalilerle ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir(69). Ancak kolşsin kullanılan gebeliklerde bebek doğum ağırlığı kullanılmayan gebeliklere göre daha düşük bulunmuştur(65, 69). Kolřsin kullanan hastalarda gebelikte BH alevlenmelerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(5, 65, 70).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Yöntem

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Multidisipliner Behçet Hastalığı Polikliniğine 26 Mart 2020 ve 25 Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran 110 kadın ve bu kadınların 323 gebelik öyküsü alınmıştır. Dahil edilme kriterleri: “18 yaş üstünde olma, ISG tanı kriterlerine göre BH tanısı almış olmak, düzenlenmiş onam formunu kendi rızası ile imzalamış olmaktır.” Çalışmaya dahil edilen kadınlara: “Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Behçet Hastalarında Fertilité, Gebelik Süreci Ve Fetal Komplikasyon Değerlendirmesine Yönelik Değerlendirme Formu” uygulanmıştır. Bu formda hastaların demografik özellikleri ve gebelik öyküleri literatürde yapılmış birçok araştırmadan derlenerek hazırlanmış ve tek bir araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Formun uygulandığı kadınlardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır (Ek 1).

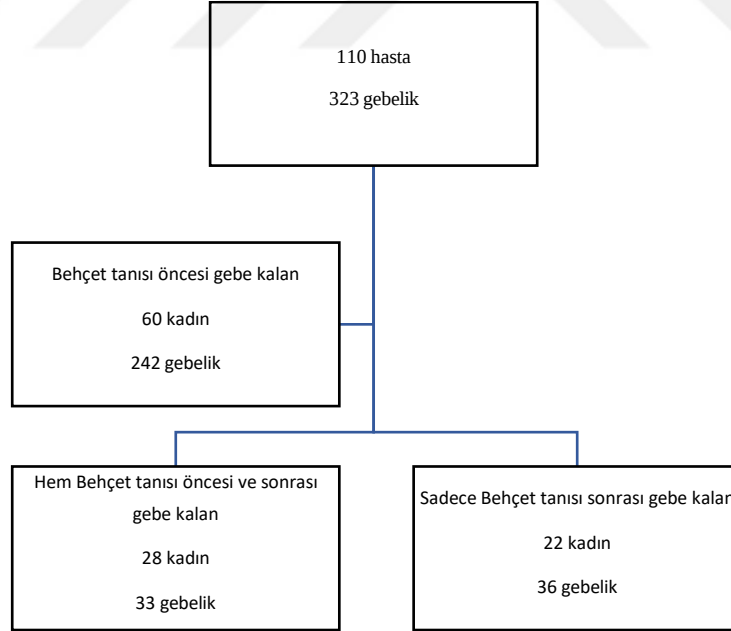
Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş ve kabul edilmiştir (26.03.2020, Karar No:İ3-179-20).

5.2. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tamamlayıcı analizlerde değişkenlerin normal dağılmaması nedeniyle, değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılarak verilmiştir. Bağımsız grupların analizinde Mann Whitney U testi ve ki-kare testi kullanılmıştır. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmada 26.03.2020 etik kurul onay tarihinden 25.12.2020 tarihine kadar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Multidisipliner Behçet Hastalığı Polikliniğine başvuran ICBD tanı kriterlerini karşılayan, 110 kadın ve 323 gebelik öyküsü değerlendirilmiştir. Bu kadınların 50'sinin BH tanısı sonrası gerçekleşen 81 gebeliği ele alınmıştır. Bu gebeliklerin 12'si aile planlaması nedeniyle terminasyon ile sonuçlanmıştır. Geriye kalan 69 gebelik üzerinde BH alevlenmesi olumsuz gebelik sonuçlarının incelenmesi yönünden istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışmada olumsuz gebelik sonuçları spontan abortus (20 haftadan önce gerçekleşmiş doğumlar), doğumda bebek ölümü, intrauterin bebek ölümü, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı (IUGR/SGA), gebelikte hipertansif hastalık, konjenital malformasyonlar olarak alınmıştır. Ülkemizde sezaryen (C/S) doğumu ailelerin tercih edebilmesi mutlak kontrendikasyon olmasa dahi C/S doğumların yapılması nedeniyle C/S ile doğum olumsuz gebelik sonucu olarak değerlendirilmemiş olup gruplar arasında gerçekleştirilme oranları ayrıca belirtilmiştir. Yine gebelikte görülen hiperemesis gravidarum (HES), gestasyonel diyabetes mellitus, bebekte makrozomi, enfeksiyonların varlığı ayrıca değerlendirilmiştir.



Şekil 1: Kadınların ve gebeliklerin dağılımı

Çalışmaya alınan kadınların %78.9'u İç Anadolu, %9.4 Doğu Anadolu, %6.4 Karadeniz, %2.8 Akdeniz, %1.8 Güneydoğu Anadolu, %0.9 Marmara bölgesinden hastanemize başvurmuştur. Hastaların %55'i ilköğretim, %28.4'ü lise %16.7'si üniversite mezunudur.

Hastaların tüm takipleri boyunca 50 (%100)'sinde oral aftlar, 47 (%94)'sinde genital ülserler, 18 (%36)'sında göz bulguları, 35 (%70)'inde cilt lezyonları, 23 (%46)'ünde eklem ağrısı bulgusu, 4 (%8)'ünde nörolojik tutulum, 6 (%12)'sında vasküler tutulum, 2 (% 4)'sinde gastrointestinal tutulum saptanmıştır. Paterji testi yapılan 35 hastanın 15 (%42.8)'inde test pozitif saptanmıştır. HLA-B51 pozitifliği değerlendirilen 11 hastanın 6 (%54.5)'sında pozitiflik saptanmıştır (Tablo 4). Ortanca tanı alma yaşı 23.0 (IQR19.0-28.0) yıl, gebeliğe kadar geçen ortalama süre 4.0 (IQR1.9-8.4) yıldır. Ortanca gebelik yaşı 28.1 (IQR 23.3-31.2) yıldır. Analize dahil edilen kadınların tanıdan önce toplam 28 gebeliği bulunmaktadır.

Tablo 4: Hastaların karakteristik özellikleri

Toplam anne sayısı	50
Toplam gebelik sayısı	69
Tanı anında yaş, medyan (IQR)	23 (IQR 19-28)
Gebeliğe kadar geçen hastalık süresi, medyan (IQR), yıl	4.0 (1.9-8.4)
Hamilelikte anne yaşı, medyan (IQR), yıl	28.1 (IQR 23.3-31.2)
Tanı öncesi gebelik sayısı	Toplam 28 gebelik medyan gebelik 1 (IQR 0-2)
Tanıda gözlenen BH bulguları	
Oral ülser	50 (%100)
Genital ülser	47 (94)
Göz bulguları	18 (%36)
Cilt bulguları	35 (%70)
Eklem ağrısı	23 (%46)
Paterji testi pozitifliği	15 (%42.8))*
Nörolojik bulgular	4 (%8)
Vasküler Bulgular	6 (%12)
Gastrointestinal bulgular	2 (%4)
HLA-B51 pozitifliği	6 (%54.5)**
Sigara kullanımı	9 (%18)
Olumsuz gebelik öyküsü olan anne sayısı	23 (%46)
*Paterji testi yapılan 35 kişi içinde bulgular değerlendirilmiştir.	
**HLA-B51 pozitifliği değerlendirilen 11 kişide değerlendirilmiştir.	

50 kadınında 23'ünün (%46.0) kadının BH tanısı sonrası olumsuz gebelik sonucu vardır.

BH tanısı sonrasında gerçekleşen 69 gebeliğin 56'sında gebelik öncesinde (%81.2) kolşisin, 1'inde interferon (%1.4), 10'unda (% 14.5) herhangi bir ilaç kullanılmamış, 1'inde (%1.4) yüksek doz iv steroid, 1'inde (%1.4) sülfasalazin kullanımı mevcuttur. 20'sinde (%29.0) komplikasyon gözlenmiştir. 49 gebelikte (%71.0) herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. İki grup arasında doğum yaşı ve hastalıktan gebeliğe kadar geçen süre açısından herhangi bir

istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p=0.59$ ve $p=0.47$). Komplikasyon gözlenen gebeliklerde olumsuz gebelik sonuçlarının dağılımı şu şekildedir: “3 gebelikte (%15.0) spontan abortus, 4 intrauterin ölüm (%20.0), ??? gebelikte preeklampsi gelişen bir annenin doğumu sonrası 1 bebek ölümü (%5.0), 7 bebekte SGA (%35.0), 3 gebelikte preeklampsi (%15.0), 5 gebelikte prematür membran ruptürü (PMR), (%25.0), 4 gebelikte teratojenik madde kullanımı nedeniyle medikal abortus (%25.0).” Olumsuz gebelik sonuçlarının dışında 1 gebelikte (%5.0) derin ven trombozu, 1 gebelikte (%5.0) alt üriner sistem enfeksiyonu gözlenmiştir. Komplikasyon gözlenmeyen gebeliklerin değerlendirilmesinde 1 gebelikte derin ven trombozu (%2.0), 9 gebelikte enfeksiyon (%18.4), 3 gebelikte (%6.1) GDM, 4 bebekte (%8.2) makrozomi, 15 gebelikte HES (%30.6) oranında izlenmiştir. Komplikasyon gözlenmeyen grupta 17 gebelikte (%34.7) sezaryen doğum gerçekleştirilmiştir. Komplikasyon gözlenen grupta 5 gebelikte (%25) sezaryen doğum gerçekleştirilmiştir. Doğum haftası hesaplanabilen toplam 64 gebelikte yapılan değerlendirmede (komplikasyon gözlenen grupta 5 gebelikte hesaplanamamıştır), medyan doğum haftası komplike olmayan grupta 39.0 (IQR 38.0-40.0) hafta iken komplike olan grupta 36.0 (IQR28.0-38.0) hafta olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında ortanca doğum haftası arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Tablo 5: BH tanısı sonrası gebeliklerde olumsuz gebelik sonuçlarının dağılımı

	Komplikasyon gözlenmeyen gebelikler (n=49, %71)	Komplikasyon gözlenen gebelikler (n= 20, %29)	P değeri
Gebelik yaşı, medyan (IQR)	27.0 (IQR 23.0-31.0)	29.0 (IQR 25.2-33.7)	0.59
Tanıdan gebeliğe kadar geçen süre, medyan (IQR)	5.6 (IQR 2.0-9.0)	4.6 (IQR 1.0-7.3)	0.47
Olumsuz gebelik sonuçları			
Spontan abortus	-	3 (%15.0)	
Intrauterin ölümler	-	4 (%20.0)	
Doğum sonrası exitus	-	1 (%5.0)	
IUGR-SGA	-	7 (%35.0)	
HELLP sendromu	-	-	
Preeklampsi	-	3 (%15.0)	
Prematür membran ruptürü	-	5 (%25.0)	
Teratojenik kullanımı nedeniyle terminasyon	-	4 (%20.0)	
Kolşisin	-	1 (%5.0)	
Salazoprin	-	1 (%5.0)	
Yüksek doz iv kortikosteroid	-	1 (%5.0)	
Aminoglikozid	-	1 (%5.0)	
AV tromboz	1 (%2.0)	1 (%5.0)	
Enfeksiyon	9 (%18.4)	1 (%5.0)	
Alt üriner sistem enfeksiyonu	6 (%12.2)	1	
Vajinal kandidiyaz	3 (%6.1)	-	
Genital herpes simplex	1 (%2.0)	-	
GDM	3 (%6.1)	-	
Makrozomi	4 (%8.2)	-	
HES	15 (%30.6)	5 (%25.0)	
İkiz gebelik	-	-	
Sezaryen doğum	17 (%34.7)	5 (%25.0)	
Neonatal sonuçlar			
Ortalama doğum haftası, medyan (IQR)	39.0 (IQR 38.0-40.0)	36.0 (IQR 28.0-38.0)	<0.001
Doğum ağırlığı, gram, medyan (IQR)	3450 (IQR3200-3640)	2500 (IQR1650-850)	<0.001
*Komplikasyon gözlenen 15 gebelikte, gözlenmeyen 59 gebelikte yapılan hesaplamalar			
**Komplikasyon gözlenen grupta 11 gebelikte, gözlenmeyen grupta 47 gebelikte yapılan hesaplama			

Doğum kilosu hesaplanabilen 58 gebelikte komplikasyon gözlenen grupta (komplikasyon gözlenmeyen 47 gebelik, gözlenen 11 gebelik üzerinden hesaplanmıştır), ortalanca doğum kilosu 2500gr (IQR 1650.0-2850.0), komplikasyon gözlenmeyen grupta bebeklerin ortalanca doğum kilosu 3450 gr (IQR 3200.0-3640.0) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında bebeklerin ortalanca doğum kiloları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$). Komplikasyon gözlenmeyen gebeliklerin 38'inde gebelik öncesi (%77.6) kolşisin kullanılırken sadece 12'sinde gebelik esnasında (%24.5) kolşisin kullanmaya devam etmiştir.

Komplikasyon gözlenmeyen bir gebelikte gebelik planlamasından 3 ay önce kullanılan interferon A tedavisi kesilmiştir. 10 gebelik (%20.4) öncesinde, kadınların ilaç kullanmak istememesi veya gebelik planı nedeniyle ilaç kullanımının hekim tarafından önerilmemesi nedeniyle herhangi bir ilaç kullanılmamıştır. Bu grupta gebelik esnasında 20 gebelikte (%40.8) folik asit, 3 gebelikte (%6.2) oral demir tedavisi, 2 gebelikte (%4.1) vitamin B12 kullanılan diğer tedavilerdir. 14 gebelikte (%28,6) herhangi bir ilaç kullanımı bulunmamaktadır.

Komplikasyon gözlenen gebeliklerde 18 (%90.0) gebelik öncesinde kolşisin kullanılırken sadece 7 gebelikte (%35.0) gebelik süresince kolşisin kullanımına devam edilmiştir.

Komplikasyon gözlenen gebeliklerde, gebelik öncesinde kolşisin dışında 2 (%10)'sinde azatiyopurin, 1 (%5)'inde sistemik glukokortikoid kullanılmıştır bu ilaçlar kontrasepsiyondan 2 ay sonra doktor önerisi ile kesilmiştir. Gebelik esnasında 3 gebelikte (%15) folik asit kullanımı, 1 gebelikte (%5) oral demir kullanımı, 1 gebelikte (%5) topikal kortikosteroid kullanılmıştır. 7 gebelikte (%35) ise herhangi bir ilaç kullanılmamıştır.

Komplikasyon gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında gebelikte kolşisin kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.38$).

BH alevlenme durumu gebelik dönemlerine göre değerlendirildiğinde 9 gebelikte (%13.0) gebelik öncesi oral aftlar fazlayken gebelik ve postpartum dönemde bulgular azalmıştır. 10 gebelikte (%14.5) oral aftlar gebelikte alevlenme göstermiştir. 9 gebelikte (%13) bulgular post-partum dönemde alevlenme göstermiştir. 1 gebelikte (%1.4) gebelik öncesi genital ülser bulgusu fazlayken gebelik ve postpartum dönemde bulgular azalmıştır. 14 gebelikte (%20.3) genital ülserlerde alevlenme saptanmıştır. 2 gebelikte (%2.9) genital ülser bulgusu postpartum dönemde alevlenmiştir. 1 gebelikte (%1.4) gebelik öncesi GÜ fazlayken gebelikte ve postpartum dönemde GÜ'de azalma gözlenmiştir. 6 gebelikte (%8.7) gebelik esnasında cilt bulgularında alevlenme saptanmıştır. Postpartum dönemde cilt bulgularında alevlenme gözlenmemiştir. Artralji ve göz bulguları sadece 1 gebelikte (%1.4) postpartum

dönemde alevlenme göstermiştir. 1 gebelikte (%1.4) gebelik öncesi dönemde hastalığın nörolojik bulgulara alevlenme gözlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: BH gebelik dönemlerine göre bulguların alevlenme gösterdikleri döneme göre oranları

Klinik Bulgu	Gebelik öncesi	Gebelik	Post-partum	Stabil bulgular	Bulgu yok
Oral Aft	9 (%13)	10 (%14.5)	9 (%13)	22 (%31.9)	19 (%27.5)
Genital Ülser	1 (%1.4)	14 (%20.3)	1 (%1.4)	2 (%2.9)	51 (%73.9)
Cilt bulgusu*	1 (%1.4)	6 (%8.7)	1 (%1.4)	-	61 (%88.4)
Artralji	-	1 (%1.4)	1 (%1.4)	2 (%2.9)	65 (%94.2)
Göz bulgusu	-	-	1 (%1.4)	-	68 (%98.6)
Nörolojik tutulum	1 (%1.4)	-	-	-	
Vasküler bulgular	-	-	2 (%2.9)**	-	67 (%97.1)
*4 hastada Eritema nodosum, 4 hastada papülopüstüler lezyonlar ** post-partum derin ven trombozu					

Gebelik esnasında BH'nin herhangi bir bulgusunda alevlenme saptanan gebelik sayısı 22 (%31.9)'dur. 47 gebelikte (%78.1) bulgulara herhangi bir alevlenme gözlenmemiştir. Hastalık alevlenmesinde iki grup arasında ortanca anne yaşı veya tanıdan gebeliğe kadar geçen ortanca yılda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.27$ ve $p=0.10$). Alevlenme saptanmayan gebeliklerde 18 gebelikte (%38.3) folik asit, 11 gebelikte (%23.4) kolşisin, 1 gebelikte (%2.1) oral demir, 1 gebelikte (%2.1) sülfasalazin kullanılmıştır. 16 gebelikte (%34) ise herhangi bir tedavi kullanılmamıştır. Alevlenme gözlenen gebeliklerde, 8 gebelikte (%36.4) kolşisin, 5 gebelikte (%22.7) folik asit, 2 gebelikte (%9.1) oral demir, 1 gebelikte (%4.5) topikal kortikosteroid, 1 gebelikte (%4.5) nörolojik aktivite tutulumunda artış olması nedeniyle yüksek doz iv steroid kullanılmışken, 5 gebelikte (%22.7) herhangi bir tedavi kullanılmamıştır.

Tablo 7: BH alevlenmesi görülen gebeliklerin dağılımı

	BH alevlenmesi saptanan gebelikler (n=22 %31.9)	BH alevlenmesi saptanmayan gebelikler (n=47 %78.1)	p değeri
Gebelik yaşı, medyan (IQR)	25.5 (IQR 22.0-28.0)	29.0 (IQR 23.0-32.0)	0.20
Tanıdan gebeliğe kadar geçen süre/yıl, medyan (IQR)	4.0 (IQR 1.75-7.5)	3.0 (IQR 1.0-8.0)	0.77
Gebelikte alınan tedaviler			
Kolşisin	8 (%36.4)	11 (%23.4)	
Folik asit	5 (%22.7)	18 (%38.3)	
Oral demir	2 (%9.1)	1 (%2.1)	
Topikal kortikosteroid	1 (%4.5)	-	
Yüksek doz iv steroid	1 (%4.5)	-	
Sülfasalazin	-	1 (%2.1)	
Yok	5 (%22.7)	16 (%34)	

Kolşisinin tedavide önemli rolü olması nedeniyle ilaç kullanımı ve gebelik ilişkisi de değerlendirilmiştir. 56 (%81.2) gebelik öncesi kolşisin kullanımı varken sadece 19 (%27.5) gebelikte, gebelik esnasında kolşisin kullanımına devam edilmiştir. BH sonrası 13 gebeliğin (%18.8) öncesinde annenin gebelik planı olması nedeniyle kendi tercihiyle veya doktorunun önerisi ile kolşisin tedavisine hiç başlanmamıştır. Endikasyonu olmasına rağmen ilacın gebelikte kullanılmaması nedeniyle bu gebelikler ilacı kesilmiş olan gebelik grubunda değerlendirilmiştir.

Doğum kilosu değerlendirilebilen 58 gebeliğin 14'ünde kolşisin kullanımına gebelikte devam edilmiş, 44 gebelikte ise kolşisin kesilmiştir. Doğum kilosu hesaplanabilen 58 gebelikte kolşisin kullanımı gebelikte devam edilen 14 gebelikte medyan doğum kilosu 3450 (IQR 3125, 3612.5) gram, kolşisin kesilen 44 gebelikte medyan doğum kilosu 3340 (IQR 2955-3600) gramdır. İki grup arasında bebeklerin doğum kilolarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.54). Doğum haftası değerlendirilebilen 64 gebeliğin karşılaştırılmasında, kolşisin kullanılan 16 gebelikte medyan doğum haftası 38.0 (IQR 38.0-39.0), kolşisin kesilen 48 gebelikte medyan doğum haftası 39.9 (IQR 37.2-40.0) olarak hesaplanmıştır. İki grup doğum haftaları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (p=0.33).

Kolşisin kullanımının ve kesiminin oral aft, genital ülser, cilt bulguları, göz bulguları, eklem bulguları üzerine etkisinin iki grup arasında değerlendirilmiştir. Kolşisin kesilmeyen 19 gebeliğin 6'sında (%31.6), kesilen 50 gebeliğin 4'ünde (%8) oral aftlarda artış saptanmıştır (p<0.01). Kolşisin kesilmeyen 5 gebelikte (%26.3), kesilen 9 gebelikte (%18) genital ülser artışı saptanmıştır (p=0.44). Kolşisin kesilmeyen 2 gebelikte (%10.5), kesilen 4 gebelikte (%8) cilt bulgularında artış saptanmıştır (p=0.73). Kolşisine devam edilen 19 gebelikte eklem bulgularında artış gözlenmemiştir. Kolşisin kesilen 50 gebelikten sadece 1 gebelikte eklem

bulgularında gebelikte artış olmuştur ($p=0.53$). İki grupta da göz bulgularında gebelikte artış gözlenmemiş olup kolşisin kesilen 1 gebelikte (%2) postpartum anterior üveit saptanmıştır.

Tablo 8: Gebelikte kolşisin kullanımına göre BH bulgularının dağılımı ve neonatal sonuçları

	Gebelik esnasında kolşisin kesilmeyen gebelikler (19, %27.6)	Gebelik esnasında kolşisin kesilen gebelikler (50 %72.4)	P değeri
Oral aft	6 (%31.6)	4 (%8.0)	0.01
Genital Ülser	5 (%26.3)	9 (%18.0)	0.44
Cilt bulguları	2 (%10.5)	4 (%8.0)	0.73
Eklem bulgusu	-	1 (%2.0)	0.53
Göz bulguları	-	-	
Neonatal bulgular			
Doğum haftası*	38.0 (IQR 38.0-39.0)	39.9 (IQR 37.2-40.0)	0.33
Doğum kilosu gr **	3450 (IQR3125-3612.5)	3340 (IQR 2955-3600)	0.54
*Doğum haftası hesaplanabilen kolşisin kullanılan 16, kullanılmayan 48 gebelikte **Doğum kilosu hesaplanabilen kolşisin kullanılan 14, kullanılmayan 44 gebelikte			

Bu çalışmada esas olarak BH ve gebelik ilişkisinin değerlendirilmesinde tanı alan 50 kadının verileri göz önüne alınmıştır. Ancak hastaların değerlendirilmesi sürecinde bir çok kadında tanı yılından çok önce bulguların başlaması ve gebelikte artış veya azalışın olduğunun belirtilmesi üzerine gebe kaldıkları dönemde BH tanısı olmasa da 60 kadının gebelikleri, BH bulguları ve olumsuz gebelik sonuçları açısından değerlendirilmiştir. Aile planlaması amacıyla terminasyon ile sonuçlanan 17 gebelik değerlendirmeye alınmamıştır. Kalan 225 gebelik değerlendirilmiştir. 57 gebelikte(%25.3) olumsuz gebelik sonuçları izlenmiştir. 168 gebelik (%74.7) komplikasyon gözlenmeden sonuçlanmıştır. Komplikasyon gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında medyan gebelik yaşı 22.0 (iki grupta da IQR 19.0-26.0)'dır ($p=1$). Komplikasyon gözlenen grupta tanıdan gebeliğe kadar geçen medyan süre -13.0 (IQR -19.0- -6.0) yıl, komplikasyon gözlenmeyen grupta medyan -9.0 (IQR -15.25 - -5.0) yıldır ($p=0.06$). Komplikasyon görülen grupta medyan doğum haftası 37.5(IQR 20.0-38.0)'dır. Komplikasyon gözlenmeyen grupta medyan doğum haftası 38.0 IQR 38.0-39.0)'dır. İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir($p<0.001$). İki grup arası doğum ağırlıklarının hesaplanmasında komplikasyon gözlenen grupta medyan doğum ağırlığı 2590 (IQR 2338.0-3475.0)gram, komplikasyon gözlenmeyen grupta medyan doğum ağırlığı 3500 (IQR 3112.5-3800.0) gramdır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.001$).

Komplikasyon gözlenen grupta 21 gebelikte spontan abotus (%37.5), 16 gebelikte (%28.1) intrauterin ölüm, 4 gebelikte (%7.4) doğumda ölüm gerçekleşmiştir. 9 gebelikte (%15.8) preeklampsi, 1 gebelikte HELLP sendromu (%1.8) gözlenmiştir. 8 gebelikte prematür membran ruptürü (%14.0) gözlenmiştir. 16 gebelikte (%28.1) SGA gözlenmiştir. Komplikasyon gözlenen grupta 8 gebelikte (%14.0) enfeksiyon gözlenmişken komplikasyon gözlenmeyen grupta 15 gebelikte (%8.9) enfeksiyon gözlenmiştir. Komplikasyon gözlenen grupta 2 gebelikte (%3.5) GDM, 18 gebelikte (%10.7) makrozomi gözlenmiştir. Komplikasyon gözlenmeyen grupta 4 gebelikte (%2.4) GDM gözlenmiştir. 2 gebelikte (%3.5) makrozomi gözlenmiştir. HES oranı iki grupta da benzerdir (sırasıyla %35.1, %32.1). Komplikasyon gözlenen grupta 6 gebelikte (%14.0) sezaryen doğum gözlenmişken komplikasyon gözlenmeyen grupta 36 gebelikte (%21.3) sezaryen ile doğum gerçekleştiği gözlenmiştir.

Tablo 9: BH tanısı öncesi gebeliklerde olumsuz gebelik sonucu dağılımları

	Komplikasyon gözlenen gebelikler (n=57, %25.3)	Komplikasyon gözlenmeyen gebelikler (n= 168, %74.7)	P değeri
Gebelik yaşı, medyan (IQR)	22.0 (IQR 19.0-26.0)	22.0(IQR 19.0-26.0)	1.0
Tanıdan gebeliğe kadar geçen süre, medyan (IQR)	-13.0 (IQR -19.0- -6.0)	-9.0 (IQR -15.2 - -5.0)	0.06
Olumsuz gebelik sonuçları			
Spontan abortus	21 (%37.5)	-	
Intrauterin ölümler	16 (%28.1)	-	
Doğum sonrası exitus	4 (%7.4)	-	
IUGR-SGA	16 (%28.1)	-	
HELLP sendromu	1 (%1.8)	-	
Preeklampsi	9 (%15.8)	-	
Prematür membran ruptürü	8 (% 14.0)	-	
AV tromboz	-	1(%0.6)	
Enfeksiyon	8(%14)	15(%8.9)	
GDM	2(%3.5)	4(%2.4)	
Makrozomi	18(%10.7)	2 (%3.5)	
HES	20(%35.1)	54 (%32.1)	
İkiz gebelik	-	-	
Sezaryen doğum	6(%14.0)	36(%21.3)	
Neonatal sonuçlar			
Ortalama doğum haftası	37.5 (IQR 20.0-38.0)*	38 (IQR 38.0-39.0)*	<0.001
Doğum ağırlığı, gram, medyan (IQR)	2590 (IQR 2338.0-3475.0)**	3500(IQR 3112.5-3800.0)**	<0.001
*Komplikasyon gözlenen grupta 50 gebelik, komplikasyon gözlenmeyen grupta 164 gebelik üzerinden yapılan hesaplamalar			
**Komplikasyon gözlenen grupta 32 gebelik, komplikasyon gözlenmeyen grupta 152 gebelik üzerinden yapılan hesaplamalar			

İki grup arasında gebelikte BH'ye ait bulgulara istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. BH tanısı öncesi gebeliklerde bulguların dağılımı şu şekildedir: “Gebelik esnasında 18’inde oral aftlarda artış (%8), 8’inde(%3.6) eklem bulgularında artış, 7(%3.1) cilt bulgularında artış, 4’ünde (%1.8) genital ülserde gebelikte artış saptanmıştır.”

Bu bulgular ışığında 3 kadına postpartum dönemde BH tanısı ile tedavilerine başlanmıştır.



7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada BH ile gebelik arasındaki ilişki hastalık bulguları ve olumsuz gebelik sonuçları retrospektif olarak araştırılmıştır. BH semptomlarında %31.9 oranında alevlenme saptanmıştır. Ülkemizde İskender ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alevlenme oranı %8.3, Uzun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %27.3 olarak saptanmıştır(70, 71).

Bu çalışmada gebelikte genital ülser varlığı diğer bulgulara göre %20.3 oranı ile en fazla oranda alevlenme saptanan bulgudur. Kolşisinin gebelikte kesilmesi ile genital ülserlerde alevlenme arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Benzer şekilde gebelikte kolşisinin kesilmesinin genital ülser dışında diğer BH bulgularında görülen alevlenmelere etkisi değerlendirildiğinde cilt, eklem ve göz bulgularında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Dikkat çekici bir şekilde kolşisin devam edilen gebeliklerde kesilen gebeliklere göre oral aftlarda daha fazla alevlenme olduğu saptanmıştır. Kolşisinin genital ülserler ve diğer mukokütanöz bulgular üstüne etkinliğinin oral aftlara göre daha fazla olması, ilacın devam edildiği hastalarda hastalık aktivitesinin daha yüksek olması bu durumu açıklayabilir(52).

Noel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada göz bulgularında gebelik öncesi döneme göre %27 artış olduğu raporlanmıştır(4). Bizim çalışmamızda gebelik esnasında göz bulgularında herhangi bir alevlenme saptanmamıştır. Sadece postpartum bir gebelikte anterior üveit saptanmıştır.

Çalışmada değerlendirilen gebeliklerin sadece 19'unda (%27.6) gebelikte kolşisin kullanımına devam edilmiş, 10 gebeliğin (%20.4) öncesinde annelerin tanısının olmasına rağmen kendi tercihleri ya da doktor önerisi ile ilaca hiç başlanmamıştır. Bir gebelik kolşisin kullanımı nedeniyle medikal terminasyon ile sonlandırılmıştır. Literatürde eski çalışmalarda kolşisinin teratojenik madde olarak kabul edilip ilaç kesiminin gerçekleştirildiği ya da hastaların medikal abortusa yönlendirildiği yayınlar bulunmaktadır(68). Yapılan çalışmalarda kolşisinin majör teratojenik olmadığı ancak tüm trimesterlarda kullanılması halinde 300mg'ye kadar düşük doğum ağırlığına ve preterm eylem riskinde artışa neden olduğu raporlanmıştır(69). Bizim çalışmamızda da kolşisin kullanımı devam eden ve kolşisinin kesildiği gebeliklerde doğum kilosu ve doğum haftası karşılaştırılmıştır. İki grup arasında hem doğum kilosu hem de doğum haftası açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Kolşisinin inflamasyonu azaltmadaki rolü nedeniyle kontrendikasyon olmaması halinde gebelikte kesilmemesi önerilir(52, 69).

Bir çalışmada BH tanılı annelerin üçüncü trimester ve birinci trimesterde sonlanan gebeliklerinde plasentaların patolojik preparatlarla incelendiğinde nötrofil ağırlıklı vaskülit ve nekrotizan villit varlığı gebelik esnasında hastalık aktivitesinin devam ettiğini düşündürmektedir(68). Bizim çalışmamızda desidual disfonksiyon lehine değerlendirilebilecek PMR, preeklampsi, HELLP sendromu, spontan abortus bulgularına bakıldığında komplikasyon gözlenen gebelik grubunda, 5 gebelikte PMR, (%25), 3 gebelikte (%15.0) preeklampsi, 3 gebelikte (%15) spontan abortus, 4 (%20) gebelikte intrauterin ölüm, 1 gebelikte (%5) preeklampsiye sekonder bebek ölümü gerçekleştiği saptanmıştır. PMR'nin BH tanısı sonrası değerlendirilen tüm gebeliklere oranı %7.2 oranında saptanmıştır. Literatürde PMR prevalansının %3 olduğu raporlanmıştır(72). Çalışmada sağlıklı kontrol grubu bulunmaması nedeniyle BH hastalarında prematür membran ruptüründe artış olduğu söylenebilmektedir ancak daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca BH'ye sekonder plasental değişikliklerin incelenmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Jadaon ve arkadaşları literatürde BH'nin spontan abortus riskini normal kontrol grubuna göre artırdığını (sırasıyla %20.8-%6.6) belirtmişlerdir (64). Bu çalışmada normal kontrol grubu dahil edilmemesi nedeniyle normal popülasyona spontan abortus riski artışına yönelik yorum yapılamamaktadır. Ancak çalışmada komplike olan gebelik grubunda spontan abortus 20 hastanın 3'ünde (%15) gözlenmiştir. Iskender ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada neonatal mortalite, C/S doğum endikasyonu, pre-eklampsi gibi majör obstetrik problemler kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte BH hastalarının olduğu grupta IUGR, preeklampsi, preterm eylem oranı kontrol grubuna göre daha fazla oranda saptanmıştır (71).

Gebelikte artan tromboemboli riski ve BH hastalığının endotel disfonksiyonu etkisinin birleşmesi ile tromboembolik olayların görülme riski de artar. Bu çalışmada BH tanısı sonrası olan komplikasyon gözlenen ve gözlenmeyen 2 gebelikte alt ekstremitelerde tromboz gelişimi saptanmıştır. Tanı öncesi gerçekleşen gebeliklerden birinde derin ven trombozu, genital ülser ve oral aft öyküsü nedeniyle bir anneye post-partum BH tanısı konmuştur. Çalışmamızda gözlemlenen derin ven trombozları annede veya bebekte hayati tehlike oluşturmamıştır. Literatürde nadir de olsa sinüs ven trombozu, Budd-Chiari sendromu gelişimi bildirilen vakalar bulunmaktadır(67, 73). Bu çalışmalardaki hastalarda profilaktik düşük doz aspirin kullanımı altında mevcut kliniğin geliştiği göz önünde bulundurulursa daha geniş çalışmalarla BH tanısı olan gebelerin tromboz profilaksi planlarının standardize edilmesinde önemli katkılar sağlanacağı düşünülmektedir.

Bang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 1990 yılında ISG kriterlerini tam olarak karşılamayan, inkomplet BH olarak değerlendirilen 12 hastanın 5'inde gebelikte bulguların kötüleştiği, toplam 27 hastanın 18'inde (%66) bulgularda artış olduğu raporlanmıştır(66). Marsal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BH öncesi gerçekleşen 25 gebelikte sadece 1 kişide gebelik döneminde OA varlığı olduğu raporlanmıştır(67). Bu çalışmada BH tanısı öncesi gerçekleşen gebeliklerin 18'inde (%8) oral aftlar varlığı ve 2 gebelikte (%0.8) oral aftlarda alevlenme saptanmıştır. Ayrıca oral aftlardan daha az olmakla birlikte genital ülser varlığı ve cilt bulgularında, artraljide artış da tarafımızca saptanmıştır. Reprodüktif yaşlarda gebelik öncesi ve sonrası dönemde sebat eden veya tekrarlayan oral aft, genital ülser, cilt lezyonları, göz bulguları vb. bulgular saptandığında BH tanısı diğer tanılara göre daha önce akla gelmelidir

Behçet hastalığının prevalansı düşük bir hastalık olması nedeniyle literatürdeki çalışmalarda hasta sayısı çok kısıtlıdır. Prospektif olarak dizayn edilen bazı çalışmalar da hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle sonlandırılmıştır. Bu çalışmada da benzer şekilde daha fazla hastanın bulgularının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Yaklaşık 10 ayda multidisipliner BH polikliniğine başvuran 110 kadın hastalık bulgularında artış, olumsuz gebelik sonuçları yönünden araştırılmıştır. Ancak sadece 50 annenin BH tanısı sonrası gebelik öyküsüne sahip olması nedeniyle BH tanısının gebelik sürecine etkisi kısıtlı hasta ve gebelik sayısı üzerinden değerlendirilebilmiştir. Çalışmanın Covid-19 pandemisi dönemine denk gelmiş olması ayrıca bir talihsizlik olup büyük olasılıkla hedeflenen hasta sayısına ulaşımı zorlaştıran faktörlerin başında gelmiştir. Çalışma dizaynının retrospektif olması, hastalara yöneltilen sorularda hafıza etkeninin büyük rol oynaması çalışmanın ayrıca kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak BH gebelikte yaklaşık %32 oranında alevlenme ile seyredebilmektedir. %29 hastada Olumsuz gebelik sonucu gözlenmiştir. Gebeliklerin %81.2'inde gebelik öncesi kolşisin kullanımı varken sadece %27.5 gebelikte ilaç devam edilmiştir. İlacın devamı konusunda hastaların daha detaylı bilgilendirilmesi, sağlık profesyonellerinin bu konuda daha detaylı bilgilendirilmesi gerekmektedir. Olumsuz gebelik sonuçlarını önlemek amacı ile ilaç kesiminden uzak durulması, endikasyon halinde profilaktik ya da terapötik antikoagülasyonun sağlanması, gebelik planı olan hastaların mutlaka multidisipliner BH merkezleri tarafından takip edilmesi gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol*. 1956;40(6):355-7.
2. Behcet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. 1937. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):S2-5.
3. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. Letter: HL-A5 and Behcet's disease. *Lancet*. 1973;2(7842):1383-4.
4. Noel N, Wechsler B, Nizard J, Costedoat-Chalumeau N, Boutin du LT, Dommergues M, et al. Behcet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2450-6.
5. Saadoun D, Wechsler B. Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:20.
6. Greco A DVA, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, de Vincentiis M, Lambiase A. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun;17(6):567-575. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.006. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29631062.
7. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*. 1999;54(3):213-20.
8. Colgecen E, Ozyurt K, Ferahbas A, Borlu M, Kulluk P, Ozturk A, et al. The prevalence of Behcet's disease in a city in Central Anatolia in Turkey. *Int J Dermatol*. 2015;54(3):286-9.
9. N. A. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr;32(2)::261-70.
10. Horie Y, Meguro A, Ohta T, Lee EB, Namba K, Mizuuchi K, et al. HLA-B51 Carriers are Susceptible to Ocular Symptoms of Behcet Disease and the Association between the Two Becomes Stronger towards the East along the Silk Road: A Literature Survey. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):37-40.
11. Demirseren DD, Ceylan GG, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman A, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behcet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):4788-96.

12. Lew W, Chang JY, Jung JY, Bang D. Increased expression of interleukin-23 p19 mRNA in erythema nodosum-like lesions of Behcet's disease. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):505-11.
13. Chamorro AJ, Marcos M, Hernández-García I, Calvo A, Mejia JC, Cervera R, Espinosa G. Association of allelic variants of factor V Leiden, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase with thrombosis or ocular involvement in Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2013 Mar;12(5):607-16. doi: 10.1016/j.autrev.2012.11.001. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23207285.
14. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front Immunol*. 2019;10:665.
15. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res*. 1996;288(4):179-83.
16. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol*. 1998;8(1):21-3.
17. Aydintug AO, Tokgoz G, D'Cruz DP, Gurler A, Cervera R, Duzgun N, et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993;67(2):157-62.
18. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
19. Hasan MS, Ryan PL, Bergmeier LA, Fortune F. Circulating NK cells and their subsets in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2017;188(2):311-22.
20. Cosan F, Aktas Cetin E, Akdeniz N, Emrence Z, Cefle A, Deniz G. Natural Killer Cell Subsets and Their Functional Activity in Behcet's Disease. *Immunol Invest*. 2017;46(4):419-32.
21. Becatti M, Emmi G, Silvestri E, Bruschi G, Ciucciarelli L, Squatrito D, et al. Neutrophil Activation Promotes Fibrinogen Oxidation and Thrombus Formation in Behcet Disease. *Circulation*. 2016;133(3):302-11.
22. Nian H, Shao H, O'Brien RL, Born WK, Kaplan HJ, Sun D. Activated gammadelta T cells promote the activation of uveitogenic T cells and exacerbate EAU development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5920-7.

23. Domingos J, Ferrão C, Ramalho J, Rodrigues T, Moreira B, Santos E, et al. Characteristics of Neuro-Behçet's Disease in a Case-Series from a Single Centre in Northern Portugal. *European neurology*. 2015;73:321-8.
24. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):119.
25. Bonfioli AA, Orefice F. Behcet's disease. *Semin Ophthalmol*. 2005;20(3):199-206.
26. Davatchi F. Treatment of ocular manifestations of Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:487-91.
27. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, Barilaro A, Prisco D, Emmi G. Treating the Different Phenotypes of Behcet's Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:2830.
28. 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. *Sci Rep*. 2017;7(1):10196.
29. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behcet's disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3801-12.
30. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behcet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol*. 2002;29(11):2393-6.
31. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhaless G, Safari A, Sahraian MA, et al. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;39:101906.
32. Webb CJ MR, Swift AC. . Ear, nose and throat manifestations of Behçet's disease: a review. . *J Laryngol Otol* 2008 Dec;122(12):1279-83 doi: 10.1017/S0022215108002703 Epub 2008 Jul 11 PMID: 18616840.
33. Soylu L, Aydogan B, Soylu M, Ozsahinoglu C. Hearing loss in Behcet's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(11):864-7.
34. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-51.
35. Müzeyyen Gönül AKaBGNtTHaDoBsD, Different Aspects of Behçet's Disease, Müzeyyen Gönül and Arzu Kılıç, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.89927. Available from: <https://www.intechopen.com/books/different-aspects-of-beh-et-s-disease/the-history-and-diagnosis-of-beh-et-s-disease>.

36. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(6):783-9.
37. Türsen Ü. Activation Markers in Behcet Disease. *TURKDERM.* 2009;43(0):74-86.
38. Prof.Dr. Gülen HATEMİ UDYÖ. Behçet Sendromu İçin Sık Kullanılan Değerlendirme Ölçütleri.
39. Cheon JH, Han DS, Park JY, Ye BD, Jung SA, Park YS, et al. Development, validation, and responsiveness of a novel disease activity index for intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(2):605-13.
40. Alpsoy E EH, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol.* 1999 May;135(5):529-32. doi: 10.1001/archderm.135.5.529. PMID: 10328192.
41. Chams-Davatchi C, Barikbin B, Shahram F, Nadji A, Moghaddassi M, Yousefi M, et al. Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behcet's disease: a randomized double-blind controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(3):253-8.
42. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2686-92.
43. Esatoglu SN, Hatemi G. Update on the treatment of Behcet's syndrome. *Intern Emerg Med.* 2019;14(5):661-75.
44. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, et al. Apremilast for Behcet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1510-8.
45. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281-5.
46. Yazici H PH, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroğlu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt GE, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. . *N Engl J Med* 1990;1990 Feb 1;322(5):281-5.
47. Vallet H RS, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, Salvarani C, Lambert M, Bielefeld P, Seve P, Sibilia J, Pasquali J, Fraison J, Marie I, Perard L, Bouillet L, Cohen F, Sene D, Schoindre Y, Lidove O, Le Hoang P, Hachulla E, Fain O, Mariette X, Papo T, Wechsler B, Bodaghi B, Rigon MR, Cacoub P, Saadoun D; French Behçet Network.

- Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun.* 2015 Aug;62:67-74. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.005. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26162757.
48. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2005;32(1):98-105.
 49. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet.* 1989;1(8647):1093-6.
 50. Kötter I GI, Zierhut M, Stübiger N. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Apr;33(5):320-35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2003.09.010. PMID: 15079763.
 51. Adler YD, Mansmann U, Zouboulis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behcet's disease. *Dermatology.* 2001;203(4):322-4.
 52. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2018;77(6):808-18.
 53. Benitah NR SL, Papaliadis GN. The use of biologic agents in the treatment of ocular manifestations of Behcet's disease. *Semin Ophthalmol.* 2011 Jul-Sep;26(4-5):295-303. doi: 10.3109/08820538.2011.588665. PMID: 21958178.
 54. Ohno S, Umebayashi I, Matsukawa M, Goto T, Yano T. Safety and efficacy of infliximab in the treatment of refractory uveoretinitis in Behcet's disease: a large-scale, long-term postmarketing surveillance in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):2.
 55. Leccese P, Latanza L, D'Angelo S, Padula A, Olivieri I. Efficacy of switching to adalimumab in a patient with refractory uveitis of Behcet's disease to infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(4 Suppl 67):S93.
 56. Atienza-Mateo B M-VJ, Calvo-Río V, et al. Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(12):2081-2089. doi:10.1002/art.41026.
 57. Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's

- disease: indication of anti-TNFalpha monoclonal antibodies. *J Gastroenterol.* 2014;49(1):156-62.
58. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behcet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol.* 2018;197:54-9.
 59. Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, et al. Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behcet's Syndrome A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1500-7.
 60. Hirohata S KH, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci* 2015 Feb 15;349(1-2):143-8.
 61. Giardina A, Ferrante A, Ciccio F, Vadala M, Giardina E, Triolo G. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behcet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int.* 2011;31(1):33-7.
 62. Korkmaz FN OG, Ünal AU, Kahraman Koytak P, Tuncer N, Direskeneli H. . Severe neuro-Behcet's disease treated with a combination of immunosuppressives and a TNF-inhibitor. . *Acta Reumatol Port.* 2016; 2016 Oct-Dec;41(4):367-371. English. PMID: 27750273.
 63. Hamza M, Elleuch M, Zribi A. Behcet's disease and pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(4):350.
 64. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behcet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(10):939-44.
 65. Orgul G, Aktoz F, Beksac MS. Behcet's disease and pregnancy: what to expect? *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(2):185-8.
 66. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behcet's disease. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):437-43.
 67. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behcet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol.* 1997;36(2):234-8.
 68. Hwang I, Lee CK, Yoo B, Lee I. Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Behcet disease. *Hum Pathol.* 2009;40(1):135-8.

69. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):144 e1-6.
70. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A. The clinical course of Behcet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol.* 2003;30(7):499-502.
71. Iskender C, Yasar O, Kaymak O, Yaman ST, Uygur D, Danisman N. Behcet's disease and pregnancy: a retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(6):1598-602.
72. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(3):411-28.
73. Wechsler B, Genereau T, Biousse V, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Dormont D, et al. Pregnancy complicated by cerebral venous thrombosis in Behcet's disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(5):1627-9.

9. EKLER

EK 1. ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ROMATOLOJİ BİLİM DALI BEHÇET HASTALARINDA FERTİLİTE, GEBELİK SÜRECİ ve FETAL KOMPLİKASYON DEĞERLENDİRMESİNE YÖNELİK DEĞERLENDİRME FORMU

Hastanın Adı-Soyadı :

Protokol no :

Doğum Tarihi :

Doğum Yeri :

Telefon numarası :

Mezuniyet :

Aile Öyküsü :

Bilinen Diğer Hastalıklar :

Düzenli kullandığı ilaçlar :

Sigara :

Geçirdiği operasyonlar :

Behçet Tanı tarihi :

Hastalık seyrinde görülen Behçet kriterleri

1 ☐Göz semptomlar

2 ☐Tekrarlayan oral ülserler

3 ☐Tekrarlayan genital ülserler

4 ☐Cilt lezyonları 5 ☐EN 6 ☐PPE

7 Paterji pozitifliği ☐ Pozitif ☐Negatif ☐ Bilinmiyor

8 ☐Vasküler tutulum

☐FV leiden ☐Protrombin ☐Anti-Trombin ☐Protein C ☐Protein S

☐Homosistein ☐Lupus antikoagülanı ☐AFAS antikorları

9 ☐Nörolojik tutulum

HLA-B51

☐Pozitif ☐Negatif ☐Bilinmiyor

Behçet Nedeniyle Kullandığı İlaçlar

☐Kolşisin

☐Kortikosteroid

☐Azatiyopurin

- ☐ Mikofenolat mofetil
- ☐ Talidomid
- ☐ Anti-TNF
- ☐ Siklofosfamid Siklofosfamid alındıysa kümülatif doz:
- ☐ Dapson
- ☐ Siklosporin
- ☐ Metotreksat
- ☐ interferon
- ☐ Antikoagülan
- ☐ Diğer.....

GEBELİK VE FERTİLİTE SORGULAMASI

Toplam gebelik sayısı.

Toplam doğum sayısı:

..... no'lu Gebelik için değerlendirme:

Gebelik boyunca alınan ortalama kilo:

Gebelik planlı mıydı?

☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik için yardımcı yöntemler (IVF) kullanıldı mı?

☐ Evet ☐ Hayır

Tek gebelik / İkiz gebelik:

Gebelik/ SAT tarihi:

Gebelik gerçekleştiğinde sigara içimi

☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik öncesi sigara kesim tarihi:

Gebelik öncesi partnerde hangi bilinen hastalık öyküsü

.....

Gebelik Behçet tanısı öncesi mi gerçekleşti

☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik sırasında görülen Behçet Bulguları

1 ☐ Göz semptomlar

2 ☐ Tekrarlayan oral ülserler

3 ☐ Tekrarlayan genital ülserler

4 ☐ Cilt lezyonları ☐ EN ☐ PPE

5 Paterji pozitifliği ☐ Pozitif ☐ Negatif ☐ Bilinmiyor

6 ☐ Vasküler tutulum

7 ☐ Nörolojik tutulum

Gebelik öncesi alınan tedavi:

☐ Kolşisin

☐ Kortikosteroid

☐ Azatiyopurin

☐ Talidomid

☐ Anti-TNF

☐ Siklofosfamid

☐ Dapson

☐ Siklosporin

☐ Metotreksat

☐ interferon

☐ Antikoagülan

☐ Diğer

Kullanılan ilacın gebelikten önce kesilme tarihi:

Gebelik esnasında teratojenik ilaç alımı:

☐ Evet ☐ Hayır

Teratojenik ilaç alımına bağlı gebelik terminasyonu öyküsü:

☐ Evet ☐ Hayır

Gebelik esnasında kullanılan ilaçlar:

☐ Kolşisin

☐ Kortikosteroid

☐ Azatiyopurin

☐ Talidomid

☐ Anti-TNF

☐ Siklofosfamid

☐ Dapson

☐ Siklosporin

☐ Metotreksat

☐ interferon

☐Antikoagölan

☐Diğer

GEBELİK KOMPLİKASYONU SORGULAMA

Doğum Yöntemi

☐ C/S ☐NSVY

Doğum Haftası:

Hiperemezis gravidarum

☐ Evet ☐Hayır

Gestasyonel diyabetes mellitus

☐ Evet ☐Hayır

İnsülin kullanım ihtiyacı

☐ Evet ☐Hayır

Enfeksiyon varlığı

☐ Evet ☐Hayır

Arteriyovenöz tromboz varlığı

☐ Evet ☐Hayır

Tromboz profilaksisi

☐ Evet ☐Hayır

Gebelik boyunca ortalama ölçölen kan basıncı:

Preeklampsi varlığı

☐ Evet ☐Hayır

HELLP sendromu

☐ Evet ☐Hayır

Prematür membran ruptürü:

☐ Evet ☐Hayır

Spontan abortus:

☐ Evet ☐Hayır

BEBEĞİN ÖZELLİKLERİ

Cinsiyeti:

☐ Kız ☐Erkek

Doğum kilosu:

FETAL KOMPLİKASYONLAR

Makrozomi:

☐ Evet ☐ Hayır

SGA/ IUGR

☐ Evet ☐ Hayır

İntrauterin Ex

☐ Evet ☐ Hayır

Kromozomal anomali

☐ Evet ☐ Hayır

.....

