

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



**BEHÇET HASTALIĞININ GEBELİKTEKİ SEYRİ: KONTROLLÜ
RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**
(UZMANLIK TEZİ)

Tezi Hazırlayan:
Dr. Süleyman İzzet KARAHAN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE

İSTANBUL-2016

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



**BEHÇET HASTALIĞININ GEBELİKTEKİ SEYRİ: KONTROLLÜ
RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**
(UZMANLIK TEZİ)

Tezi Hazırlayan:
Dr. Süleyman İzzet KARAHAN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE

İSTANBUL-2016

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında büyük bir özveri ile destek veren ve yardımlarını ne olursa olsun asla benden esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Afet Akdağ Köse' ye katkıları için en derin minnet duygularımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden hiçbir şekilde esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Afet Akdağ Köse' ye ve diğer öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Güzin Özarmağan, Prof. Dr. Rıfkiye Küçükoğlu, Prof. Dr. Can Baykal, Prof. Dr. Esen Özkaya ve Doç Dr. K. Didem Yazganoğlu' na sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her konuda yardım ve destekleri için değerli uzmanlarımız Uzm Dr. Algün Polat Ekinci ve Uzm Dr. Goncagül Babuna' ya teşekkürü borç bilirim. Tez sürecinde bana her türlü moral ve desteği sağlayan eşim ve anneme teşekkür ederim.

Asistanlık süresince bana çok değerli dostluklar kazandıran ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım Dr. Hüseyin Murat Bulut, Dr. Akif Mammadov, Dr. Özgür Demir, Dr. Zeynep Yılmaz, Dr. Amid Mahmudov ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız tüm hemşire ve çalışanlarımıza ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Süleyman İzzet Karahan

İstanbul, 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Tablo İçerik Listesi.....	iii
Grafik Listesi.....	v
Kısaltma Listesi.....	vi
Özet.....	1
Abstract.....	3
1. Giriş ve Amaç.....	6
2. Genel Bilgiler.....	7
3. Gereç ve Yöntemler.....	46
4.Bulgular.....	49
5.Tartışma.....	71
6.Sonuçlar.....	91
7. Kaynakça.....	95
8.Ekler.....	126
9.Özgeçmiş.....	128

TABLO İÇERİK LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (1990)

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2006)

Tablo 3. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) ve 2006 Uluslar arası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD-2006) karşılaştırılması

Tablo 4. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014)

Tablo 5. Araştırma Gruplarının (ÇG ve KG) Aktivite Kriter Skorlaması

Tablo 6. Araştırma grubunu oluşturan Behçet Hastalarının demografik dağılımı

Tablo 7. Araştırma grubunu oluşturan Behçet Hastalarında klinik bulguların dağılımı

Tablo 8. Çalışma grubu gebelik öncesi 9 ay ile kontrol grubu ilk 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Tablo 9. Çalışma grubunun gebelik öncesi 9 aylık dönemi ile kontrol grubunun ilk 9 aylık dönemdeki klinik bulgularının karşılaştırılması

Tablo 10. Çalışma grubu ilk trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Tablo 11. Çalışma grubunun ilk trimesteri ile kontrol grubunun ikinci 9 aylık dönemdeki klinik bulguların karşılaştırılması

Tablo 12. Çalışma grubu ikinci trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Tablo 13. Çalışma grubunun ikinci trimesteri ile kontrol grubunun ikinci 9 aylık dönemdeki klinik bulguların karşılaştırılması

Tablo 14. Çalışma grubu üçüncü trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Tablo 15. Çalışma grubunun üçüncü trimesteri ile kontrol grubunun ikinci 9 aylık dönemdeki klinik bulguların karşılaştırılması

Tablo 16. Çalışma grubunun gebelik sonrası 9 ay ile kontrol grubunun üçüncü 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Tablo 17. Çalışma grubunun gebelik sonrası 9 ay ile kontrol grubunun üçüncü 9 aylık dönemdeki klinik bulguların karşılaştırılması

Tablo 18. Çalışma grubunda gebelik öncesi, ilk trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester ve gebelik sonrası 9 aylık dönem aktivite skorlarının karşılaştırılması

Tablo 19. Çalışma grubu juvenil BH olan ve olmayan hastalarda klinik aktivite skoru ortalamasının karşılaştırılması

Tablo 20. Çalışma grubu ailesel BH olan ve olmayan hastalarda klinik aktivite skoru ortalamasının karşılaştırılması

Tablo 21. Çalışma grubunda BH'ye eşlik eden diğer hastalıklar

Tablo 22. Kontrol grubunda BH'ye eşlik eden diğer hastalıklar

Tablo 23. Çalışma grubunda gebeliğe eşlik eden durumlar

Tablo 24. Çalışma grubunda gebelik kaybı oranları



GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1.** Araştırma gruplarında oral aft dağılımı
- Grafik 2.** Araştırma gruplarında genital ülser dağılımı
- Grafik 3.** Araştırma gruplarında psödofolikülit dağılımı
- Grafik 4.** Araştırma gruplarında eritema nodosum dağılımı
- Grafik 5.** Araştırma gruplarında göz tutulumu dağılımı
- Grafik 6.** Araştırma gruplarında damar tutulumu dağılımı
- Grafik 7.** Araştırma gruplarında eklem tutulumu dağılımı
- Grafik 8.** Araştırma gruplarında paterji pozitifliği dağılımı
- Grafik 9.** Araştırma gruplarında nörolojik tutulum dağılımı
- Grafik 10.** Araştırma gruplarında ekstragenital ülser dağılımı
- Grafik 11.** Araştırma gruplarında juvenil başlangıçlı Behçet Hastalarının dağılımı
- Grafik 12.** Araştırma gruplarında ailesel Behçet Hastalığının dağılımı
- Grafik 13.** Çalışma grubu gebelik öncesi 9 ay hastalık aktivite skorları ile kontrol grubu ilk 9 ay hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması
- Grafik 14.** Çalışma grubu ilk trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması
- Grafik 15.** Çalışma grubunun ikinci trimesteri ile kontrol grubunun ikinci 9 aylık dönemdeki hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması
- Grafik 16.** Çalışma grubu üçüncü trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması
- Grafik 17.** Çalışma grubu gebelik sonrası 9 ay ile kontrol grubu üçüncü 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması
- Grafik 18.** Çalışma grubunda gebelik öncesi, ilk trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester ve gebelik sonrası 9 aylık dönem aktivite skorlarının kendi içinde karşılaştırılması

KISALTMA LİSTESİ

- ADA:** Adenozin deaminaz
AFP: Alfa fetö protein
APC: Antijen sunan hücre
ASA: Aminosalisilik asit
BH: Behçet Hastalığı
BOS: Beyin omurilik sıvısı
BT: Bilgisayarlı tomografi
ÇG: Çalışma grubu
DNA: Deoksiribonükleik asit
EULAR: European League Against Rheumatism
G:Gauge
GM-CSF: Granülosit monosit koloni stimulan faktör
hCG: Human koryonik gonadotropin
HLA: İnsan lökosit antijeni
HSP: Isı şok proteinleri
ICAM: İntraselüler adezyon molekülü
ICBD:Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
ISG: Uluslararası Çalışma Grubu
KG: Kontrol grubu
MHC: Majör doku uygunluk kompleksi
MICA: Majör doku uygunluk kompleksi klas 1 zinciri ile ilişkili gen
MR: Manyetik rezonans inceleme
NK: Natural killer
NO: Nitrik Oksit

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

SLE: Sistemik lupus eritematosus

TAFI: Trombin ile aktiveşen plazmin inhibitörü

Th1: T helper 1

Th2: T helper 2

TNF: Tümör nekroz faktör

USG: Ultrasonografi

VCAM: Vasküler adezyon molekülü

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü



BEHÇET HASTALIĞININ GEBELİKTEKİ SEYRİ: KONTROLLÜ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

ÖZET

Amaç: Behçet Hastalığı (BH) deri, mukoza ve çeşitli organ ve sistemleri etkileyebilen sistemik bir vaskülitir. Hastalığın patogenezi henüz net olarak anlaşılamamış olsa da genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin hastalığın seyrini etkilediği bilinmektedir. Gebelik süreci ve bu süreçte rol oynayan immün değişiklikler hastalığın seyrini değiştirebilmektedir. Daha önce yapılan gebelik sürecinde BH'nin seyri ile ilgili çalışmalarda gebeliğin Behçet Hastalığını şiddetlendirdiği veya remisyona soktuğu yönünde literatürde farklı bilgiler mevcuttur. Bu farklı verilerden hareketle çalışmamızdaki amacımız gebelikte BH' nin seyrini ortaya çıkarmak ve literatüre katkı sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma ISG (Uluslararası Çalışma Grubu) kriterlerine göre tanı alan 300 kadın hasta ile yapıldı. Çalışmamızda rutin takipleri sırasında gebe kalan 150 Behçet Hastası çalışma grubu (ÇG) olarak benzer yaş grubunda olup gebe olmayan 150 Behçet Hastası kontrol grubu (KG) olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosya verileri ÇG için gebelik öncesi 9 ay, ilk trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester ve gebelik sonrası 9 aylık dönem olmak üzere 27 aylık takip süresinde KG için ise ilk 9 ay, ikinci 9 ay ve üçüncü 9 ay olmak üzere yine 27 aylık takip süresinde değerlendirildi. Oluşturulan klinik aktivite skoru ile değerlendirilen dönemde hastalığın mevcut durumu 0 ile 3 arasında skorlandırıldı ve puan verildi. Bu puanın ortalaması alınarak ÇG gebelik öncesi ilk 9 ay KG ilk 9 ay ile, ÇG ilk trimester, ikinci trimester ve üçüncü trimester KG ikinci 9 ay ile, ÇG gebelik sonrası 9 ay ise KG üçüncü 9 ay ile karşılaştırıldı. Elde edilen veriler Pearson Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi, Fisher Freeman Halton test, Independet t testi (student t testi) ve Mann-Whitney U testi ile incelendi.

Bulgular: Çalışma grubunda ortalama tanı yaşı 24,6 yıl ($p=0,050$) yaş ortalaması 38,6 yıl ($p=0,151$) olarak saptandı. Behçet Hastalığı klinik bulguların ortalama başlangıç yaşı 23,2 yıl ($p=0,090$) gebelik yaşı ortalama 28,7 yıl olarak saptandı ($p=0,448$). Hastalık süresi 5,5 yıl olarak saptandı ve KG' den anlamlı derecede uzundu ($p=0,040$).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda oral aft %100 olarak saptandı. Çalışma grubunda psödo folikülit %49,3 ($p=0,048$), eritema nodosum % 58,7 ($p=0,008$) ve nörolojik tutulum % 2,7 ($p=0,44$) olarak saptandı, diğer klinik bulgulara anlamlı fark izlenmedi. 27 aylık takip süresinde ilk trimesterde artritte ($p=0,010$), ikinci ve üçüncü trimesterde artrit($p=0,002$) ve üveitte ($p=0,013$) tama yakın düzelme tespit edildi. Post partum dönemde takiplerde eritema nodosumda artış saptandı ($p=0,008$). Juvenil başlangıçlı hasta sıklığı çalışma grubunda %10,7 olarak saptandı ($p=0,313$). Juvenil olan hastalarda, juvenil olmayanlara göre gebelik sırasında hastalık seyrinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ailesel BH çalışma grubunda %13,3 olarak saptandı ($p=0,032$). Gebelik sırasında ailesel olan ve olmayan hastalarda BH seyrinde anlamlı fark tespit edilmedi. Gebelik öncesi 9 aylık ve gebelik sonrası (post partum dönem) takiplerde hastalık seyrinde farklılık gözlenmezken ($p=0,905$), birinci trimesterde ikinci ve üçüncü trimesterde hastalık aktivitesinde kontrol grubuna göre ileri düzeyde tama yakın azalma ($p=0,0001$) tespit edildi. İkinci trimesterde ilk trimestere göre azalma belirgin iken ($p=0,0001$), ikinci ve üçüncü trimester arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,132$) ve iyileşme tam remisyon şeklinde görüldü. Post partum dönemde ise kontrol grubuna kıyasla hastalık aktivitesinde artış saptandı ($p=0,002$). Çalışmamızda 5 hastada ilk trimesterde, 1 hastada ikinci trimesterde, 3 hastada üçüncü trimesterde gebelik kaybı gözlemlendi. Ayrıca 1 hastada mol gebelik, 1 bebekte erken doğum, 1 bebekte pulmoner hemoraji, 3 gebelikte ikiz doğum, 2 bebekte gelişimsel kalça displazisi saptandı. Çalışma grubunda 32 hastada BH' ye eşlik eden başka hastalık mevcuttu. En sık 5 hastada anemi, 4 hastada hipotiroidi, 3 hastada hipertansiyon, ürtiker ve diabetes mellitus saptandı.

Sonuç: Özellikle sistem tutulumları açısından BH gebelik seyrinde tama yakın remisyona girerken, post partum dönemde hastalık mukokutan bulgular açısından alevlenebilmektedir. Gebelikteki immün tolerans, progesteron artışı, progesteron dışında gebelikte artan hCG, alfa fetoprotein gibi moleküller, azalmış kemotaksis ve yüksek doz östrojen bu remisyona neden olmuş olabilir. Post partum dönemde progesteronda ani düşüş, hastalıkta tekrar aktivasyona sebep oluyor olabilir düşüncesindeyiz.

THE COURSE OF BEHÇET'S DISEASE DURING PREGNANCY:

A RETROSPECTIVE CONTROLLED STUDY

ABSTRACT

Objective: Behçet's disease is a systemic vasculitis that can affect the skin, mucosa and various organs and systems. Although the pathogenesis has not been fully understood yet, it's known that environmental, genetic and hormonal factors play an important role in the course of the disease. Pregnancy and immunological changes during this process could alter the course of the disease. Previous studies in the literature on Behçet's disease course during pregnancy have shown conflicting results, some showing remission and some showing exacerbation. In our study, the course of Behçet's disease during pregnancy has been studied. Our aim is to observe the course of the disease during pregnancy and analyse the contradictory results in the literature.

Material and Methods: In this study, 150 female Behçet's disease patient, who got pregnant during their routine controls, were included as the study group. Another 150 female Behçet disease patient of the same age group, who were not pregnant were included as the control group. Study group's data were evaluated from patient files for a total follow-up period of 27 months; consisting of 9 months before pregnancy, first trimester, second trimester, third trimester and 9 months after pregnancy. Control group's data were evaluated again for a total follow-up period of 27 months as the first 9 months, second 9 months and third 9 months. The disease activity was scored from 0 to 3 points for the aforementioned study periods by using clinical activity score. Mean of clinical activity score of the first 9 months of the study group and the first 9 months of the control group; first, second, third trimester of the study group and the second 9 months of control group; the 9 months after pregnancy of the study group and the third 9 months of the control group were compared. The obtained data has been analysed with Pearson Chi square test, Chi square test, Fischer exact chi square, Fisher Freeman Halton test, Independent t test and Mann-Whitney U test.

Results: In the study group, mean age at diagnosis was 24,6 years ($p=0,050$), mean actual age was 38,6 years ($p=0,151$). The mean age of onset for the clinical signs of the Behçet's disease was 23,2 years ($p=0,090$) mean age at the time of pregnancy was 28,7 years ($p=0,448$). Mean disease duration was 5,5 in study group, it was significantly longer compared to the control group ($p=0,040$). 100 % of the patients included in this study, had oral ulcers. In the study group, 49,3 % of patients had pseudofolliculitis ($p=0,048$), % 58,7 had erythema nodosum ($p=0,008$) and %2,7 had neurological involvement ($p=0,044$) and these rates were significantly higher than the control group. Apart from these, there was no significant difference for the signs of Behçet's disease between the groups. During the follow up period of 27 months, arthritis ($p=0,010$) in the first trimester, arthritis ($p=0,002$) and uveitis ($p=0,013$) in the second and third trimesters was found to be significantly lower. Erythema nodosum was significantly higher in the post partum period ($p=0,008$). Juvenile onset of the disease rate was 10,7 % in the study group ($p=0,313$). No significant difference was found for the course of the disease during pregnancy between juvenil onset and adult onset disease. Familial Behçet's disease rate was 13, 3 % in the study group and it was significantly higher compared to control group ($p=0,032$). No significant difference was found for the course of Behçet's disease in pregnancy between familial and non familial patients. No significant difference was found between 9 months follow up period before pregnancy of the study group and first 9-months follow up period of the control group ($p=0,905$), whereas disease course was significantly milder during the first trimester, second trimester and third trimester compared to the control group ($p=0,0001$). Decrease in the activity of the disease was more prominent in the second trimester compared to the first trimester ($p=0,0001$), while no significant difference was found between second and third trimesters ($p=0,132$). Disease activity increased significantly during the post partum period compared to the third 9-months period of the control group ($p=0,002$). 5 patients in first trimester, 1 patient in second trimester and 3 patients in third trimester had miscarriage. Also 1 patient had molar pregnancy, 1 patient had early labor, 1 newborn had pulmoner hemorrhage, 3 patients had twin pregnancy and, 2 newborns had hip dysplasia.. 32 patients had concomitant disease.5

patient had anemia, 4 patient had hypothyroidism, 3 patient had hypertension, urticaria and diabetes mellitus.

Conclusion: Behçet's disease remits in pregnancy and activates in post partum period. Immune tolerance, progesterone, other molecules increasing during pregnancy such as human chorionic gonadotropin and alfa-feto protein, decreased chemotaxis and high levels of estrogen may be the reason for the disease remission. Rapid decrease in progesterone levels during post partum period could be responsible for the disease activation.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı tekrarlayan oral aft, genital ülser, eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar gibi deri bulgularının yanı sıra, göz ve eklem bulgularına sebep olabilen, damar sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistem gibi bir çok organ ve sistemi tutabilen bir vaskülitir (1,2). Hastalık ilk defa 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Coğrafik dağılıma göre sıklığında belirgin farklılıklar olsa da, hastalık en sık ülkemizde görülmektedir.

Gebelik sırasında otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların bir kısmında remisyon görülürken, bir kısmında aktivasyon görülebilmektedir. Behçet Hastalığının gebelikteki seyri ile ilgili olarak hastalığın şiddetlendiği veya remisyona girdiği yönünde literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur (3-10) bu nedenle bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır görüşünden hareket ederek bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda; takipleri sırasında gebe kalan Behçet Hastaları, takipleri sırasında gebe kalmanış benzer yaş grubundaki Behçet Hastaları ile karşılaştırılarak, hastalığın gebelik sırasındaki seyri aydınlatılmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tanım

Behçet Hastalığı, tarihte ilk defa bir Türk dermatolog olan Ordinaryüs Profesör Doktor Hulusi Behçet tarafından, 1937 yılında, oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklitolarak üçlü semptom kompleksi şeklinde tanımlanmıştır (1). Takip eden yıllarda hastalığın sadece bu bulgularla sınırlı kalmadığı, vasküler, nörolojik, göz, eklem, gastrointestinal, genitoüriner sistem gibi vücudun birçok sistemini etkileyen multisistemik bir vaskülit olduğu anlaşılmıştır (2).

2.1.2. Tarihçe

Behçet Hastalığı ilk kez Ordinaryüs Profesör Doktor Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklit olarak 1937 yılında başlı başına bir hastalık olarak tanımlanmış olsa da (1) milattan önce 3. ve 4. yüzyılda yaşamış bir hekim olan Hipokrat'ın 'Epidimion' adlı kitabında hastalığı şöyle tarif ettiği bilinmektedir. "Çoğunun ağzı aftöz ülserden etkilenmişti. Genital bölgelerinde akıntılar ve kasıklarda... yaraları da vardı. Kronik seyirli, ağrılı, sulu göz iltihabı... çoğunun görüşünü yok etmekteydi" (11). Hulusi Behçet' in üçlü semptom kompleksine benzer tarifler Blüthe, Planner, Remenovskiy, Shigita, Adamantiades ve Whitwell gibi araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir. Ancak bu yazarlar saptadıkları bulguların sifiliz gibi enfeksiyon hastalıklarının bir bulgusu olabileceğini ortaya atmışlardır (12,13).

Dr. Hulusi Behçet

Yirmi Şubat 1889 yılında İstanbul' da doğmuş, ilköğrenimini Şam' da, tıp öğrenimini Gülhane Askeri Tıp Akademisinde tamamlamıştır. 1914 yılında ihtisas eğitimi bittiğinde Edirne' de görev yapmıştır. Sonrasında tıbbi bilgisini geliştirmek üzere Berlin ve Budapeşte' ye gitmiştir. Döndükten sonra kısa bir süre Hasköy Veneriyal Hastalıklar Hastanesinde çalıştıktan sonra şu an halen İstanbul Üniversitesi

İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji binası olarak kullanılan yapıda Gureba Hastanesinde çalışmıştır. 1933 yılında Darülfünun yerine İstanbul Üniversitesi'nin kurulmasıyla İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalının ilk Anabilim Dalı Başkanı olmuştur.

Hulusi Behçet daha sonra kendi adıyla anılacak olan hastalık ile ilgili ilk gözlemini 1924 yılında uzun yıllar boyunca İstanbul ve Viyana' da takip ettiği oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iritisi olan bir hasta üzerinde yapmıştır. Hulusi Behçet 1930 yılında bir kadın hastada ve 1936 yılında bir erkek hastada benzer bulguları saptaması üzerine, önce bir toplantıda daha sonra da 'Archives of Dermatology and Venereal Diseases' dergisinde yeni bir hastalık olabileceğinden bahsetmiştir. Daha sonra 1937 ve 1938 yıllarındaki görüşlerini 'Dermaologische Wochenschrift' dergisinde yayınlamıştır. Ayrıca Paris'te Dermatoloji Birliğinde görüşlerini sunmuştur. Başlarda özellikle diğer milletlerden olan dermatologlar tarafından bu yeni hastalık inkar edilmeye çalışılsa da Belçika, Avusturya, İsrail, Japonya ve Amerika'dan benzer vakalar sunulmaya devam edilmiş sonra 1947' de Cenevre' de Uluslararası Tıp Kongresi'nde 'Morbus Behçet' olarak kabul edilmiştir. Dr. Hulusi Behçet hayatı boyunca 53' ü prestijli uluslararası dergilerde yayınlanan 196 makale yayınlamıştır (14).

2.1.3. Epidemiyoloji

Behçet Hastalığı belli coğrafik bölgelerde daha sık görülen bir hastalıktır. Uzak doğudan başlayarak Orta Asya'nın bir bölümü ve Ülkemizde biraz daha sık olması ve sık olan bölgelerin tarihi İpek Yolu'nun çizdiği rotayı takip etmesi nedeniyle 'İpek Yolu Hastalığı' ismi de verilmiştir. Bu bölge dışında Dünya' da nadir görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 0.12-0.13/100.000 olarak bildirilmesine rağmen(15) Minnesota eyaletinin OlmstedCounty bölgesinde yapılan çalışmada 5.2/100.000 olarak bildirilmiştir. Avrupa' da 1/15.000-500.000 olarak raporlanmıştır (16). Ancak Japonya, Kore, Çin, İran ve Suudi Arabistan gibi hastalığın sık görüldüğü coğrafyalarda 13.5-22/100.000 sıklığına varabilmektedir (17). Hastalığın en sık görüldüğü ülke Türkiye olup 20-420/100.000 olarak bildirilmiştir (18,19,20,21,22).

Hastalık sıklığı aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında bile farklılık gösterebilmektedir (23). İsrail’de yapılan bir çalışmada 15.2/100.000 olarak bulunmuştur. Yahudilerde bu oran 8.6 iken, Araplarda 26.2 olarak bulunmuştur (15).Almanya da yapılan bir çalışmada Behçet Hastalığı sıklığı 0.3/100.000 olarak bulunmuştur. Berlin’ de Almanlarda, Türk hariç Alman olmayanlarda ve Türklerde bu oran sırasıyla 1.47/100.000, 26/100.000 ve 77/100.000 olarak bulunmuştur (23).

Ülkemizde şimdiye kadarki en yüksek prevalans, FakültemizDermatoloji Anabilimdalı öğretim üyeleri önderliğinde yürütülerek tamamlanan çalışmada saptanmıştır.Türkiye’nin en kozmopolit şehri olan İstanbul sınırlarında ev ziyaretleri ileyürütülen bu çalışmada 42/10.000 olanen yüksek prevelans değeri saptanmıştır (18).Hastalığın sıklığı coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda Ordu, Fatsa’da 37/10.000(20), Ankara’ da 11/10.000(23), İstanbul, Silivri’ de 8/10.000 (19) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde elde edilen en düşük oran 2004 yılında EdirneHafsa’da 20/100.000 olarak bildirilen değerdir(22).

Behçet Hastalığının klinik bulguları da ülkelere göre farklılık göstermektedir. Gastrointestinal sistem tutulumu Japonya da 1/3 sıklıkla görülmekte iken, Türkiye, İsrail ve diğer Akdeniz ülkelerinde bu oran çok düşüktür (24).

Behçet Hastalığı sıklıkla 18-35 yaş arası başlamaktadır(2,25). Hastalığın sık görüldüğü yerlerde tanı erken konurken, nadir görüldüğüyerlerde tanı yaşıilerlemektedir (25).Behçet Hastalığı 55 yaşından sonra çok nadir görülür ve bu yaşta hastalık tanısı çok dikkatli konulmalıdır (2). Hastalık uzak doğu ülkelerinde (Japonya,Çin) 30 yaşından sonra başlarken ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkeleri dehastalığın başlamayaşı daha erkendir(26,27,28,29).

Hastalık erkek ve kadınları eşitoranda etkilemektedir, ancak erkeklerde daha şiddetli seyrettiğine dair yayınlar çoğunluktadır (25,27,30).Yapılan bazı çalışmalarda semptomatik formlarda 7:1 gibi erkek hakimiyetinin olduğu, daha ayrıntılı bir şekilde asemptomatik hastaların dahil edilmesiyle erkek kadın oranının aynı olduğu ifade edilmektedir (2). Bizim ülkemizde yapılan çalışmalarda ise erkek/kadın oranı 1.03-2.1

şeklinde değişkenlik göstermektedir (28,31,32).Körlük yaparak morbiditeyi arttırangöz tutulumu,mortaliteyi artıran merkezi sinir sistemi tutulumu ve pulmoner arter tutulumu erkeklerde kadınlara oranla çok daha sıktır (29,31,32).

2.1.4. Etyoloji ve patogeneze

Behçet Hastalığının etyolojisi, henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde kabul gören görüş, hastalığın genetik olarak yatkın olan bireylerde, eksojen bir uyaranla immün sistemin modüle olduğu, endotel hasarına sebep olarak klinik bulgulara sebep olduğu yönündedir. Temel olarak genetik faktörler, çevresel faktörlerle birlikte infeksiyöz ajanlar ve immün sistem (immün sistem hücreleri ve sitokinler) hastalığın ortaya çıkmasından sorumludurlar(33).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Behçet Hastalığı özel bir coğrafi dağılım gösterir. Ailesel özelliği Japon hastalarda %23 ve Orta Doğu hastalarında %83.4 olarak bildirilmiştir (34). Sınıf 1 HLA(insan lökosit antijeni) ile birliktelik tanımlanmıştır. Bu özellikler patogeneze genetik faktörlerin rol oynadığını desteklemektedir. Major histokompatibilite kompleksi(MHC) sınıf 1 HLAB5 ile Behçet Hastalığı arasındaki ilişki ilk kez Ohno tarafından bildirilmiş (35) ve T hücrelerine antijen sunumunda görev aldıkları bilinmektedir. Bu molekülü kodlayan genler 6. kromozomun kısa kolundadır (36). HLA B5 lokusunda HLA B51 ve B52 alelleri bulunur. Bu hastalığı indükleyen temel alel HLAB51'in HLA-B5101 alellidir. Yapılan farklı çalışmalarda bunun hastalık patogenezinde direkt rol aldığı gösterilmiştir(35,36,37).

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) doğal immün sistemde rol alan proinflamatuvar bir sitokindir. Behçet Hastalarında, Orta Doğu ve Japonya da yapılan çalışmalarda bu genin promotor bölgesindeki bozuklukların Behçet Hastalığı ile ilgili olabileceği gösterilmiştir (37,38).

Faktör V Leiden mutasyonu pıhtılaşma bozukluklarında en sık saptanan mutasyondur (39). Bunu kodlayan gen 1. kromozom üzerinde yer alır.Yapılan farklı çalışmalarda bu gen Behçet Hastalarında %13-%40 arasında olduğu

bulunmuştur(40,41).Bu mutasyonun görüldüğü Behçet Hastalarında venöz tromboz ve tromboembolik risk artmıştır (40).

Major histokompatibilite kompleksi 1 ile ilişkili (MICA) gen ailesi ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır. Bu gen mukozal immünitede rol oynar. Bu genin ürünü olan MICA proteinleri,bakteriyel peptidleri $\gamma\delta$ + t lenfositlere sunar (42,43).

2.1.4.2. İnfeksiyöz Ajanlar

Behçet Hastalığında mikobakteriler, H pylori, Streptokok türleri (S Pyogenes, S salivarius, S fecalis, S sanguis), Borrelia burgdorferi, Herpes Simpleks Virus, Human Herpes Virus 6, Parvovirus B19, Hepatit A,B,C ve E virüsleri zaman zaman hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmuştur (44,45,46). Ancak bu ajanlar hastalığın direkt nedeni olarak düşünülmemektedir. Bu ajanlarla temas sonrası olan immün disregülasyon, hastalığın ortaya çıkmasında etkili olabilirgörüşü bilim adamlarında hakimdir(43).

Isı şok proteinleri(HSP) tüm hücrelerden sentezlenen, bu hastalığın patogenezinin sorumlu ajanlar ile ortak epitoplara sahip bir grup moleküldür (47,48).Streptokoklarda 65 kDa ısı şok proteinleri bulunur. Streptokoksik enfeksiyonlar sırasında bu moleküle karşı B lenfositlerden IgG ve IgA tipi antikorlar sentezlenir. Bu antikorların insan mitokondriyal 60 kDa ısı şok proteini ile çapraz reaksiyon göstermesi, bu moleküllerin ve enfeksiyonların, hastalığın gelişiminden sorumlu tutulabileceğini göstermektedir (43,43,47,48).

Isı şok proteinlerine yanıt, sadece antikordan ibaret değil, 65 kDa streptokokal ısı şok proteinine karşı T hücreleri de yanıt oluşturur. Yine bu yanıt 60 kDa mitokondriyal ısı şok proteinine karşı da gelişir(43,49).

Günümüz bilgileri ışığında, bu moleküller,enfeksiyon ajanlar ile otoimmün hastalıklar arasında bağlantıyı sağlamaktadır (47,48,50).

2.1.4.3 İmmün Sistem

Hücresel İmmün Sistem

Behçet Hastalarında, hastalığın ortaya çıkmasında T hücreleri etkindir. Yardımcı T hücreleri immün sistemde sitokin dengesinden sorumludur. T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. Behçet Hastalığının aktif döneminde bu iki alt grup arasında dengesizlik olduğu ve cevabın Th1 yönünde olduğu gösterilmiştir(51,52).

Adenozin deaminaz (ADA) T lenfositlerin çoğalması, olgunlaşması ve farklılaşması için gerekli olan bir enzimdir. Pürin katabolizmasında görev alır. Adenozin deaminaz düzeyinin otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinmektedir. Bu enzimin miktarındaki artış, Th1 lenfositlerin hastalıkta etkili olduğunu göstermektedir (53).

İnsan lökosit antijeni (HLA) , MHC sınıf 1 ailesinin bir üyesidir. Bu moleküller sitotoksik T hücrelerine antijen sunumundan sorumludur. Bu şekilde antijen sunan hücrelere atijen hazırlayan hücre (APC) denir. Antijen hazırlayan hücreler, sitotoksik T hücrelerine antijen sunduktan sonra, çeşitli sitokinler salar. Bu sitokinlerden interlökin 12 ve interlökin 18, Th1 polarizasyonuna sebep olur. Behçet Hastalarında APC hücrelerinden salınan interlökin 12 ve 18 düzeyi artmış ve bu sitokinlerin genlerinde polimorfizm saptanmıştır. Bu bulgular APC'lerin Behçet Hastalığının patogenezinde etkili olduğunu göstermektedir (54).

Artan Th1 tipi hücrelerden IL-2,6,8,12,17,18 TNF- α ve IFN- γ salınımı ve miktarı da normal bireylere göre artmıştır (54,55). Yapılan çalışmalarda Behçet Hastalarından izole edilen lenfositlerin kendiliğinden TNF γ , IL6 ve IL-8 salgıladığını da göstermiştir. Bu salgılanan sitokinler nötrofil aktivasyonuna sebep olan proinflamatuvar sitokinlerdir (56). Buların dışında bu hastalarda $\gamma\delta$ tipi T lenfositler artar. Bu lenfosit grubu özellikle mukozal lezyonlar ile ilişkilidir (57).

Her ne kadar Behçet Hastalarında IL4-4,6,10,13 gibi Th2 sitokinlerde artış saptansa da, bu artışın Th1 yanıtına reaktif olduğu düşünülmektedir (51).

Hümmoral İmmün Sistem

Behçet Hastalarının büyük bir kısmında B hücrelerinin aktivasyonu sonrasında IgG, IgM ve IgA tipi immünkompleksler oluşur(43,58). Bu immün kompleksler immün sistem hücrelerinin toplanmasına sebep olur (37). Özellikle bu tanımlanan immün kompleksler yolu ile aktiveleşen nötrofillerin, doku hasarına sebep olabileceği bildirilmiştir (59). Ayrıca bu hastalarda anti endotelial hücre antikorlarının arttığı bildirilmiştir. Bu antikor miktarının, hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu hastalarda adezyon ve kemotaksisi sağlayan ICAM-1, VCAM-1, E-selektin gibi hücre yüzey moleküllerinin de sayıca arttığı gösterilmiştir (59).

Diğer İmmün Sistem Elemanları

Behçet Hastalığında bunların dışında monositlerden de IL-1,6,8 TNF- α ve GM-CSF gibi sitokinler salgılanır. Bu ajanlar, nötrofil ve endotel aktivasyonuna, akut faz reaktanlarının artmasına sebep olur. Özellikle salgılandığı bölgeye nötrofilleri çeken önemli bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8 düzeyinin, bu hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir (56,60).

2.1.4.4. Vasküler Sistem ve Koagülasyon Sistemindeki Değişiklikler

Behçet Hastalığı her tipte damarı tutmakla birlikte, bu hastalıkta en belirgin olarak venöz sistem tutulur (42,46). Vasküler sistem tutulumuna endotel disfonksiyonun sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu endotel disfonksiyonu,hastalıkta görülen trombozlara sebep olabilmektedir (61).Behçet Hastalarında görülen endotel bozuklukları arasında, endotelden salınan prostasiklin, von Willebrand faktör ve E-selektin yüksekliği, fibrinolitik sistem anomalileri ve nitrik oksit (NO) yüksekliği gelmektedir (62,63).

Nitrik oksit vücutta endotelden salınan inflamasyonda görevli bir mediatördür. Sitokin, endotoksinlerin salınımını stimüle eder. Diğer adı endotel kaynaklı gevşetici faktör olan NO, vasküler sistemde vazodilatasyona sebep olur. Aynı zamanda oldukça güçlü bir serbest radikaldir. Çalışmalarda Behçet Hastalarında serum NO

metabolitlerinin düzeyinin , normal popölasyondan daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin, hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(62-66).

Behçet Hastalarında NO miktarında artışla beraber, aşırı süperoksit anyonu, ADA aktivitesinde artma, hidrojen peroksitten salınan hidroksil radikalleri gibi serbest radikallerin de özellikle hastalığın aktif döneminde,arttığı gözlenmiştir. Bu artışa rağmen hastalarda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi serbest radikal temizleyici enzim düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (58).

Behçet Hastalarında NO miktarının artışı, bazı farklı mediatörlerin salınımıyla ilişkilendirilmiştir. Homosistein Behçet Hastalarında yüksek olabilen bir metionin ürünüdür. Hiperkoagülobilitesi olan bireylerde yüksek saptanabilmekte, aterotrombogenez ve tromboembolizm ile ilişkilendirilmektedir. Bu molekülün artışıyla IL-6,8 ve TNF- α gibi sitokinler salgılanır, endotel aktivasyonu gerçekleşir. Artan homosistein düzeyi Behçet Hastalarında NO artışına sebep olur (66,67). Son çalışmalarda homosistein düzey yüksekliğinin, Behçet Hastalarında hiperkoagülobilite ve trombozile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (68). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) endotele spesifik farklı bir sitokindir. Endotel hücreleri dışında monositler, makrofajlar ve nötrofillerden de salınır. Anjiogeneze ve NO üzerinden güçlü vazodilatasyona sebep olur. Behçet hastalarında VEGF düzeyleri artmıştır. Bu hastalarda VEGF gen polimorfizminin oküler hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (64). Ayrıca Behçet Hastalarında serum leptin düzeyleri artmıştır. Tümör nekroz faktör alfa, leptin miktarını artırır, artan leptin NO sentezini de artırır (69).

Behçet Hastalığında venöz ve arteriyel trombozların oluşumunda, fibrinolitik ve trombotik sistem arasındaki dengenin bozulması da rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu hastalarda, trombotik sürece ait olan trombin-antitrombin III kompleksi ve protrombin fragman 1+2 düzeyleride yüksektir. Behçet Hastalarında kompensatuar olarak plazmin/a2-antiplazmin gibi fibrinolitik sisteme ait mediyatörlerin düzeyleri de artmıştır(51,70).

Toplumda venöz trombozla ilişkili olarak en sık görülen durum aktive protein C rezistansı olarak tanımlanmıştır. Bunu kodlayan gen 1. Kromozomda yer alır. Bu gende yer alan bir nokta mutasyonu (G1691A) aktive protein C rezistansının temelini oluşturur. Yapılan çalışmalarda bu mutasyona Behçet Hastalarında daha sık rastlanmış ve hastalıkta görülen venöz trombozlara sebep olabilecek faktörlerden birisi olarak değerlendirilmiştir (71-73).

Behçet Hastalarında aktive protein C rezistansı dışında fibrinojen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, von Willebrand faktör, von Willebrand faktör antijeni, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış, antitrombin III ve Protein S düzeylerinde düşüş görülmüştür(70). Koagülasyon sisteminde fibrinoliz başladıktan sonra bunun ilerlemesini trombin ile aktifleşen fibrinoliz inhibitörü (TAFI) durdurur. Trombin ile aktifleşen plazmin inhibitörü(TAFI), etkisini plazmini inhibe ederek gösterir. Behçet Hastalarında TAFI düzeyleri tromboz olsun olmasın tüm Behçet Hastalarında yapılan çalışmalarda yüksek bulunmuştur. Bu durum oluşan trombüsün rezolüsyonunu engellemektedir (74).

2.1.5. Klinik Bulgular

Mukokutanöz Bulgular

Mukokutanöz bulgular Behçet Hastalığında sık görülür. Bunlar oral aft, genital ülser, papülopüstüler lezyonlar, eritema nodosum, paterji fenomeni ve diğer deri bulguları olarak ayrılabilir (1,29,35,75,76,77).

Oral aft

Oral aft neredeyse hastaların tümünde görülmektedir. Ağrılı ve rekürrendir. Birkaç hafta içinde kendiliğinden gerilemektedir (75,78,79).

Sıklıkla dudak iç kısmı, bukkal mukoza ve ağız tabanı gibi keratinize olmayan bölgelerin yanı sıra dil, gingiva da etkilenmektedir. Eritemli halo ile çevrili, oval veya yuvarlak, üzeri sarımsı psödomembran ile kaplıdır. Morfolojik olarak minör, majör veya herpetiform karakterde olabilir. Minör aftlar çap olarak 10 mm'den küçük, sıklıkla 3-6 mm arasında, birleşmeye meyilli, skar bırakmadan iyileşir. Major ülserler

10 mm' den daha büyük, derin, daha ağrılı, iyileşirken sıklıkla skar bırakır. Herpetiform ülserler ise çok sayıda, 1-2 mm çapında grup yapan ülserlerle karakterizedir (75, 78).

Uluslararası Behçet Hastalığı'nın 1990 yılındaki kriterlerine (ISG) göre oral aft Behçet Hastalığı kriterleri içinde kesin gerekli olanıdır. Bir yıl içerisinde en az 3 kez tekrar etmelidir. Sıklıkla hastalığın en erken bulgusudur(80)(Tablo 1). 2014 yılında revize edilen kriterlerde bu bulgu kesin gerekli olmaktan çıkmıştır. Hastalığın tanısında puanlama sistemine geçilmiştir (81).

Oral aft mukozal travma ile tetiklenebilir bu da mukozal paterji fenomeninin bir sonucudur(82).

Oral aftın ayırıcı tanısında herpes simpleks, rekürren aftöz stomatit, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonu öncelikle düşünülmelidir. Herpes simpleks, herpetiform oral aftlar gibi çok sayıda, küçük, birleşmeye eğilimli lezyonlarla karakterizedir. Ayırıcı tanıda Tzanck testi kullanılabilir. Tzanck incelemede çok çekirdekli birbiri ile birleşmiş hücrelerin (balonning dejenerasyon) görülmesi herpes lehinedir(83). Ayırımın yapılamadığı durumlarda lezyondan PCR ile herpes virüs DNA bakılabilir. Deride hedef benzeri lezyonlar eşlik ediyorsa, eritema multiforme düşünülebilir. Aftöz lezyonlarla gelen hastada, ilaç anamnezi dikkatli alınmalıdır. Lezyonlar belli bir ilacı takiben hep aynı yerde tekrarlıyorsa fiks ilaç erüpsiyonu düşünülmelidir. Rekürren aftöz stomatit ile ayırımında; damak farenks ve dişetlerini de tutabilmesi, aynı yerde nüks etmeye meyilli olması, kalınlaşmış ve kıvrımlar yapan bir mukozanın gelişmesine yol açması, majör aftların eşlik edebilmesi skar dokusunun oluşması ayırıcı tanı farklılıkları olarak literatürde sayılsa da ayrılması çok zor, sistemik bulguların eşlik etmemesi ise ayırıcı yardımcı olabilir.

Genital ülser

Behçet hastalığının en karakterize bulgularındandır. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan üç semptomlardan biridir. Tüm hastaların %57-93'ünde gözlenir (75,79,84) kadınlarda daha sıktır (85). Sıklıkla papül ya da püstül olarak başlar. Görünümü oral aft gibi keskin sınırlı, ortası gri-sarı fibrin ile kaplıdır. Oral afttan daha

uzun süreli, ağrılı olabilmekle birlikte, özellikle kadınlarda semptomsuz seyredabilmektedir(79,86).Lezyonlar %70 oranında skatris ile sonlanabileceğinden başvuru anında lezyon olmasa bile skatris açısından hastalar incelenmelidir.Erkeklerde en sık yerleşim yeri skrotum iken bunu glans ve korpus penis yerleşimi izler. Kadınlarda en sık labiumlarda yerleşir, bunu vulva, vajen, serviks yerleşimi izler. Vulvada yerleşen majör ülserler iyileşirken, doku kayıplarına yol açabilmektedir. Her iki cinste; perianal bölge ve inguinal kıvrımlarda lezyon yerleşebilir (75,76,87,88). Nadir de olsa lezyonlar iyileşirken mesane, üretra ve rektuma fistülize olabilir (89).

Ayırıcı tanıda genital herpes düşünülebilir. Genital herpeste lezyonlar çok sayıda ve sirsine bordürlüdür. Oral aftta olduğu gibi tzanck yayma ve herpes PCR inceleme bu olguların ayırıcı tanısında faydalı olabilir. Bunun dışında fiks ilaç erüpsiyonu ve genital ülserle seyreden diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar düşünülmelidir.

Papülopüstüler lezyonlar

Eritemli zeminde yerleşmiş, folikülit veya akne benzeri steril püstüllerle karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla papül olarak başlayıp, 24-48 saatte püstüle döner. Foliküler veya non foliküler olabilir. Gövde, alt ekstremitte ve yüz yerleşimi sıktır. Yapılan bir çalışmada normal popülasyonda %89 oranında görülmekte iken, Behçet Hastalarında %96 oranında gözlenmiştir (90). Normal popülasyonda da bu kadar sık görülmesi sebebiyle spesifitesi düşüktür ancak Behçet Hastalarında en sık gözlenen deri bulgusudur.Yapılan başka bir çalışmada gövde ve ekstremitte yerleşimli non foliküler lezyonların immünfloresan olarak ve histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit özellikleri gösterdiği, hastalık için daha spesifik olduğu sonucuna varılmıştır(91,92). Papülopüstüler lezyonlar norma popülasyonda çok sık görülmesi sebebiyle, Behçet Hastalığı tanısı alacak olan hastaların, ancak histopatolojik veya immünfloresan olarak vaskülitin gösterilmesi durumunda tanı kriteri olarak kabul edilmesi önerilmiştir (93).

Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Sıklıkla alt ekstremitelerde gözlenen, ceviz ya da fındık büyüklüğünde, ağrılı, sert, endüre lezyonlardır. Sıklıkla alt ekstremitelerde görülse de üst ekstremitelerde, daha da nadir olarak kalça, boyun ve yüzde de görülebilirler. Sıklıkla 2-3 haftada, ülserleşmeden bazen hafif skuamlanarak kaybolur. Yerinde koyu tenlilerde daha sık olmak üzere post lezyonel hipo veya hiperpigmentasyon bırakabilir.

Eritema nodosum benzeri lezyonlar kadınlarda daha sık olmak üzere, hastaların %15-78' inde (yaklaşık 1/3) görülebilir (75,76,84). Klasik eritema nodosum sebepleri arasında gebelik, üst solunum yolu enfeksiyonları, tüberküloz, sarkoidoz gibi granulomatoz hastalıklar, ilaçlar, diğer bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, maligniteler, inflamatuvar barsak hastalıkları sayılabilir. Behçet Hastalığında görülen lezyonlarda klasik eritema nodosumdan farklı olarak papülopüstüler lezyonlarda olduğu gibi histolojik ve immünfloresan incelemelerde vaskülitik temelli olduğu gösterilebilir (92,93,94).

Yüzeyel Tromboflebit

Ertiemli, hassas, yüzeyel damar trasesi boyunca gözlenen lineer ve nodüler lezyonlarla karakterizedir. Nodüler yüzeyel tromboflebit atakları sıklıkla eritema nodosum ile karışır.

Behçet Hastalarında vasküler tutulum %7.7-60 arasındadır (84).Kliniğimizde yapılan bir çalışmada vasküler tutulum oranı %14.3 olarak bulunmuştur en sık damar tutulum şekli ise %53.3 oranı ile yüzeyel tromboflebittir (95). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (96). Damar tutulumu hastalıktan önce, tanı anında ya da hastalık takibi sırasında ortaya çıkabilir (95).

Ekstragenital ülser

Boyun, koltuk altı, meme arası, bacak arası, parmak arası gibi büküm yerlerine daha sık yerleşen, klinik olarak aftöz lezyonlara benzeyen, kenarları eritemli ve

ödemli, halo ile çevrili, zımba ile delinmiş gibi keskin sınırlı, ortası sarı-gri fibrinöz membranla kaplı lezyonlardır. Tekrarlayan olgularda sıklıkla skatris bırakır. İlk defa kliniğimizde yapılan bir çalışmada tanımlanmış olup yaklaşık %3 oranında tespit edilmiştir (97).

Paterji Testi

Paterji reaksiyonu, herhangi bir fiziksel uyarana karşı oluşan deri hiperreaktivitesidir. Paterji testinde bu hiperreaktivite için steril iğne ucu uyarıcı olarak kullanılır. Sonrasında Behçet Hastalarında papülopüstüller lezyonlara benzer lezyonlar gelişir. Test için en az 20G steril iğne ucu ön kola 45 derecelik açıyla uygulanır. Reaksiyonun gelişebilmesi için en az dermise kadar 5 mm inilmeli ve en az 2 noktaya enjeksiyon uygulanarak, 24-48 saat sonra değerlendirilir, 2 mm üzerinde eritemli zeminde, papül ya da püstül oluşumu pozitif kabul edilir. Paterji reaksiyonu için serum fizyolojik veya otolog serum da kullanılabilir (98). Erkeklerde daha şiddetli pozitiflik vermekle birlikte bunun hastalık şiddetiyle ilgisinin olmadığı (99), paterji testinin hastalığın aktif döneminde pozitifleşip, remisyon döneminde negatifleştiği yönünde yayınlar mevcuttur (100,101).

Paterji testinin pozitiflik oranı %6-71 arasındadır. Batılı ülkelerde testin pozitiflik oranı ve tanı koyduruculuğu düşük iken Japonya'da ve Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranı %70'e varabilmektedir.

Oral paterji testi, deri paterji testine alternatif olarak veya beraberinde yapılabilir. Oral paterji testinde enjeksiyon ön kol yerine ağız içine yapılır. Oral mukozada püstül ya da aft olması pozitif kabul edilir (102,103).

Paterji testinin özgüllüğü yüksek, ancak duyarlılığı Akdeniz, Uzak Doğu ve Orta doğu ülkeleri dışında çok düşüktür. Uluslararası çalışma grubuna göre özgüllüğü %90, duyarlılığı %85'dir. Zaman içinde paterji testinin pozitifliğinin düştüğünü de söyleyen yayınlar vardır (104,105,106). Yapılan bazı çalışmalarda iğnenin kalınlığının (94) ve küntlüğünün de (107) test sonuçlarını etkileyebildiği gösterilmiştir. Daha kalın ve daha künt iğne ile daha fazla pozitiflik gözlenmektedir. Özgüllüğü yüksek olduğu için tanı kriterlerinde yer almaktadır (80).

Paterji testi Behçet Hastalığı dışında Sweet Sendromu, piyoderma gangrenosum, inflamatuvar barsak hastalıkları, eozinofilik püstüler folikülitte, interferon alfa ile tedavi edilen kronik myelositer lösemi hastalarında, nadiren spondiloartropatiler ve sağlıklı bireylerde de pozitif olabilmektedir (108-115).

Diğer deri belirtileri

Pyoderma gangrenosum , eritema multiforme , Sweet sendromu benzeri lezyonlar, palpabl purpura, hemorajik bül, subungual infarkt, furonkül ve abse diğer deri bulguları arasında yer alır (116-120).

Bunun dışında pernio benzeri deri belirtileri, akral yerleşimli papülonodüler lezyonlar, poliarteritis benzeri deri lezyonları hastalıkla ilgili daha yeni tanımlanan ve daha az görülen deri bulgularıdır (121-124).

Göz tutulumu

Göz tutulum sıklığı yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir. Türkiye'deki serilerde %37-47 (125,126), İran ve Japonya'da % 70'e yakındır (127,128). Göz tutulumu için risk faktörleri arasında erkek cinsiyeti, genç erişkin hastalar ve eşlik eden merkezi sinir sistem tutulumudur.

Göz bulguları hastalığın ikinci veya üçüncü yılında görülür. Genelde bilateraldir. Ataklarla seyreder. Tedavi edilmezse 2-4 haftada kendiliğinden geriler. Ön üveit, arka üveit veya pan üveit şeklinde görülebilir. Tedaviye rağmen %25-45 oranında körlük bildirilmiş olup önemli bir morbidite sebebidir. Hipopiyonlu ön üveit Behçet için karakteristik bir bulgu olarak kabul edilir (129). Sklerit, episklerit, keratit, glokom, vitröz hemoraji, optik nörit, retinal ven oklüzyonu ve retinal neovaskülarizasyon diğer göz lezyonlarıdır (130,131). Erkeklerde 2 kat daha sıktır (27).

Kas İskelet Sistemi Tutulumu

Uluslararası Behçet çalışma grubu kriterlerinde yer almasa bile, sık görülen bulgulardandır ve yaklaşık %16.7 hastada ilk bulgu olarak ortaya çıkmaktadır.

(128,132). Dr. Hulusi Behçet, ilk hastalığı tanımladığı yıllarda bile eklem tutulumunun sık olduğunu bildirmiştir (1,2).

Alevlenme dönemlerinde en sık monoartiküler tutulumu görülmekle birlikte, daha nadir olarak oligo veya poliartriküler tutulum çıkabilir. Sıklıkla asimetriktir, ancak simetrik tutulum da görülebilir. En sık diz tutulur, sıklık sırasıyla diğerleri ayak bileği, dirsek, el bileği, el ve ayakta küçük eklemlerdir. Kalça ve omuz eklemlerinin tutulumu nadirdir. Tekrarlayan artrit atakları genellikle 2-4 hafta içinde eklemden hasar bırakmadan iyileşir. Kronik artrit şeklinde seyir az sıklıkta olup, oligo, poli ve daha az monoartrit şeklindedir. Behçet Hastalığının seyrinde nadiren deformite veya radyolojik erozyonlar görülebilir (76). Sakroiliyak eklem tutulumu %0.5-1 oranında bildirilse de, BH' de sakroileit bulunmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (133). Artrit atakları arasında akut faz değerleri yükselir. Otoantikorlar negatiftir. Eklem fonksiyonu ile elde edilen sıvı genellikle inflamatuvar özelliktedir ve müsin pıhtı testi pozitifdir. Sinoviyum histolojisi nonspesifiktir(129).

Sinir Sistemi

Sinir sistemi tutulumu Behçet Hastalarında farklı oranlarda bildirilmişse de ülkemizde yapılan çalışmalarda %5-7 olarak bulunmuştur (134,135). Ancak uzun süre izlenen hastalarda bu oran %13'lere kadar çıkmaktadır(31). Erkek cinsiyette kadınlardan çok daha sık görülmektedir (136).

Behçet Hastalığında sinir sisteminde sıklıkla merkezi sinir sistemi tutulumu gözlenir, çok nadir periferik sinirleri de tutabilir (137). Merkezi sinir sistem tutulumu parankimal ve non parankimal olarak incelenir. Parankimal yapılarda en sık beyin sapı sonrasında sırasıyla bazal ganglionlar, diensefalik yapılar(hemisferler), internal kapsül ve spinal kord etkilenir ve kötü prognoz göstergesidir. Non-parankimal tutulumda venöz tromboz, aseptik menenjit,intra-ekstrakraniyal anevrizma ve arteriyel vaskülit (138) %18 oranında ve daha iyi prognozludur (139).

Klinik bulgular tutulan bölgeye göre oldukça değişkendir. Parankimal tutulumda beyin sapı tutulmuşsa, şiddetli baş ağrısı görülür. Bunun dışında etkilenen kraniyel sinirlere göre buna eşlik eden semptomlar, konuşma bozukluğu ve ataksi

görülebilmektedir(140).Hemisfer tutulumunda klinik multipl skleroz (MS)1 benzer(141). Ayrıca baş ağrısı gibi belirsiz bir semptomla başvuran hastalarda yapılan nörolojik muayenede tesadüfen reflekslerde kayıp gibi semptomlara rastlanabilir. Bu da sessiz form olarak isimlendirilir (142).Parankimal tutulumda beyin omurilik sıvısında glukoz düzeyi normal iken, protein miktarı artmıştır, pleositoz eşlik edebilir(143).Eşlik eden beyin omurilik sıvısında anormal bulgular varsa, prognoz kötüdür (144,145).

Non parankimal tutulum venöz tromboz, dural ven trombozu olarak kendini belli eder. Dural sinüslerden en sık sagittal sinüs tutulur (146). Venöz tromboz durumunda venöz dönüşün azalması ve kafa içi basıncın artmasına bağlı olarak bulantı, kusma, baş ağrısı, şuur bulanıklığı görülür. Merkezi sinir sistemi ile ilgili anevrizmalar Behçet Hastalığında nadirdir. Bunlar intrakraniyal veya çok daha nadiren ekstrakraniyal olabilir. İntrakraniyal arterlerden karotis ve vertebral arter sıklıkla tutulur (143). Non parankimal tutulumda artmış beyin omurilik sıvısı basıncı dışında, diğer bulgular normaldir(146).

Periferik sinir tutulumu vaskülitlerde olduğu gibi mononöritis multipleks şeklinde olabilir. Bunu dışında Guillain-Barré sendromu, sensorimotor veya otonom nöropati şeklinde olabilir(134).

Vasküler Sistem Tutulumu

Behçet Hastalığı her çapta damarı tutabilen sistemik bir vaskülitir. Vasküler sistem tutulumunda orta ve büyük çaplı damar tutulumu ele alınacaktır. Damar tutulumunda direkt damarın endoteli tutularak trombüs oluşumuna sebep olabilir ya da bu damarları besleyen vasa vasorumlar tutularak, damarlarda genişlemelere (anevrizma-varis) sebep olabilmektedir. Behçet Hastalarında damar tutulumu arteriyel ve venöz lezyonlar olarak incelenir (95,147).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada 2319 hasta arasından vasküler tutulumu olan 332 hasta incelenmiştir (95). Vasküler tutulum oranı Behçet Hastaları arasında %14.3 olarak saptanmıştır. Erkeklerde, kadınlara göre 5 kat daha sık meydana gelmiştir. Vasküler tutulum için ortalama yaş 30 olarak saptanmıştır. Hastaların %15' inde ilk başvuru semptomu olmuştur. Vakaların %32,8' inde ilk tanı anında diğer

bulgularla birlikte vasküler tutulum da mevcuttur. Hastaların %33,7' sinde tanı sonrası ilk 5 yılda damar tutulumu olmuştur. Hastaların %53,3'ünde yüzeysel tromboflebit, %29,8' inde derin ven trombozu, %3,6 hastada arteriyel lezyon, %13,3 hastada birkaç vasküler tutulum bir arada görülmüştür. En sık damar tutulum şekli yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozunun da en sık tuttuğu yer alt ekstremitelerdi(95).

Arteriyel lezyonlar venöz lezyonlara göre daha seyrek olmakla birlikte morbidite ve mortalitesi yüksektir. Lezyonlar oklüzyon, stenoz veya anevrizma şeklinde olabilir(95,118). Sıklıkla pulmoner arter tutulur. Bunu dışında koroner, renal, femoral, mezenterik arter gibi tüm arterleri tutabilir(148). Pulmoner arter tutulumu en sık pulmoner arter anevrizması olarak ortaya çıkar ve yapılan bir çalışmada Behçet Hastalarında en sık ölüm sebebi olarak bildirilmiştir (149). Nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ateş ve terleme görülebilir. Hemoptizi ilk bulgu olabilir(150,151).

Venöz tutulum venöz oklüzyona bağlı derin ven trombozu ya da variköz genişleme şeklinde olabilir. Yüzeysel tromboflebit deri bulguları bölümünde, dural sinüs trombozu nörolojik tutulum bölümünde bahsedilmiştir. Bunların dışında arterlerde olduğu gibi her çapta venleri tutabilir. Bu hastalarda derin ven trombozu, portal ven trombozu, vena cava superior veya inferior trombozu, vena porta trombozu Budd-Chiari sendromu gibi tutulumlar olabilir (95). Bulgular tutulan vene göre farklılık gösterir. Derin ven trombozunda etkilenen ekstremitede hızlı bir şekilde şişme ve ağrı vardır. Sıklıkla alt ekstremitede görülür. Superior ve inferior vena kava trombozu kendi ismiyle anılan sendromlarla bilinir. Superior vena kava sendromunda nefes darlığı en sık semptom olup; dispne, baş ağrısı, yüzde ve kollarda ödem, boyun venlerinde distansiyon görülebilir (152). Inferior vena kava sendromunda alt ekstremitede ödem, taşikardi görülebilir (153). Budd-Chiari sendromunda akut karın ağrısı, ikterik görünüm, karaciğer enzimlerinde aniden yükselme, asit ve splenomegali görülebilir(154). Özellikle genç erkek hastalarda Budd-Chiari sendromunun en sık sebebi Behçet hastalığıdır. Vena porta trombozunda ateş, zamanla hafifçe artan karın ağrısı görülebilir. Herhangi bir semptom vermeden portal venöz hipertansiyon bulguları ortaya çıkabilir (155).

Behçet Hastalığı abdominal boşlukta büyük damarları tutabilir ve buna bağlı olarak mezenter iskemi ve enfarkt görülebilir (156,157). Venöz tromboza bağlı Budd-Chiari, portal venöz tromboz, vena cava inferior trombozu, ayrıca portal vende kavernöz transformasyon görülebilir (158,159).

Kalp tutulumu

Behçet Hastalığı endokard, miyokard veya perikardı veya kalbi besleyen koroner damarları tutabilir. Buna bağlı olarak en sık intrakardiyak trombüs veya perikardit görülmek üzere, endomiyokardial fibroz, miyokard enfarktüsü, kapak bozuklukları, septum anevrizması, endokardit, miyokardit şeklinde olabilir (160-165). Yapılan postmortem çalışmalarda kalp tutulum oranı %6 olarak bulunmuştur. Erkeklerde çok daha sıktır (160). Ülkemizde tek olgu bildirimleri şeklinde yayınlar vardır.

Gastrointestinal sistem tutulumu

Behçet Hastalığında gastrointestinal sistem tutulumu, Türkiye, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde %3-5 arasında değişirken, İngiltere ve Uzak Doğu' da %32-60 arasındadır (166). Temelinde vaskülit olan Behçet Hastalığı'nda intestinal tutulum iki farklı şekilde olabilir. Küçük damar tutulumu ön plandaysa mukozal ülserasyonla, büyük damar tutulumu ön plandaysa geniş enfarktler olabilir. Mukozal tutulum en sık ileoçekal bölgede gözlenir. Rektal bölge ve anüs çok nadir tutulur (167). Tutulan bölgeye göre fistülleşme, kanama, perforasyon gelişebilir. Tedavi sonrası tekrarlama eğilimindedir (168). Semptomatik olgularda kolonoskopide tek veya çok sayıda ileoçekal bölgede ülserasyon görülür, çok nadiren tüm kolonu tutabilir (169,170). Sıklığında olduğu gibi tutulum da coğrafi değişiklik göstermektedir. Ülkemizde illeoçekal bölgedeki lezyonlar çok sayıda ve yüzeyseldir, Uzak Doğu' da daha az sayıda ve daha derindir. Bu nedenle perforasyon daha sık görülebilir. (169-171). Behçet hastalığı intestinal tutulumu Crohn hastalığı başta olmak üzere, tüberküloz ve diğer vaskülitler ile karışabilmektedir (172). Behçet Hastalığında Crohn hastalığına göre daha derin ve geniş ülserler görülür, granülom oluşumu daha nadirdir ve perforasyon daha sıktır (173).

Nadir de olsa Behçet Hastalarında özefagus tutulabilir. Burada erozyon, lineer veya aftöz ülserler, perforasyon, penetrasyon ve fistülizasyon görülebilir(174,175).

Gastrointestinal sistemde en az mide etkilenir ve en sık aftöz ülser gözlenir. Pilor kanalında stenoz, Dieulafoy ülseri de gelişebilir. Duedonum ülserleri de Behçet Hastalarında görülebilir (176).

Böbrek ve Genitoüriner Sistem Tutulumu

Behçet Hastalarında böbrek tutulumu son yıllarda çok daha sık olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Behçet Hastalarında %10.8 sıklıkla proteinüri veya hematüri tanımlamıştır(177). Başka bir çalışmada böbrek tutulum sıklığı %3.8 olarak saptanmıştır (178). Glomerülonefritler, renal arterde anevrizma, stenoz veya renal ven trombozu bu hasta grubunda böbrek tutulumuna sebep olsa da, amiloidoz ve ilaç toksisiteleri nadir de olsa bu hastalarda önemli böbrek yetmezliği sebeplerindendir (179).

Behçet Hastalarında epididimit ve varikozel sıklığı artmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sıklığı %6-8 arasında değişmektedir (180-182).Epididimit 1-2 hafta sürer ve tekrarlayıcıdır (183).Bunun dışında sistit, dizüri, noktüri, urge inkontinans gibi alt üriner sisteme ait şikayetlerin bu hastalarda arttığını ifade eden yayınlar mevcuttur(180).

2.1.6. Gebelik ve Behçet

Behçet Hastalığı multisitemik bir hastalık olmasına ve özellikle fertil çağlarda klinik bulguların daha aktif olmasına rağmen, bu hastalığın gebelik seyri ile ilgili çalışmalar ne yazık ki oldukça azdır.

Bu konu ile ilgili ilk çalışma 1988 yılında Tunus' tan Muhammed Hamza ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 12 hastada remisyon, 9 hastada aktivasyon görülmüştür. Behçet Hastalığının gebelikteki seyrinin hastadan hastaya değişebileceği ifade edilmiştir (3).

Diğer bir yayın1997 yılında Güney Kore’ den Dongsik Bang ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Japon Araştırma Komitesi’nin kabul ettiği kriterlere göre tanı alan 27 Behçet Hastası 2-6 aylık sürelerle klinik olarak incelenmiş; hastaların 18’ inde hastalıkta artış, 9’ unda remisyon gözlenmiştir. İlerleme olan hastaların 1 tanesi komplet, 5 tanesi inkomplet, 12 tanesi şüpheli Behçet Hastası olarak değerlendirilmiştir. Aktive olan 18 hastanın 12 tanesi Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı almıştır. Klinik aktivasyondan dolayı 4 gebelik sonlandırılmıştır. En sık aktivasyon bulgusu olarak genital ülser saptanmış ve genital ülser oluşumundan da gebelik sırasında genital bölgede artan kan akımı sorumlu tutulmuştur (4).

1997 yılında Marsal ve arkadaşlarının gebelik komplikasyonları açısından 36 Behçet Hastasını, rekürren oral aft olan ve her hangi bir sağlık sorunu olmayan gebeliklerle karşılaştırmışlar, gebelik komplikasyonları açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Gebelik sırasında Behçet Hastalığının seyri sorgulandığında biri oral aft, diğeri Budd-Chiari sendromu olmak üzere sadece iki hastada aktivasyon saptanmıştır (5).

2003 yılında kliniğimizden Akdağ Köse’ nin yaptığı bir çalışmada 50 Behçet Hastasının gebelik süreci incelenmiştir. Bu 50 hastaya gebelik öncesi, ilk trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester ve postpartum dönemde aktivasyonlarına göre puan verilmiştir. Buna göre gebelik öncesi dönem, her bir trimester ve gebelik sonrası dönem kendi içinde karşılaştırılmıştır. Gebelik öncesi dönemle ikinci ve üçüncü trimesterde klinik bulgulardaki azalma anlamlı oranda saptanırken, ilk trimester ve post partum dönemde fark saptanmamıştır (6).

2004 yılında Nadji ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelik öncesi, gebelik sırası ve gebelik sonrası 77 hasta hekim global inceleme skoru ve İran Behçet Hastalığı Dinamik Aktivite Skoru ile değerlendirilmiştir. Bu skorlamaya göre gebelik sırasında %40 hastada hastalık aktivitesi değişmez iken, % 21 hastada hastalık şiddetinde azalma, %29 hastada hastalık şiddetinde artma saptanmıştır (7).

2005 yılında Jim Jadaon ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 135 gebelik incelenmiştir. Gebelik süresince ve post partum dönemde remisyon daha sık görülmüştür. Ancak düşük oranı, sezaryen sıklığı ve gebelik komplikasyonları Behçet Hastalığı olan grupta daha sık görülmüştür (8).

2013 yılında Nicolas Noel ve arkadaşları 46 Behçet Hastasının gebeliğini incelemişlerdir. Tedavi modifikasyonu gerektiren veya yeni bulgunun ortaya çıktığı durumlar aktivasyon olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalarda gebe olmadığı dönemde aktivasyon ortalaması, gebe olduğu dönemle kıyaslanmıştır. Hastalığın gebelikte daha iyi seyirli olduğu ifade edilmiştir (9).

2014 yılında Canteke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 24 Behçet Hastası incelenmiştir. Behçet Hastalığına yönelik her hangi bir semtöpmu olmayan hastalar remisyon, tedavi modifikasyonu gerektiren eski tutulum veya yeni meydana gelen tutulum aktivasyon olarak kabul edilmiştir. Son gebeliklerinde 14 hasta remisyonunda kabul edilirken, 8 hastada hastalık seyrinde değişiklik görülmemiştir 2 hastada aktivasyon görülmüştür. Komplikasyon oranları sağlıklı kontrollerde karşılaştırıldığında, anlamlı fark saptanmamıştır (10).

2.1.7. Juvenil Behçet

Juvenil Behçet, tanı kriterlerini 16 yaşından önce tamamlayan hasta grubunu tanımlamak için kullanılır. Juvenil Behçet Hastalığının çalışmalarda oranı %1,6 ile 3,14 arasında değişmektedir. Fakültemizde yapılan bir incelemede bu oran %3,14ve %5,32 olarak tespit edilmiştir(29,184).Juvenil hasta grubunda aile öyküsü daha sıktır (185). Genital ülser sıklığının arttığını (186,187) veya azaldığını(188,189) söyleyen yayınlar mevcuttur. Ancak fakültemizde yapılan incelemede genital ülser sıklığı eşit bulunmuştur (29,184).Erkek kız oranı hemen hemen eşittir. (29,184,187)Eritema nodosum ve psödo folikülit juvenil Behçet Hastalarında daha sık bulunmuştur (29,184). Göz tutulumu ve büyük damar tutulumu juvenil grupta daha sık olmasına rağmen erişkin Behçet Hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir (29,184).Artrit sıklığı iki grupta benzer bulunmuştur (184). Gastrointestinal

semptomlar çocuklarda daha nadirdir (190,191). Genel olarak juvenil Behçet hastalığında klinik seyir erişkin Behçet Hastalığına benzer bulunmuştur (184).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Behçet Hastalığının spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalık tanısı klinik bulgulara dayanarak konur. Hastalığa spesifik her hangi bir laboratuvar bulgusu da henüz tanımlanmamıştır. C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, immünoglobülinler, kompleman düzeyleri gibi akut faz reaktanları yüksekliği ve lökositoz hastalığın aktif olduğu dönemde artmış saptanabilir(192). İdrar tetkikinde hematüri veya proteinüri görülmesi böbrek tutulumu lehine olabilir (177,178). Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ilaç yan etkisini öncelikle akla getirmekle beraber nadir de olsa Budd- Chiari sendromunda görülebilir (154). Ayrıca eklem tutulumunda sinoviyal sıvı bulguları, gastrointestinal sistem tutulumunda endoskopi ve histopatolojik inceleme, nörolojik tutulumda MR, BT ve BOS bulguları, kardiyak tutulumda anjiyografi ve ekokardiyografi bulguları, damar tutulumunda Doppler USG bulguları yarar sağlayabilir(193).

2.1.9. Histopatoloji

Behçet Hastalığının temel histopatolojik görünümü vaskülit ve trombozdur. Erken lezyonlarda nötrofilden zengin infiltrasyon ve lökositoklastik vaskülit bulguları görülebilir. Bu bulgular arasında nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstrasvazasyonu, post kapiller venüllerde fibrinoid nekroz şeklinde olabilir (79).Geç lezyonlarda nötrofil hakimiyeti azalır, lenfositlerden zengin vaskülitik reaksiyon şeklinde olabilir (194). Yapılan çok merkezli bir çalışmada, foliküler lezyonları olan hastaların fotoğrafları, klinik bilgileri ve biyopsi örnekleri incelenmiştir. Foliküler lezyonu olan hastalarda baskın olarak perivasküler nötrofilik infiltrasyon görülmesine karşın, bu lezyonların sadece klinik görünüm ile ayrılamayacağı, histopatolojik olarak incelemek gerektiği vurgulanmıştır(195). Paterji testi ile yapılan histopatolojik incelemelerde ise farklı sonuçlara rastlanmıştır. Bazı çalışmalarda nötrofilden zengin infiltrasyon saptanırken (196) bazı çalışmalarda nötrofilik reaksiyonun daha az olduğu gözlenmiştir(197). Vaskülitik paternle ilgilide literatürde farklı veriler vardır. Jorizzo ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada lökositoklastik vaskülit gözlenirken (198), Ergun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vaskülitin görülmediği ifade edilmiştir (199).

Kliniğimizde Akdağ Köse ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada paterji reaksiyonlarından ve lezyonlu deriden yapılan bir çalışmada, baskın olarak nötrofilden zengin vaskülitik infiltrasyon görülmüştür. Nadiren lenfositik ve mikst infiltrasyon saptanmıştır (200).

2.1.10. Direkt İmmün Floresan

Behçet Hastalığı görülen papülopüstüler lezyonların immünfloresan incelemesi ile yapılan çalışmalarda, bu hastalardaki lezyonlarda immün birikim saptanmıştır. Bu bulgu bu hastalarda görülen bu lezyonların ayırıcı tanısında fayda sağlarken, hastalığın immün kompleks vaskülitisi olduğunun da bir kanıtıdır (91,92,200,201,202).

Kliniğimizde Akdağ Köse' nin yaptığı bir çalışmada 108 Behçet Hastasından perilezyonel bölgeden, pozitif paterji testinden, negatif paterji testinden ve normal deriden örnek alınıp direkt immün floresan ile incelenmiştir. Yapılan bu incelemede Behçet Hastaları sistemik lupus eritematosus olan 36 hastayla ve sağlıklı olan 20 kişiyle karşılaştırılmıştır. Behçet Hastalarında ve sistemik lupus eritematosus(SLE) olan hastalarda IgM, IgA ve C3 panelinde yüksek oranda birikim saptanmış fakat iki hastalık arasındaki birikim oranı farklılık göstermemiştir. IgG birikimi SLE olan grupta daha fazla, fibrinojen birikimi Behçet Hastalığı olan grupta daha yüksek bulunmuş ve Behçet Hastalığındaki immünglobulin birikiminin en az SLE deki birikim kadar yüksek olduğu vurgulanmıştır (92).

2.1.11. Tanı

Spesifik bir laboratuvar belirteci olmadığı için, Behçet Hastalığında tanı klinik olarak konur. Klinik bulgular çeşitli araştırmacılar tarafından tanı kriterleri olarak standardize edilmeye çalışılmıştır. İlk tanı kriterleri Curth tarafından 1946' da oluşturulmuştur(203). Sonrasında kronolojik sıraya göre Hewitt kriterleri, Mason ve Barnes kriterleri, O'Duffy kriterleri, Cheng ve Zhang kriterleri, Dilşen kriterleri, Japon kriterleri ve İran kriterleri oluşturulmuştur. Bunlar tarihsel öneme sahiptir (76).

Uluslar arası Behçet Hastalığı çalışma grubu kriterleri (ISG) Tablo 1 de özetlenmiştir(80). Ancak sonrasında yapılan çalışmalarda önceki kriterlerin sensitivitesi düşük bulunarak revize edilmiş 2006 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)oluşturulmuştur (204). Mevcut ISG kriterlerine 2006 yılında damar tutulumu eklenmiştir(Tablo 2).Daha sonra ICBD kriterlerinin sensitivitesi düşük kabul edilerek bu kriterler 2014 yılında revize edilmiştir.Bu revizyonda da kriterlere merkezi sinir sistemi tutulumu eklenmiştir(Tablo 4) (81).Kas-iskelet sistemi tutulumu, gastrointestinal tutulum, kardiyak tutulum ve genitoüriner sistem tutulumu henüz kriterlerde yerini alamamıştır.

Behçet Hastalığı tanısında kullanılan 2006 ICBD ve 1990 ISG arasında yapılan validasyon çalışmalarında sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları Uzak Doğu' dan, Orta Doğu'dan ve Avrupa' dan alınan verilerle karşılaştırılmış, spesifite ISG kriterlerinde bölgelere göre daha yüksek bulunurken, sensitivite ve doğruluk oranı ICBD kriterlerinde daha yüksek bulunmuştur (205). Bu bulguların özeti tablo 3'tedir.

**Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri
(1990) (80)**

Tekrarlayan oral aft	• Yılda en az 3 defa • Doktor veya hasta tarafından gözlenen • Minör, majör ya da herpetiform karakterde
Bununla birlikte aşağıdaki bulgulardan en az ikisi	
Genital Ülser	• Doktor tarafından görülen veya hasta tarafından tipik olarak tarif edilen • Genital bölgede aftöz lezyon yada bu lezyonun bıraktığı skatris
Göz Lezyonları	• Anterior üveit • Posterior üveit • Biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre • Retinal vaskülit
Deri Lezyonları	• Doktor veya hasta tarafından gözlenen nodüler lezyon • Doktorun saptadığı psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar • Steroid almayan postpubertal hastalarda gözlenen akneiform lezyonlar
Paterji Testi	• 24.-48. saatte doktor tarafından testin pozitif olarak değerlendirilmesi

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2006) (204)

Şikayet/Semptom	Puan
Oral aft	1
Genital ülser	2
Göz bulguları	2
Deri bulguları	1
Damar tutulumu • Yüzeyel tromboflebit • Derin ven trombozu • Büyük damar trombozu • Arteryel tromboz • Anevrizma	1
Pozitif Paterji Testi	1
3 ve üzeri puanlama Behçet Hastalığı tanısı koydurur.	

Tablo 3. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) ve 2006 Uluslar arası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD-2006) karşılaştırılması (205)

	ISG	ICBD
Sensitivite		
• Uzak Doğu	• 65.4	• 94.1
• Orta Asya	• 78.1	• 95.6
• Avrupa	• 83.7	• 73.7
Spesifite		
• Uzak Doğu	• 99.2	• 94.1
• Orta Asya	• 98.8	• 95.6
• Avrupa	• 89.5	• 73.7
Doğruluk Oranı		
• Uzak Doğu	• 74.2	• 88.9
• Orta Asya	• 85.5	• 97.3
• Avrupa	• 85.5	• 89.5

Tablo 4: Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014) (81)

Şikayet/Semptom	Puan
Oral aft	2
Genital ülser	2
Göz bulguları	2
Deri bulguları	1
Damar tutulumu	1
Merkezi sinir sistemi tutulumu	1
Pozitif Paterji Testi	1
4 ve üzeri puanlama Behçet Hastalığı tanısı koydurur.	

2.1.12. Prognoz

Behçet Hastalığı aktivasyon ve remisyonlarla seyretmektedir. Sıklıkla ciddi organ tutulumları olmaz ve hafif seyirlidir. Aktivasyonları stres, enfeksiyonlar, travma gibi olaylar tetiklese de hastaların ne zaman aktivasyona girebileceği her zaman kestirilememektedir. Yaşla birlikte hastalarda remisyon süresi uzar ve ataklar daha hafif geçirilir.

Seyahi ve arkadaşlarının 387 hasta üzerinde 20 yıllık yaptıkları taramada, hastaların %10 kadarında ölüm görülmüş. Özellikle genç erkek hastalarda mortalite ve morbidite daha sık görülmüş. Hastalığa bağlı göz hasarı özellikle hastalığın ilk görüldüğü yıllarda ortaya çıkmış, daha ileri yaşta görülen göz tutulumu iyi prognozla ilişkilendirilmiş. Özellikle mukokutan, eklem ve göz bulgularının hastalığı ilk çıktığı yıllarda şiddetli olduğu, zamanla bu bulguların azaldığı savunulmuş. Ancak nörolojik ve büyük damar tutulumunun daha geç ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (31). Bunun dışında ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da genç erkek hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve en sık ölüm sebebi büyük damar tutulumu, özellikle pulmoner arter anevrizması olarak vurgulanmıştır(206-209).

2.1.13. Tedavi

2.1.13.1 Deri ve mukoza tutulumu

Behçet Hastalarında görülen oral aftlarla ilgili tedavilerin çoğu rekürren oral aftı olan hastalardan edinilen tecrübelerle dayanmaktadır. Klinik olarak birbirinden farklı olmayan bu iki antitenin tedavi yaklaşımları da benzerdir.

Topikal Tedaviler

Topikal kortikosteroid: Bu tedavi ile ilgili kontrollü çalışmalar yetersiz olsa da, bu tedavinin etkinliği yaygın kullanımından anlaşılabilmektedir. Topikal kortikosteroidler aft formasyonuna sebep olan inflamasyonu baskılar. Çoğu çalışmada özellikle oral aft ve genital ülserlerde, erken fazlarda etkili olduğunu göstermektedir. Erken fazda ağrının şiddetini azaltıp, iyileşme fazını hızlandıran orobaz içinde %0.1'lik triamsinolon asetonit krem oral aftlar için en yaygın kullanılan topikal

steroiddir. Trimasinolon sprey de etkili bir alternatif olarak kullanılabilir. Multipl oral aftı olan hastalarda 20 ml su içerisinde 5 mg prednisolon tablet gargara olarak günde 4 defaya kadar kullanılabilir. Potent kortikosterodli jellerin etkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (79). Potent kortikosteroidli kremler de genital ülserlerin tedavisinde kullanılabilir. Antibiyotiklerle birlikte kombine edildiğinde etkinliği artar (210). Aynı kombinasyon ekstragenital ülser ve papülopüstüler lezyonlarda kullanılabilir. Major oral aft ve genital ülserde intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir. Uygulama öncesi topikal anestetik ajanlarla ağrı şiddeti azaltılabilir (79,211,212). Rekürren oral aftı olan hastalarda topikal steroidlerden betametazon 17 benzoat jel ve beklametazon dipropionat tedavisini plasebo ile karşılaştıran çift kör iki çalışmada, her iki tedavi de plaseboya göre ülserin süresini kısaltmış ve ağrının şiddetini azaltmıştır. Ancak her iki çalışmada da bu tedavilerin oral aft sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (213,214). Topikal tedaviler mukozadan kolaylıkla gidebilmektedir. Bunun için çeşitli adeziv taşıyıcılar kullanılsa da hastalar bu tedavileri ülser devam ettiği sürece günde en az 3 kez kullanmalı ve lezyonun erken fazında tedaviye başlamalıdır. Ülserler hastanın parmağının ulaşabileceği bölgelerde ve sınırlı sayıda isetedavinin etkinliğini daha da arttırabilmek için tedavi ülsere 30-60 saniye boyunca masaj yaparak uygulanabilir. Daha yaygın lezyonlarda gargara şeklinde uygulamalar tercih edilmelidir. Uygulamadan yarım saat sonrasına kadar yeme-içme yasaklanmalıdır. Fungal enfeksiyon riskini arttırabileceğinden gerekli durumlarda tedaviye antifungal ajanlar eklemelidir (215).

Antimikrobiyal Ajanlar

Antibiyotikler ve antiseptik ilaçlar bu grupta yer almaktadır. Mikrobiyal kontaminasyonu ve sekonder bakteriyel enfeksiyonları engellemek için kullanılmaktadır.

Antiseptik ajanlar (Hekzetin, klorhekzidin, listerin) Oral aftı olan hastalarda ağrıyı azalttığı bilinmektedir. Ancak iyileşme süresini hızlandırdıkları net değildir. Bu konu ile ilgili rekürren oral aftı olan hastalarda 4 kontrollü çalışma literatürde mevcuttur (216-219). Bu çalışmaların ikisinde, ağrının şiddeti ve oral aftın iyileşme süresinde ilaç grubu (Hekzidin gargara, klorhekzidin gargara) ve plasebo grubu

karşılaştırıldığında belirgin bir fark saptanmamıştır (218,219).Diğer iki çalışmada listerin gargara ve klorhekzidin jel tedavisinin ağrıyı azalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüş (216,217). İki çalışmada total ülser sayısının ilaç grubunda daha azaldığı görülmüş (217,219). Üç çalışmada her iki grupta da hastalığın seyrinde belirgin bir düzelme gözlenmiş, bu düzelme hastanın farkındalığına ve oral hijyenin artmasına bağlanmış(216,218,219). Bu tedavileri kullanırken klorhekzidinin 2 haftadan uzun kullanımında dişlerde kahverengi renk değişikliği yapabileceği akılda tutulmalıdır.

Antibiyotik tedavileri

Tetrasiklin: Tetrasiklin rekürren oral aft ve Behçet Hastalığında görülen oral ülserlerin tedavilerinde yıllardır sıklıkla kullanılmaktadır. Antimikrobiyal ve antikemotaktik özellikleri bulunmaktadır (212). Tetrasiklin 250 mg kapsül, 50 ml su içerisinde veya tatlandırıcılı bir sıvı içerisinde ağızda 2 dakika kadar tutulabilir. Bu tedavi günde 4 kez uygulanabilir. Bu tedavi, anestetik etki sağlayabilmek için difenhidramin ile kombine edilebilir. Tetrasiklin ve klortetrasiklin ile yapıla üç plasebo kontrollü çalışmada ağrı şiddetinde azalma ve aftın süresinde kısalma saptanmıştır (212-222). Bu tedavi 5 günü geçtiği takdirde tat bozukluğu, kandida stomatiti, angüler keilit, yanma ve boğazda ağrı görülebilir.

Sefalekssin: 250-500 mg kapsül 30-50 ml su içerisinde eritilerek tetrasiklin gibi kullanılabilir (212). Sefalekssinin de antienflamatuar özelliği vardır.

Penisilin G: 50 mg penisilin G potasyum draje, plasebo ve tedavisiz izlenen hasta gruplarının olduğu bir çalışmada, tedavi alan grupta ülserlerin daha hızlı iyileştiği ve ağrı şiddetinin azaldığı görülmüş (223).

Sükralfat: Yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda, 1g/5 ml konsantrasyonda 3 ay gargara yoluyla veya genital yıkama solüsyonu olarak kullanılmasının oral aft ve genital ülser sıklığını, iyileşme süresini ve ağrıyı azalttığı bir çalışmada gösterilmiş, lezyonların sıklığını azalttığı için proflaktik olarak kullanılabileceği önerilmiş (224). Etki mekanizması henüz bilinmemekle birlikte ülsere dokuda bariyer oluşturarak etki ettiği düşünülmektedir.

Amleksanoks: Anti-inflamatuar ve anti alerjik etkisi olan bu ajan, lökotrien ve histamin salgısını inhibe eder, inflammatuar mediyatörlerin mast hücreleri, nötrofil ve mononükleer hücrelerden salınımını engeller. 1996 yılında oral aftların tedavisinde ilk seçenek olarak A.B.D. de onaylanmıştır. Önceki çalışmalarda iyileşmeyi hızlandırdığı ve ağrı şiddetini azalttığı gösterilmiştir (225,226). Ancak oral aftların sıklığını azaltmamaktadır. Amleksanoks oral pasta formunda, %5 konsantrasyonda günde 4 kez 4-10 gün kadar kullanılabilir. Bu tedaviyi alan 991 rekürren oral aftı olan hastaların sadece %2.1'lik kısmında dudaklarda yanma, batma, kuruluk ve mukozit bildirilmiştir (227).

Aminosalisilik Asit: Yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada aminosalisilik asit içeren %5'lik krem tedavisinin günde 3 kez 14 gün kullanımının aftların süresini ve ağrının şiddetini azalttığı gösterilmiştir(228).

Anti-inflamatuar ajanlar (benzidamin, diklofenak) Benzidamin anti-inflamatuar, analjezik, antipiretik ve lokal anestetik etkileri olan non-steroidal antiinflammatuar bir ajandır. Nadirde olsa alerjik reaksiyonlar yapabilmektedir (229). %3 konsantrasyonda %2.5 hyaluronan içerisinde kullanılan diklofenak tedavisinin, aftöz lezyonlarda iyileşmede ve ağrıda etkili olduğu 60 hastalık plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada kanıtlanmıştır (230). Bu preparat %3 lidokain jelden daha güçlü analjezik etki göstermiştir.

Gümüş Nitrat: Gümüş nitrat çubukları oral aft tedavisinde yıllarca kullanılmıştır. Ancak bu ajanın kullanılması çoğu hastada rahatsızlık yaratabilir. % 0,5 gümüş nitrat solüsyonları daha iyi tolere edilebilir ve son yıllarda daha sık kullanılmamaktadır (229). Ağrıyı gidermekle birlikte, süresi ve sıklığı üzerine etkisi yoktur.

Koloni stimülan faktörler: Bu tedavi ile ilgili sonuçlar vaka sunumu ve vaka serileri şeklindedir. Geniş genital ülseri olan bir hastaya 300 µg filgrastim ampül lezyon çevresine intralezyonel olarak uygulanmıştır. Ülserde 2 hafta içerisinde tamamen kapanma gözlenmiştir (231). Bunun dışında Yerebakan ve arkadaşlarının

yaptığı 7 vakalık bir seride, hastalara oral aft ve genital ülser tedavisinde topikal filgrastim uygulanıştır. İyileşme süresinin ve ağrının kısaldığı gözlenmiştir (232).

Diğer Ajanlar: *İnterferon alfa2c* içeren jel tedavisinin, randomize, çift kör bir çalışmada oral aft tedavisinde etkisiz olduğu görülmüştür (233). *Doksimisin* tedavisinin topikal olarak izobütillsiyanoakrilat içerisinde kullanımının 31 hastalık plasebo kontrollü bir çalışmada oral aft tedavisinde ağrıyı etkili bir şekilde azalttığı görülmüştür. *Siklosporin A* ile orobaz içinde 24 hasta üzerinde plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada etkisinin plasebodan farksız olduğu anlaşılmıştır (234). *Prostaglandin E* ile yapılan 35 hastalık randomize kontrollü bir çalışmada oral aft üzerinde yeni lezyon çıkışını azalttığı gösterilmiştir ancak ağrı üzerinde ya da iyileşme süresinde her hangi bir etki saptanmamıştır (235).

Bahsedilen ajanlar dışında oral ülseri olan hastalar ağız hijyenine dikkat etmelidir. Asit, sert, baharatlı ya da tuzlu gıdalardan ve alkolden uzak durmalıdır.

Eritema nodosum benzeri lezyonlar klasik eritema nodosum gibi tedavi edilebilir. Islak pansuman ve soğuk kompres tedavide kullanılabilir. Islak pansuman sıvısı olarak serum fizyolojik ya da %3-5 aliminyum asetat (Burow solüsyonu) kullanılabilir. Islak pansuman sıvısı buharlaşırken çevre deride vazokonstrüksiyona sebep olarak lokal rahatlama ve antiinflamatuvar etki sağlar.

Papülopüstüler lezyonlarda ve ekstragenital ülserlerde topikal kortikosteroid tedavisi anti bakteriyel ajanlarla kombine edilebilir.

Sistemik tedavi

Ciddi mukokutanöz hastalıkta, majör ülserlerde, topikal tedaviye yanıt vermeyen vakalarda, orofarinks gibi topikal tedavinin uygulanmasının mümkün olmadığı bölgelerdesistemik tedavi gerekmektedir.

Kortikosteroidler: Tüm lezyonlarda etkili bir tedavi seçeneğidir. Kolşisin, interferon- α , azatiopürin gibi diğer tedavi seçenekleriyle kombine edilebilir. Yüksek dozlarda ciddi yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca hastalığın uzun dönem prognozu üzerinde etkisi yoktur (236).

Kolşisin: Kolşisin nötrofillerde artmış kemotaktik aktiviteyi inhibe etmektedir (237). Tedavinin ilk ortaya atıldığı yıllarda etkili sonuçlar verilse de (238,239) sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar görülmüştür. İlk plasebo kontrollü çalışmada tedavinin artralji ve eritema nodosum benzeri lezyonlarda etkili olduğu öne sürülmüştür (240). Bunu takip eden yıllarda yapılan çalışmalarda genital ülser, eritema nodosum benzeri lezyonlar ve artrit sıklığını azalttığı gösterilmiştir (241). Oligospermi, amenore, dismenore, saç kaybı, gastrointestinal şikayetler ve hematolojik olaylar ilacın çok nadir rastlanan yan etkileri arasında yer almaktadır. Calguneri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kolşisin tedavisinin 3 haftada bir 1.2 milyon ünite benzathin penisilin G ile kombinasyonunun tek başına kolşisin kullanımına göre oral aft, genital ülser ve eritema nodosum benzeri lezyonların sıklığını azalttığı gösterilmiştir (242).

Dapson: Dapson 100-150 mg/gün dozlarında artmış kemotaktik aktiviteyi baskılamakta ve kolşisine alternatif oluşturmaktadır. 20 hasta ile yapılan çift kör kontrollü bir çalışmada oral aft, genital ülser ve diğer kutanöz bulguların sıklığını azalttığı kanıtlanmıştır (243). Hemolitik anemi ve methemoglobinemi gibi yan etkileri özellikle glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olan bireylerde ciddi olabilmektedir.

Levamisol: Levamisol uzun yıllardır rekürren oral aft ve Behçet Hastalığında kullanılan immün modülatör bir anti helmintik ajandır. Yapılan kontrollü çalışmalarda oral ülser, genital ülser, üveit ve artrit etkili olduğu gösterilmiştir. Haftanın 1 veya 3 günü 150 mg günde 3 kez kullanılabilir (244). Bulantı, tat değişikliği, nötropeni, grip benzeri semptomlar, deri döküntüleri ve ürtiker görülebilecek yan etkilerdendir.

İnterferon: İnterferonlar, tümör ve yabancı mikroorganizmalara karşı oluşturulan hücrel immün yanıtın bir parçasıdır. İmmünomodülatör etkisinin yanında, hastada NK hücrelerini güçlendirmesi, interlökin 8 sentezini ve salgılanmasını baskılaması, gama delta T hücreleri üzerinde baskılayıcı etkisi yanında, antiviral aktivitesiyle hastalığın etiyolojisinde rolü olduğu düşünülen herpes simpleks 1 virüse karşı da etkili olması, ilacın etki mekanizmasını açıklayabilir (245). Tsambaos ve arkadaşları ilk defa 3 hastada sistemik uygulamanın etkisini gösterdikten sonra (246) takip eden yıllarda IFN- α 2a ya da IFN- α 2B ile yapılan birçok çalışmada etkisi

ortaya konmuştur.(247-251). Tedavinin etkinliğinin görülebilmesi için en az 2 ay devam edilmesi gereklidir. Tedavi sonlandırılınca sıklıkla relapslar görülür. Grip benzeri semptomlar, bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, hematolojik değişiklikler, transaminaz yüksekliği gibi yan etkiler tedavi sırasında görülebilmektedir.

Fakültemizde 18 hastanın deri lezyonları üzerinde interferonun etkisinin incelendiği bir çalışmada, ilk hafta 3 m IU/hafta, ikinci hafta 6 m IU/hafta, üçüncü hafta ve sonrasında 9 m IU/hafta olarak 3 ay verilmiştir; 12 hafta sonunda 9 hastada tedaviye kısmi, 7 hastada tam yanıt alınmıştır. İnterferon tedavisinin özellikle genital ülser ve eritema nodosum benzeri lezyonlarda etkili olduğu bulunmuştur (249).

Talidomid: A.B.D de Behçet hastalığında ve rekürren oral aftoziste talidomid kullanımı erkeklerde ve postmenapozal bayanlarda onaylanmıştır (252). TNF- α sentezini baskılayarak etki gösterir. 63 hasta ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada 8 haftada %22 hastada oral aft, genital ülser ve papülopüstüler lezyonlarda remisyon sağlanmıştır (253). Ancak etkisi ilacın kullanıldığı sürede olmaktadır. Tedavinin sonlandırılmasıyla oral aft ve genital ülser lezyonları sıklıkla tekrarlar bu sebeple 50 mg/gün veya 100 mg/gün dozunda idame tedavi gerekmektedir. Periferik nöropati tedavide sık görülen yan etkiler arasındadır. Eritema nodosumu arttırabilir. Baş ağrısı, uyku hali gibi merkezi sinir sistem bulgularının yanı sıra kserostomi ve konstipasyon gibi yan etkilere yol açabilir. Teratojenik etkisi kullanımını sınırlandırmaktadır.

Azatiopürin: Azatiopürin hem hücrel hem humoral immün sistemi baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. Yetmiş üç hasta ile yapılan çift kör kontrollü bir çalışmada oral ülser, genital ülser, tromboflebit, oküler inflamasyon ve artritte etkili olduğu gösterilmiştir (254). Miyelotoksisite, immün süpresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve karaciğer hastalığı yan etkileri arasındadır.

Siklosporin A: Siklosporin A T1 lenfositleri spesifik olarak baskılayan bir ajandır. Üveit tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir ancak uzun dönem kullanımından dolayı oluşabilecek ciddi yan etkilerinden dolayı mukokutanöz

lezyonların tedavisinde kullanımı ciddi vakalara saklanmalıdır. Doksan altı hasta üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada, oral aft, genital ülseri ve papülopüstüler lezyonların tedavisinde kolşisine üstün bulunmuştur (255). Bunların dışında 5-10 mg/kg/gün dozunda etkinliğini gösteren çok sayıda çalışma (256-258) mevcuttur. Böbrek yetmezliği, hipertansiyon, nörotoksisite ve hirsütizm uzun dönem kullanımında bilinen yan etkileridir.

Metotreksat: Ciddi mukokutanöz tutulumda 7.5-20 mg/hafta dozunda etkinliğini gösteren çalışma mevcuttur (259). Kemik iliği süpresyonu, karaciğer disfonksiyonu, akut enfeksiyonlar, böbrek yetmezliği ve mukozit ilacın bilinen yan etkileridir.

Anti tümör nekroz faktör α : Gastrointestinal ve oküler tutulum için kullanılan vakalarda oral aft ve genital ülser sıklığında azalmanın gözlendiğini bildiren yayınlar vardır (260-263). Ancak tedavinin sonlandırılmasıyla lezyonlar tekrarlayabilir.

2.1.13.2. Eklem tutulumu

Behçet Hastalarında eklem tutulumu diğer bulgulara olduğu gibi aktivasyon ve remisyonlarla seyreder. EULAR rehberine göre kolşisin tedavide kullanılabilecek ilk seçenekler arasındadır (264). Bunun dışında azatiopürin, interferon ve metotreksat dirençli vakalarda kullanılabilir (2). Akut alevlenmelerde kortikosteroid ve non steroidal anti inflamatuvar ajanlar kullanılabilir.

2.1.13.3. Göz tutulumu

Göz tutulumu Behçet Hastalarında önemli bir morbidite sebebidir. Kalıcı görme kaybını engellemek için inflamasyonun hızlı baskılanması ve rekürenslerin önlenmesi çok önemlidir. EULAR 2008 rehberine göre, Behçet Hastalarında özellikle arka segmentin tutulduğu üveit atakları azatiopürin ve sistemik kortikosteroidler ile tedavi edilmelidir. Lokal ve sistemik kortikosteroidler üveitin ilk tedavisinde kanıt düzeyine bakılmaksızın kullanılmaktadır. Ancak bu hastalarda uzun süren kortikosteroid kullanımına bağlı katarakt ve glokom gelişebileceğinden ilacın dozu mümkün olduğunca erken bir şekilde düşürülmelidir. Dirençli hastalarda siklosporin A, TNF- α

antagonistleri ya da interferon- α kullanılabilir (264). Yapılan çalışmalarda 2-5 mg/kg/gün dozunda siklosporinin etkili olduğu gösterilmiştir (265-267). Siklosporin hızlı etki etmektedir ancak hipertansiyon, nefrotoksisite ve nörotoksisite bu hastalarda gelişebilmektedir. Siklosporin A' ya benzer bir mekanizmayla etki eden takrolimusunda bu hastalarda etkili olduğu bulunmuştur (268). Ayrıca takrolimus siklosporine benzer yan etkileri göstermemektedir.

Behçet üveitinde interferon- α ; kortikosteroid, azatiopürin ve siklosporin A'ya dirençli olgularda, %90'ın üzerinde etkili bulunmuştur (269,270). Önerilen doz 5 milyon ünite/gün olmakla birlikte, tolerabilitesi zor olabilir. Bu sebeple haftada 3 gün 3 milyon ünite şeklinde kullanımı daha yaygındır (271). Ciddi miyelosüpresyon yapabileceğinden azatiopürin ile birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca psikiyatrik yan etkiler de görülebilir.

TNF α inhibitörlerinden özellikle infliksimab son yıllarda sıklıkla üveit tedavisinde kullanılmaktadır (272-274). Altmış üç Behçet Hastası üzerine çok merkezli prospektif yapılan bir çalışmada, 12 aylık tedavi sonunda %92 hastada uveoretinitte düzelme saptanmıştır. Ayrıca %44 hastada 12 ay boyunca üveit atağı tekrarlamamıştır (275). İnfliksizimab tedavisinin etkisinin hızlı başlaması da önemli bir avantajdır. Yapılan bir çalışmada 5 mg/kg dozunda infliksizimab, 1 g/gün dozunda metil-prednisolon ve intravitreal triamsinolon asetonid tedavisi alan hastalar 4 hafta sonra incelenmiş, infliksizimab alan grupta daha hızlı etki görülmüştür (276). Adalimumab ve golimumab tedavisinin de etkili olduğu vaka bildirimleri şeklinde mevcuttur (277-279).

Gevokizumab IL-1b bağlanan monoklonal bir antikordur. Yapılan 7 hastalık bir seride gevokizumab tedavisinin etkili olduğu görülmüştür (280). TNF- α rezistan bir vakada kanakinumab tedavisi de etkili bulunmuştur (281). Sekukinumab'ın Behçet üveiti üzerine etkisini incelendiği bir çalışmada bu tedavi etkisiz bulunmuştur (282).

2.1.13.4 Damar Tutulumu

Behçet Hastalığının damar tutulumu ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ancak ülkemizden yapılan pulmoner arter anevrizması olan iki retrospektif seride, bu hastalarda erken tanı ve etkili immünsüpresif kullanımının prognoza iyi yönde etki ettiğini göstermektedir (283,284). Bu vaka serilerinde başlangıç tedavisi olarak 1 g pulse metil prednisolon kullanılmış, sonrasında 1 mg/kg/gün dozunda devam edilmiş. İlk 2 yıl aylık 1 g siklofosfamid tedavisi eklenmiş. İdame tedavi azatiopürin ile devam edilmiş (284). Bu tedavinin dışında farklı araştırmacıların yaptığı vaka sunumlarında infliksimab ve adalimumab tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir (285-287). Pulmoner arter trombozunda cerrahi tedavi yüksek perioperatif mortalite nedeniyle tercih edilmemelidir (288,289). Eşlik eden venöz tromboz yoksa kanayan pulmoner arter anevrizmalarında endovasküler embolizasyon kullanılabilir (290). Diğer arter anevrizmalarında, sıklıkla cerrahi tedaviye başvurulmaktadır. Örneğin infrarenal aort anevrizmalarında aortobiiliak baypas tercih edilen tedavi şeklidir (291).

Venöz tutulum, damar duvarında enflamasyona bağlı olarak kendini trombozla gösterir. Kanıt düzeyi yeterli olmamakla birlikte immünsüpresif ajanlar sıklıkla tercih edilir. Eşlik edebilecek periferik arter anevrizması nedeniyle kanama riski yüksek olduğu için, ayrıca etkisi sınırlı olduğu için antikoagülan ajanların tercih edilmemesi gerektiğini söyleyen yayınlar da literatürde mevcuttur (264). Otuz yedi Behçet Hastasının incelendiği bir retrospektif analizde antikoagülanların hastalığı önlemede etkili olmadığı söylenmiştir (292). İki yüz doksan altı Behçet hastasının incelendiği başka bir çalışmada hastaların neredeyse tümüne (%99) antikoagülan tedavi verilmiş. %47 hasta immünsüpresif tedavi almış ve %63 hastaya da kortikosteroid tedavisi verilmiş. Trombozun rekürrensi immünsüpresif tedavi alan grupta belirgin bir şekilde azalmış (293).

Venöz trombozda ilk tercih edilecek immünsüpresif tedavi 50-150 mg/gün dozunda azatiopürin ile birlikte orta düzeyde kortikosteroiddir. Siklosporin A ve TNF- α tedavileri de alternatif olarak kullanılabilir. Budd-Chiari ya da süperior vena kava trombozu gibi daha ciddi tutulumlarda aylık pulse siklofosfamid tedavisi

düşünülmelidir (264). Budd-Chiari sendromu olan 3 hastada infliksimab tedavisi etkisiz bulunmuştur (294).Kardiyak trombüsler antikoagülanlarla birlikte kortikosteroid ve siklofosfamid tedavisiyle başarı ile tedavi edilmişlerdir (295,296).

2.1.13.5 Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum ile ilgili tedavi stratejileri sıklıkla vaka bildirimi, gözlemsel çalışmalar ve uzman görüşleriyle belirlenmektedir. Bu konu ile ilgili yeteri kadar randomize kontrollü çalışma verisi yoktur. Parankimal tutulumda ve dural sinüs trombozunda kortikosteroidler önerilir (264).Akut ataklarda 1 g/gün dozunda 5-10 gün pulse metilprednisolon verilebilir. Sonrasında 1gm/kg/gün dozunda tedaviye devam edilerek 3-4 ay içinde sonlandırılabilir (297). Gözlemsel verilere dayanarak azatiopürin nöro-Behçet Hastalığı tanımlı hastalarda uzun dönem tedavide ilk tercih edilebilecek ajanlardandır (298). Azatiopürin tedavisini tolere edemeyen 5 hastada mikofenolat mofetil tedavisi de etkili bulunmuştur (299).Siklosporin A kullanan hasta grubunda nöro Behçet Hastalığı semptomlarını şiddetlenebilir. Bu sebeple nöro Behçet düşünülen hastalarda bu tedavi tercih edilmemelidir (300,301). Yapılan bazı vaka sunumlarında siklofosfamid tedavinin nöro-Behçet tanımlı olgularda etkili bulunması, sistemik arteriyel tutulumun eşlik ettiği vakalarda, bu ilacı iyi bir alternatif yapmaktadır (302). TNF- α blokörlerinin de etkili bulunduğuna dair çalışmalar da literatürde mevcuttur. Anti-TNF ajanları inceleyen 369 vakalık bir seride, nöro-Behçet'te infliksimab relapsı önlemede etkili bulunmuştur, ancak uzun ödem etkinliği ile ilgilihenüz yeteri kadar veri literatürde yoktur(303).Tosilizumab, anti IL-6 reseptörü olan nöro-Behçet Hastalarında umut vaat eden yeni bir ajandır (304).

Serebral venöz sinüs trombozunun tedavisi ile ilgili henüz bir konsensüs olmamakla birlikte, orta veyayüksek doz kortikosteroidler sıklıkla kullanılmaktadır. Venöz tutulumda olduğu gibi antikoagülan tedavinin gereği tartışmalıdır. Bu hastalarda çeşitli vasküler tutulum ihtimali artmıştır. Bu sebeple idameye azatiopürin de eklenmelidir (297).

2.1.13.6. Gastrointestinal Tutulum

Behçet hastalarında gastrointestinal tutulum sıklıkla kendini karın ağrısı, diyare, kanama ya da terminal illeumda perforasyon ile gösterebilir. Endoskopik görünüm Crohn hastalığı ile benzerdir, tedavi yaklaşımları da çok farklı değildir. Cerrahitedavi acil şartlara bağlı gerekebilir. Gastrointestinal elektif cerrahi gerekli immün süpresif ajanlar kullanıldıktan sonra tercih edilmelidir. Bu yaklaşım hem cerrahi tedavinin sonuçlarının daha etkili olmasını sağlar, hem de nüksleri önler (305). Hafif vakalar kortikostreoid eklenerek veya tek başına 5-aminosalisilik asit (ASA) türevleri ile tedavi edilebilirler (306). Aminosalisilik asit tedavisine yanıtızsızlık için önemli risk faktörleri arasında tanı anında genç yaş, yüksek CRP düzeyleri ve tanı anında gastrointestinal tutulum için yüksek aktivite indeksleri sayılabilir. Aminosalisilik asit tedavisine dirençli olgularda azatiopürin tercih edilebilir (307). Daha dirençli vakalarda talidomid ve TNF- α antagonistlerinin de etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (308). İnfliksimab tedavisinin karın ağrısında, rektal kanamanın kontrolünde, ülserlerin iyileşmesinde ve uzun dönem remisyonda etkili olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (309).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması retrospektif, tek merkezli ve vaka kontrollü bir klinik çalışmadır. Çalışma grubunu ,1994-2014 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 1990 yılında tanımlanan Uluslar arası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı almış düzenli takip edilen 3870 hasta arasından, rutin takipleri sırasında gebe kalan 180 hasta oluşturdu. Bu hastalardan dosyasında gebelikle ilgili verileri yetersiz olan ve ulaşılamayan 30 hasta çalışma kapsamından çıkarıldı ve kalan 150 hasta çalışmaya alındı. Bu 150 gebelik geçirmiş olan Behçet Hastası çalışma grubu olarak isimlendirildi ve yazı içinde ÇG olarak gösterildi. Takipleri sırasında birden fazla gebeliği olan hastaların ilk gebelikleri çalışma kapsamında değerlendirildi. Takipleri sırasında gebelik geçirmeyen ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Behçet Hastalığı Polikliniği'nden takipli 150 Behçet Hastası ise kontrol grubu olarak alındı ve KG olarak isimlendirildi. Kontrol grubundaki kadın hastaların tamamının yaş dağılımı açısından, gebe kalan hastalara benzer olmasına dikkat edildi.

Çalışmamız Üniversitemizin yerel etik kurulu tarafından onaylandı.

Dosya taramasına dayalı bu çalışmada ÇG' deki hastaların gebelik öncesi 9 ay, ilk trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester ve postpartum 9 ay olmak üzere toplam 27 aylık dönemdeki verileri değerlendirildi. Her döneme ilişkin olarak hastaların bulgularına puan verildi. Hem ÇG, hem de KG grubunun klinik aktivite skorlaması Tablo 5' te gösterilmiştir. Çalışma grubunun gebe kaldığı yaşa benzer olacak şekilde çalışmaya alınan 150 KG hastasının da dosyaları taranarak, 27 aylık takip süresi 9 aylık periyodlar halinde üçe bölündü. İlk dokuz ay, ikinci dokuz ay ve üçüncü dokuz ay aktivite puanlamaları, ÇG' de yapılan puanlama sistemine göre yapıldı (Tablo 5).

Tablo 5.Araştırma Gruplarının (ÇG ve KG) Aktivite Kriter Skorlaması

Verilen Puan	Mevcut Bulgular
0	Ayda 2’den az oral aft
1	Ayda 2’den fazla oral aft ve/veya psödofolikülit ve/veya eritema nodosum
2	Skor 1 deki bulgular+ genital ülser ve/veya eklem tutulumu ve/veya yüzeyel tromboflebit
3	Skor 2 deki bulgular+ göz tutulumu ve/veya vasküler tutulum ve/veya nörolojik tutulum ve/veya diğer sistem tutulumları

Gebelik dönemleri üçer aylık periyotlar halinde kendi arasında kıyaslandıktan sonra her bir trimester gebelik öncesi ve gebelik sonrası ile karşılaştırıldı. Daha sonra gebelik öncesi 9 ay, gebeliğin her üç trimestere ve gebelik sonrası 9 ay periyodları tek tek kontrol grubunun 9 aylık periyotları ile karşılaştırıldı.

Araştırma gruplarını oluşturan Behçet Hastalarının hastalık verileri kaydedildi. Uluslar arası Behçet Çalışma Grubu Kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanı kriterlerini tamamladığı yaş, hastalığın başlangıç yaşı olarak kabul edildi. Hastalık başlangıç yaşı 16 yaşından erken olan hastalar, juvenil Behçet Hastası, ailesinde I. ve II. derece yakınlarında Behçet Hastalığı tanısı olan hastalar Ailesel Behçet Hastalığı olarak kabul edildi. Çalışma grubunda gebeliğe ait komplikasyonlar kaydedildi. Yirmi haftadan önce olan fetal kayıplar düşük, 20 haftadan sonra olan fetal kayıplar ölü doğum olarak kabul edildi (310). Takip süresi içinde (her iki grupta ayrı ayrı toplam 27 ay) kullanılan ilaçlar veri olarak kaydedildi. Hastaların dosyalarından ilk lezyon yaşı, hastalık süresi verileri elde edildi. Takip süresi olarak her iki grup için ayrı ayrı 27 aylık dönem alındı. Hem ÇG hem de KG ’deki Behçet Hastalarının yukarıda bahsedilen tüm verileri ÇG ve KG Behçet Hastası takip formlarına işlendi (Ek 1, Ek 2).

Çalışmada elde edilen sayısal ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), minimum, maksimum olarak, kategorik yapıdaki verilere ait değişkenlerin tanımlayıcı istatistikler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-kare ve Fisher kesin ki-kare, Fisher Freeman Halton testleri ile incelendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerin ortalamaları bakımından grupların (iki kategoriden oluşan) karşılaştırılmasında Independent t testi (student t testi) , ortancaların karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Farklı zamanlarda ölçülen değişkenin ortancalarının karşılaştırılması için Friedman testinden yararlanıldı. Periyotlar arasındaki farklılıklar ise Friedman sonrası ikili karşılaştırmalar ile (post-hoc) incelendi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alınmış ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve hesaplamalarda SPSS (vers.21) programı kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Araştırmaya 300 Behçet Hastası alındı. Bunlardan çalışma grubunu (ÇG) oluşturan 150 hasta, takipleri sırasında gebe kalan hastalar, kontrol grubunu (KG) oluşturan 150 hasta ise hastalıkları sırasında rutin takip edilen ve gebe hastalara yakın yaş grubunu oluşturan Behçet Hastaları idi. Kontrol ve çalışma grubu doğal olarak kadınlardan oluşmaktaydı.

Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 6’ de verilmiştir.

Çalışma grubunun yaş ortalaması 38,6 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 39,3yıl idi ($p=0,151$). Çalışma grubunun gebelik yaşı ile KG’nin çalışmaya alınma yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,448$) (Tablo 6).

Behçet Hastalığının başlama yaşı ortalaması ÇG’ de 23,2 yıl, KG’ de 24,3 yıl olarak saptandı. Her iki grup arasında hastalık başlama yaşı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,090$) (Tablo 6).

Behçet Hastalığı tanı yaş ortalaması ÇG’ de 24,6 yıl, KG’ de 25,9 yıl olarak saptandı. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,050$) (Tablo 6).

Behçet Hastalarının hastalık süresi ÇG’ de $5,5\pm 4,2$ yıl iken KG’ de $3,9\pm 3,3$ yıl idi ve aralarında istatistiksel olarak farklılık vardı. Çalışma grubunda hastalık süresi daha uzun bulundu ($p=0,040$). Çalışma grubunun gebelik yaş ortalaması $28,7\pm 5,0$ yıl iken KG’ de o döneme denk gelen yaş ortalaması $28,2\pm 6,4$ yıl idi ($p=0,448$) ve her iki grup arasında fark yoktu.

Araştırmaya alınan Behçet Hastalarının klinik özellikleri Tablo 7’de verilmiştir. Her iki grup arasında oral aft, genital ülser, göz tutulumu, damar tutulumu, eklem tutulumu, paterji pozitifliği, ekstremitel ülser, juvenil başlangıç özellikleri açısından fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 7, Grafik 1,2,5,6,7,8,10,11,12). Çalışma grubunda psödo folikülit ($p=0,048$), eritema nodosum ($p=0,008$) ve nörolojik tutulum ($p=0,044$), kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu (Tablo 7, Grafik 3,4,9).

Tablo 6: Araştırma grubunu oluşturan Behçet Hastalarının demografik dağılımı

Demografik Özellikler	Araştırma Grubu	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
		Ort. ± s.s.	Med	Ort. ± s.s.	Med	
Hasta Sayısı		150		150		
Tanı Yaşı		24,6±5,2	24,0	25,9±6,3	25,0	0,050
Yaş		38,6±8,0	38,0	39,3±10,9	42,0	0,151
BH Klinik Bulgu						
Başlangıç Yaşı		23,2±5,2	22,5	24,3±6,3	25,0	0,090
Gebelik Yaşı		28,7±5,0	28,0	28,2±6,4	28,0	0,448
Hastalık Süresi		5,5±4,2	4,0	3,9±3,3	3,0	0,040
Ki-Kare test (Fischer test) / Mann-Whitney u test BH=Behçet Hastalığı						

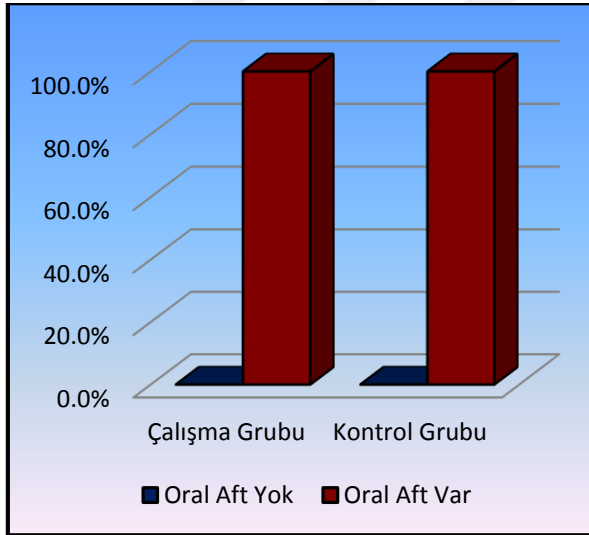
Tablo 7: Araştırma grubunu oluşturan Behçet Hastalarında Klinik Bulguların Dağılımı

Klinik Bulgu	Araştırma Grubu	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
		(ÇG)		(KG)		
		n	%	n	%	
Oral aft		150	100%	150	100%	-
Genital Ülser		143	95,3%	144	96,0%	0,077
Psödofolikülit		74	49,3%	57	38,0%	0,048
Eritema Nodosum		88	58,7%	65	43,3%	0,008
Göz tutulumu		22	14,7%	14	9,3%	0,155
Damar Tutulumu		3	2,0%	6	4,0%	0,310
Eklem Tutulumu		27	18,0%	18	12,0%	0,146
Paterji Pozitifliği		83	55,3%	74	49,3%	0,298
Nörolojik Tutulum		4	2,7%	0	0,0%	0,044
Ekstragenital Ülser		2	1,3%	1	0,7%	1,000
Juvenil Başlangıç		16	10,7%	11	7,3%	0,313
Ailesel Behçet Hastalığı		20	13,3%	9	6,0%	0,032
Ki-Kare test (Fischer test) / Mann-Whitney u test						

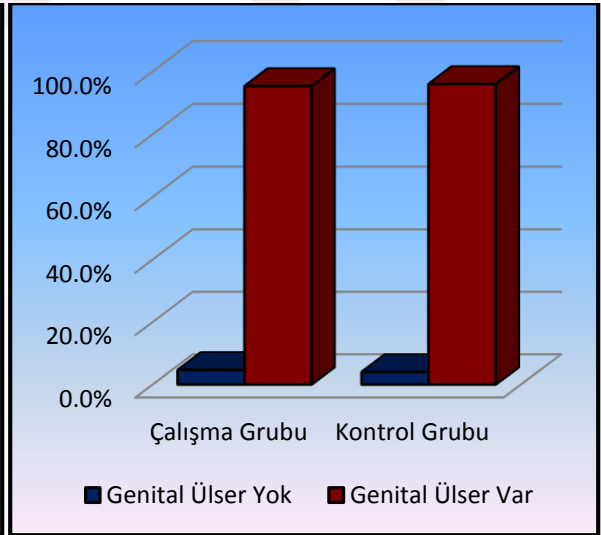
Behçet Hastalığının klinik bulguları 16 yaşından erken başlayan ve tanı kriterlerini 16 yaşından önce dolduran hastalar Juvenil Behçet Hastası olarak kabul edildi. Çalışma grubu ve KG arasında Juvenil BH açısından fark yoktu ($p=0,313$) (Tablo 7, Grafik 11).

Ailesinde birinci ve ikinci derece yakınlarında Behçet Hastalığı anamnezi olan hastalar, Ailesel Behçet olarak kabul edildi. Çalışma Grubunun %13,3'ü Ailesel Behçet Hastalığı saptanırken, KG' de bu oran % 6 idi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı. ($p=0,032$) (Tablo 7, Grafik 12). Yani ÇG' de ailesel tutulum özelliği belirgin oranda yüksekti.

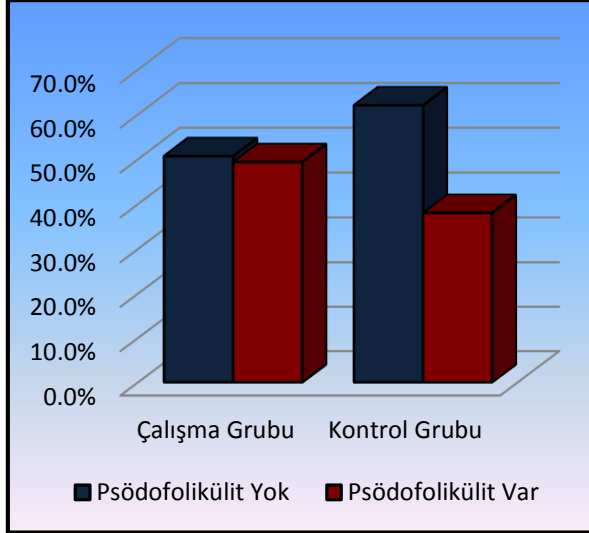
Grafik 1: Araştırma gruplarında oral aft dağılımı



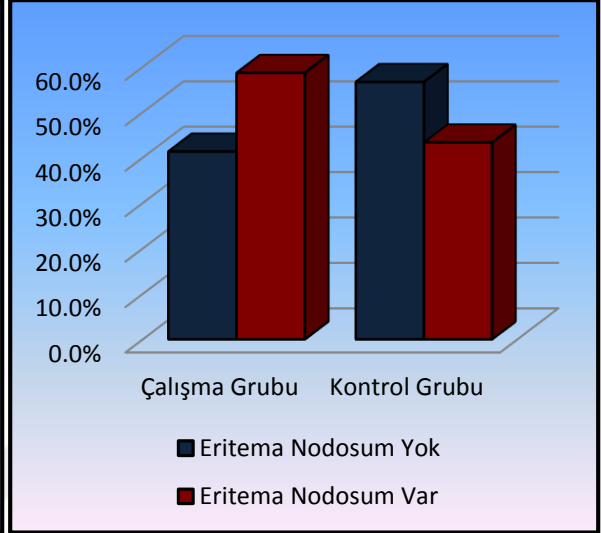
Grafik 2: Araştırma gruplarında genital ülser dağılımı



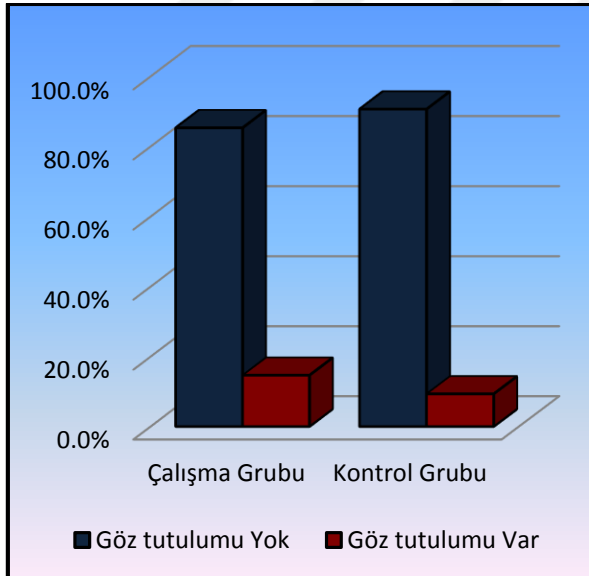
Grafik 3: Araştırma gruplarında psödofolikülit dağılımı



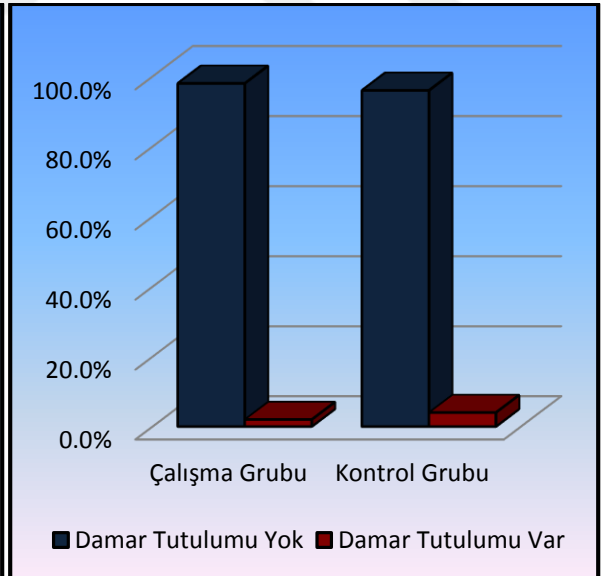
Grafik 4: Araştırma gruplarında eritema nodosum dağılımı



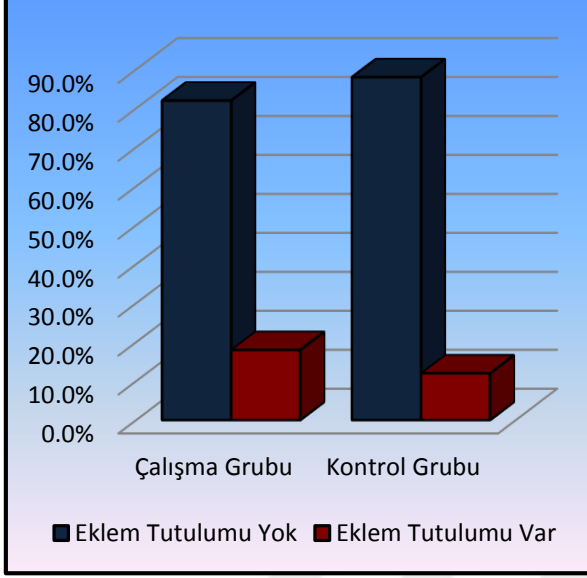
Grafik 5: Araştırma gruplarında göz tutulumu dağılımı



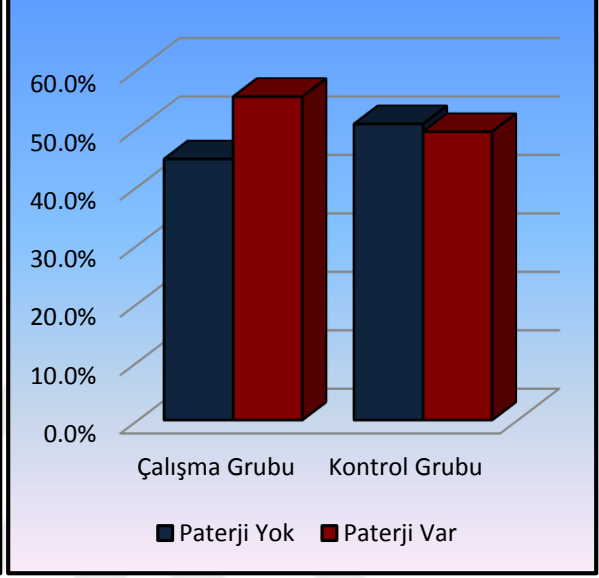
Grafik 6: Araştırma gruplarında damar tutulumu dağılımı



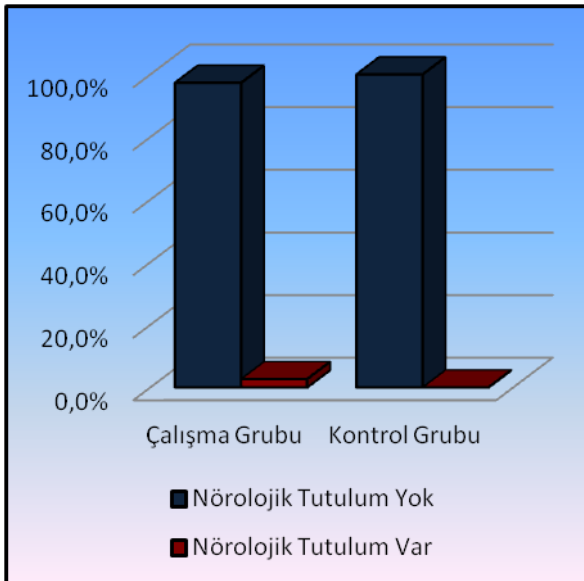
Grafik 7: Araştırma gruplarında eklem tutulumu dağılımı



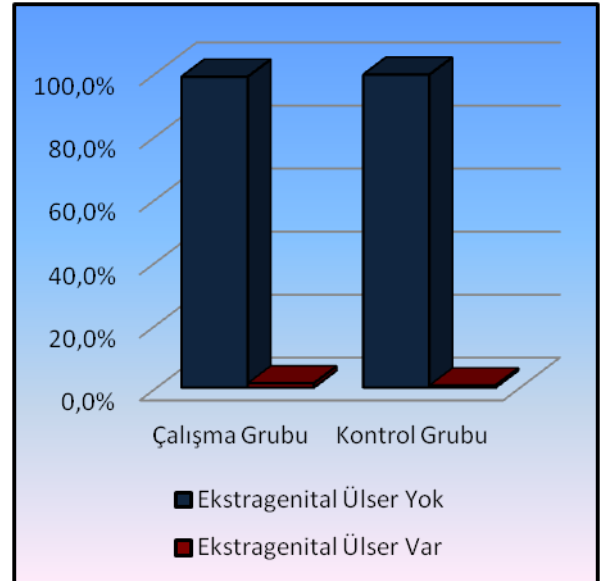
Grafik 8: Araştırma gruplarında paterji pozitifliği dağılımı



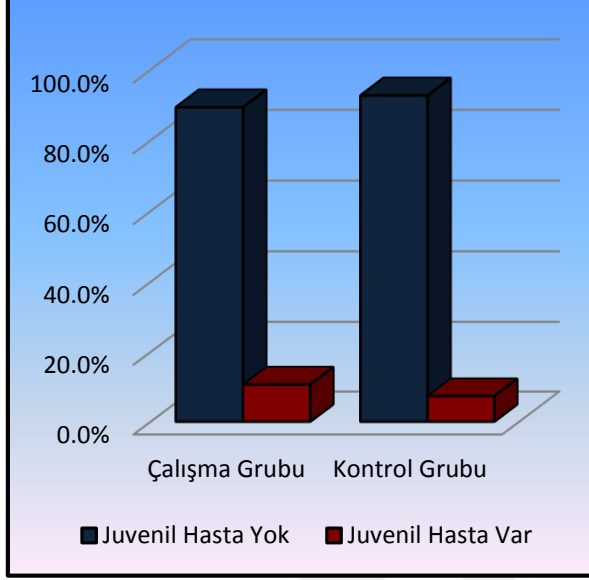
Grafik 9: Araştırma gruplarında nörolojik tutulum dağılımı



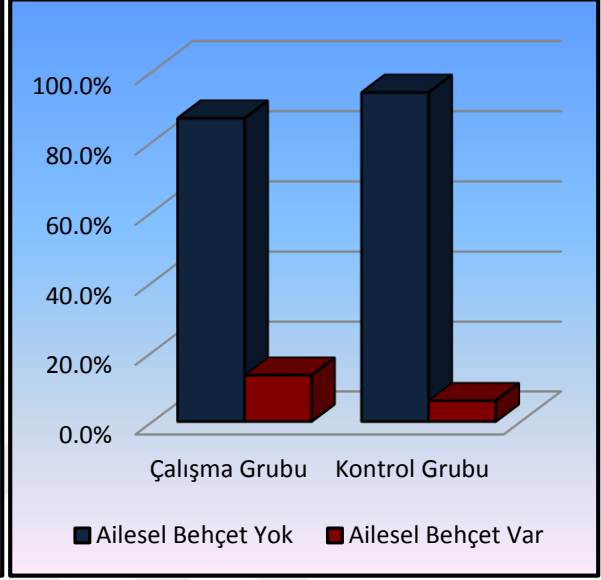
Grafik 10: Araştırma gruplarında ekstragenital ülser dağılımı



Grafik 11: Araştırma gruplarında juvenil başlangıçlı Behçet Hastalarının dağılımı



Grafik 12: Araştırma gruplarında ailesel Behçet Hastalığının dağılımı



4.2. ARAŞTIRMA GRUPLARININ AKTİVİTE SKORLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

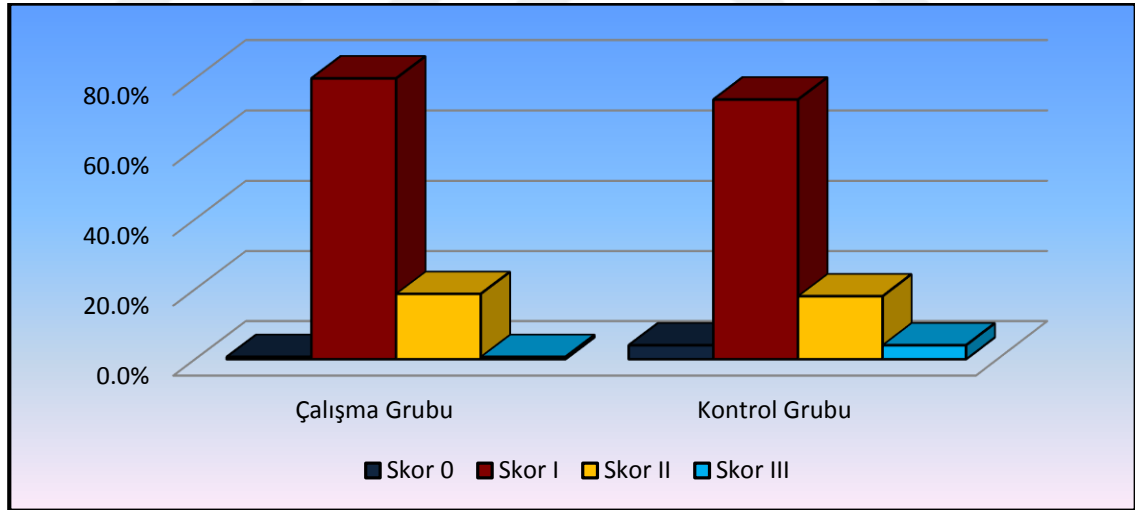
Çalışma grubunun gebelik öncesi 9 aylık dönemi, kontrol grubunun ilk 9 aylık dönemi ile aktivite skorları açısından karşılaştırıldı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0,905$) (Tablo 8, Grafik 13).

Tablo 8. Çalışma grubu gebelik öncesi 9 ay ile kontrol grubu ilk 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Araştırma Grupları	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu			p
	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	
Skor 0	1		0,7 %	6		4,0 %	0,905
Skor 1	120	1,2±0,4	80,0 %	111	1,2 ±0,6	74,0 %	
Skor 2	28		18,7%	27		18,0 %	
Skor 3	1		0,7 %	6		4,0 %	

Ki Kare Testi/ Mann-Whitney U test

Grafik 13. Çalışma grubu gebelik öncesi 9 ay hastalık aktivite skorları ile kontrol grubu ilk 9 ay hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması



Çalışma grubunun gebelik öncesi 9 aylık dönemi ile KG' nin ilk 9 aylık dönemi BH bağlı klinik bulgular açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grubun da ilk 9 aylık dönemdeki klinik bulguları birbirine benzerdi (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma grubunun gebelik öncesi 9 aylık dönemi ile kontrol grubunun ilk 9 aylık dönemdeki klinik bulgularının karşılaştırılması

Klinik Bulgular	Araştırma Grupları		Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	n	%	
Genital Ülser	22	14,7%	18	12,0%	0,497		
Eritema Nodosum	8	5,3%	5	3,3%	0,395		
Nörolojik Tutulum	1	0,7%	0	0,0%	1,000		
Göz tutulumu	0	0,0 %	4	2,7 %	0,122		
Eklem Tutulumu	0	0,0%	1	0,7%	1,000		

Ki-Kare test (Fischer test) / Mann-Whitney u test

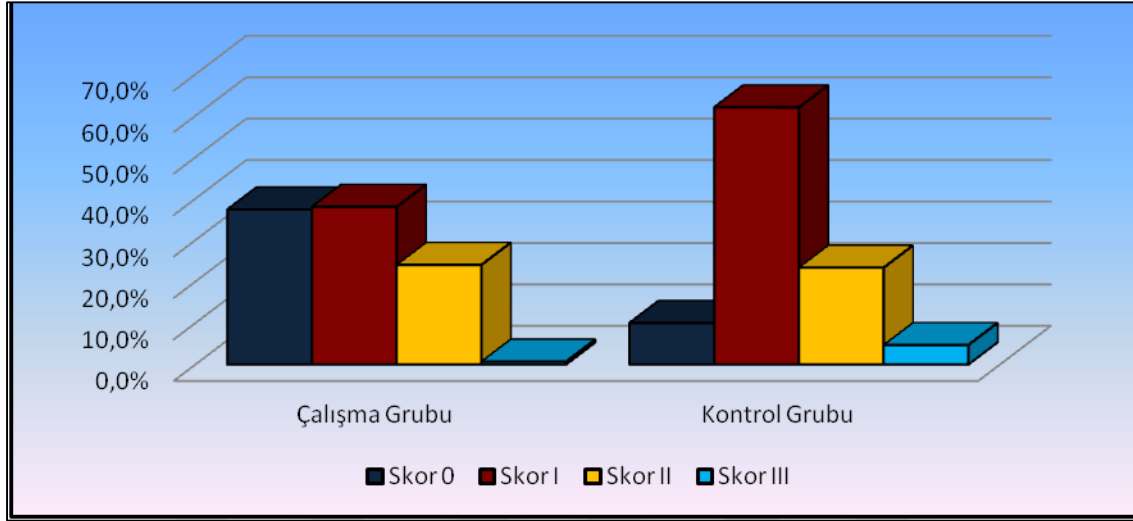
Çalışma grubunda I.trimester klinik aktivite skoru KG' nin ikinci 9 aylık dönemi ile karşılaştırıldığında, gebeliğin I. trimesterindeki hastalık aktivitesi KG' ye göre çok düşük bulundu ($p = 0.0001$)(Tablo10, Grafik 14). Gebeliğin ilk trimesteri KG' ye göre ileri düzeyde, istatistiksel anlamlılık gösterecek oranda, hastalık aktivitesi açısından düşüktü. Yani çalışma grubunda ileri düzeyde iyilik hali diğer bir deyişle remisyon söz konusu idi.

Tablo 10. Çalışma grubu ilk trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Araştırma Grupları	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu			p
	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	
Skor 0	56		37,3 %	15		10,0 %	
Skor 1	57	0,9±0,8	38,0 %	93	1,2 ±0,7	62,0 %	0,0001
Skor 2	36		24,0 %	35		23,3 %	
Skor 3	1		0,7 %	7		4,7 %	

Ki Kare Testi/ Mann-Whitney U test

Grafik 14. Çalışma grubu ilk trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması



Klinik bulgular açısından ÇG' nin I.trimester ve KG' nin ikinci 9 aylık dönemleri karşılaştırıldığında genital ülser, eritema nodosum, üveit, derin ven tromboz görölme sıklığında anlamlı farklılık görülmezken ÇG' deki artrit oranı KG'den çok anlamlı ($p=0,010$) oranda düşük bulundu. Yani çalışma grubunu oluşturan gebe hastalarda hiçeyakın artrit görülürken KG' de istatistiksel olarak yüksek oranda artrit saptandı (Tablo 11, $p=0,010$).

Tablo 11. Çalışma grubunun ilk trimesteri ile kontrol grubunun ikinci 9 aylık dönemdeki klinik bulguların karşılaştırılması

Klinik Bulgular	Araştırma Grupları		Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	n	%	
Genital Ülser	29	19,3%	19	12,0%	0,115		
Eritema Nodosum	10	6,7%	7	4,7%	0,454		
Göz tutulumu	1	0,7%	6	4,0 %	0,056		
Eklem Tutulumu	1	0,7%	9	6,0%	0,010		
Derin Ven Trombozu	0	0,0%	1	0,7%	1,000		

Ki-Kare test (Fischer test) / Mann-Whitney u test

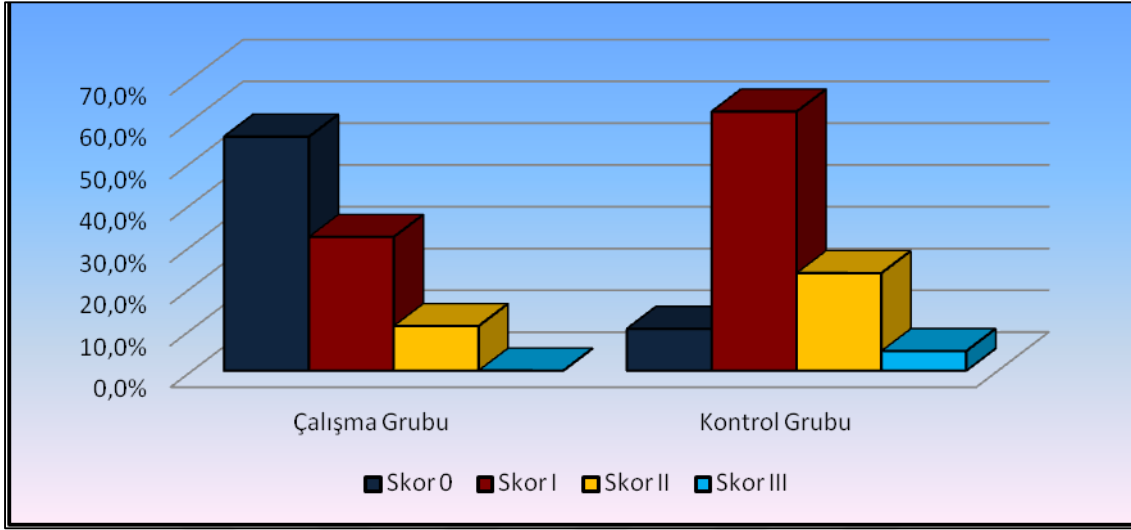
Çalışma grubunun II.trimester hastalık aktivite skoru ile KG' nin ikinci 9 ay hastalık aktivite skoru karşılaştırıldığında ÇG' deki II. trimester skoru KG' ye göre ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık ifade edecek oranda ($p=0.0001$) düşük bulundu (Tablo 12, Grafik 15). Yani gebeliğin II. trimesteri de KG' ye göre hastalık aktivitesi açısından ileri düzeyde iyilik hali yani remisyon gösteriyordu.

Tablo 12. Çalışma grubu ikinci trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Araştırma Grupları	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu			p
	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	
Skor 0	80		55,2 %	15		10,0 %	
Skor 1	49	0,5±0,7	33,8 %	93	1,2 ±0,7	62,0 %	0,0001
Skor 2	16		11,0 %	35		23,3 %	
Skor 3	0		0,0 %	7		4,7 %	

Ki Kare Testi/ Mann-Whitney U test

Grafik 15. Çalışma grubunun ikinci trimesteri ile kontrol grubunun ikinci 9 aylık dönemdeki hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması



Çalışma grubunda II.trimester ve KG’ de ikinci 9 ay klinik bulgulara göz atıldığında, ÇG’ de genital ülser , eritema nodosum, derin ven trombozu sıklığında anlamlı farklılık görülmezken, KG’ de ikinci 9 aylık dönemde üveit ($p=0,013$) ve artrit ($p=0,002$) atağı saptandı (Tablo 13). Çalışma grubunu oluşturan gebe hastalarda bu veriden yola çıkarak ikinci trimesterde hiç sistemik tutulum gelişmediğini rahatlıkla ifade edebiliriz. Yani bu dönemde de gebelik, hastalık aktivitesi azaltmış ve hastalarda ileri düzeyde iyilik hali saptanmıştır.

Tablo 13. Çalışma grubunun ikinci trimesteri ile kontrol grubunun ikinci 9 aylık dönemdeki klinik bulguların karşılaştırılması

Klinik Bulgular	Araştırma Grupları		Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
			n	%	Sayı (n)	%	
Genital Ülser			12	8,3%	19	12,0%	0,184
Eritema Nodosum			9	6,2%	7	4,7%	0,607
Göz tutulumu			0	0,0%	6	4,0 %	0,013
Eklem Tutulumu			0	0,0%	9	6,0%	0,002
Derin Ven Trombozu			0	0,0%	1	0,7%	1,000

Ki-Kare test (Fischer test) / Mann-Whitney u test

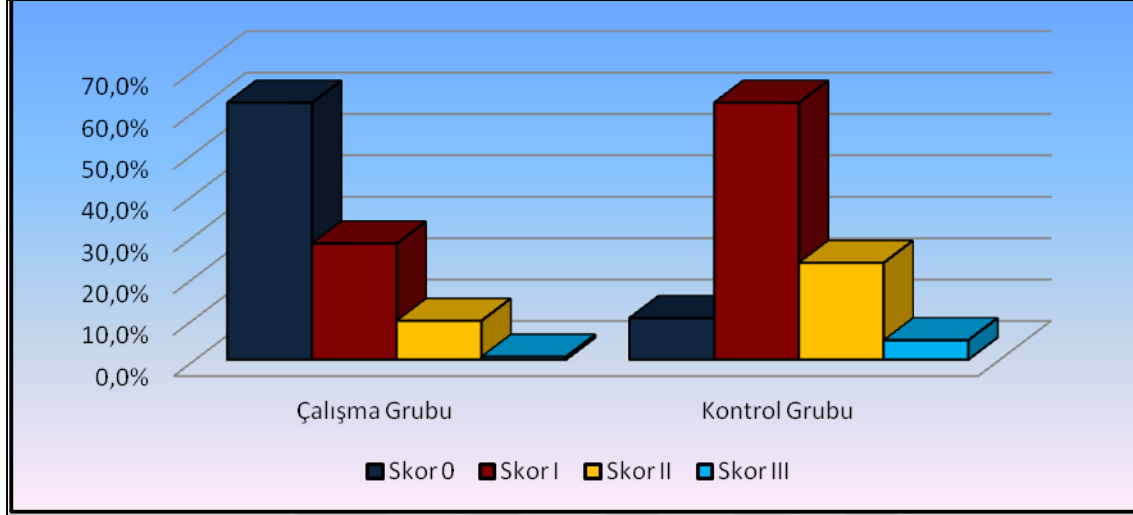
Çalışma grubunda üçüncü trimester hastalık aktivite skoru, kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skoru ile karşılaştırıldığında, ÇG' nin hastalık aktivite skorlarının KG' ye göre ileri düzeyde anlamlılık gösteren oranlarda ($p=0,0001$) düşük olduğu saptandı (Tablo 14, Grafik 16). Yani gebelik III. trimesterde diğer üçer aylık dönemler gibi KG' nin ikinci 9 aylık dönemi ile karşılaştırılmış ve hastalık aktivitesi açısından istatistiksel ileri düzeyde anlamlılık gösteren bir iyilik hali, remisyon saptanmıştır.

Tablo 14. Çalışma grubu üçüncü trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Araştırma Grupları	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu			p
	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	
Skor 0	87		60,4 %	15		10,0 %	
Skor 1	42	0,5±0,7	29,2 %	93	1,2 ±0,7	62,0 %	0,0001
Skor 2	14		9,7 %	35		23,3 %	
Skor 3	1		0,7 %	7		4,7 %	

Ki Kare Testi/ Mann-Whitney U test

Grafik 16.Çalışma grubu üçüncü trimester ile kontrol grubu ikinci 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması



Klinik bulgular açısından ÇG III.trimester ve KG ikinci 9 aylık döneminde genital ülser, eritema nodosum, derin ven trombozusuğlığında anlamlı farklılık yokken, ÇG III.trimesterde üveit ($p=0,013$) ve artrit ($p=0,002$)hiç görülmezken, KG’de istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık oluşturacak oranda göz tutulumu ve eklem tutulumu (artrit) saptandı, yani gebelikte III. trimester de, BH açısından sistemik tutulum gelişimin hiç olmadığı bu verilerle ortaya konmuş oldu (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma grubunun üçüncü trimesteri ile kontrol grubunun ikinci 9 aylık dönemdeki klinik bulguların karşılaştırılması

Klinik Bulgular	Araştırma Grupları		Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	Sayı (n)	%			
Genital Ülser	10	6,9%	19	12,0%	0,079		
Eritema Nodosum	7	4,9%	7	4,7%	1,000		
Göz tutulumu	0	0,0%	6	4,0 %	0,013		
Eklem Tutulumu	0	0,0%	9	6,0%	0,002		
Derin Ven Trombozu	1	0,7%	1	0,7%	1,000		

Ki-Kare test (Fischer test) / Mann-Whitney u test

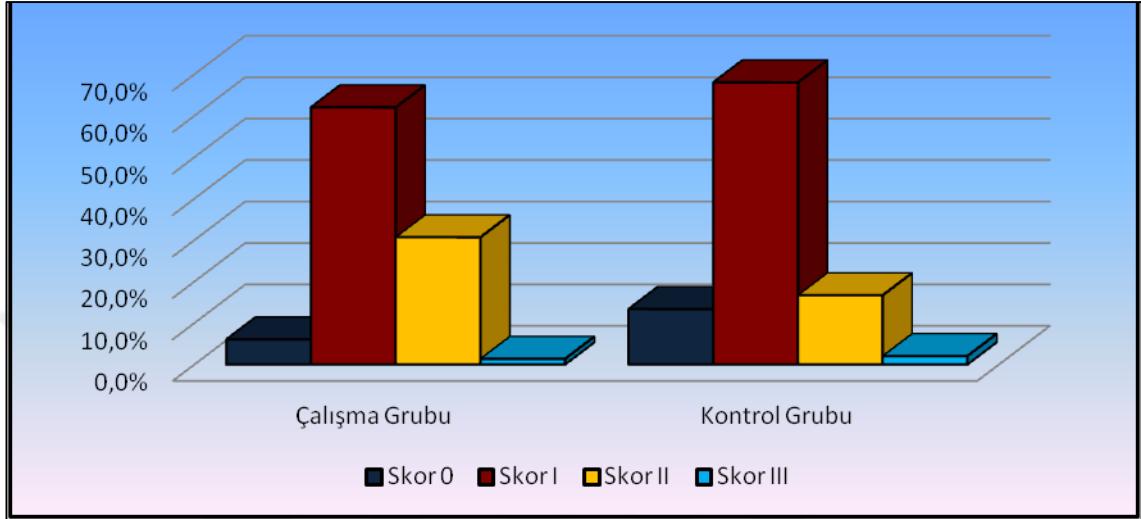
Çalışma grubunda gebelik sonrası 9 aylık dönem aktivite skoru, KG'nin üçüncü dokuz aylık dönem aktivite skoruna göre anlamlılık gösterecek oranda ($p=0,002$) olarak daha yüksek bulundu (Tablo 16, Grafik 17). Bu durumda post partum dönemde Behçet Hastalığı alevlenmektedir ($p=0,002$).

Tablo 16. Çalışma grubu gebelik sonrası 9 ayile kontrol grubu üçüncü 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

Araştırma Grupları	Çalışma Grubu			Kontrol Grubu			p
	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	Skor Dağılımı (n)	Ortalama Değer	Yüzde	
Skor 0	9		6,0 %	20		13,3 %	
Skor 1	93	1,3±0,6	62,0 %	102	1,1 ±0,6	68,0 %	0,002
Skor 2	46		30,7 %	25		16,7 %	
Skor 3	2		1,3 %	3		2,0 %	

Ki Kare Testi/ Mann-Whitney U test

Grafik 17.Çalışma grubu gebelik sonrası 9 ay ile kontrol grubu üçüncü 9 aylık dönem hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması



Klinik bulgular açısından ÇG’de gebelik sonrası 9 aylık dönemdeki klinik bulgular, KG üçüncü 9 aylık dönemdeki klinik bulgularla karşılaştırıldığında, genital ülser, derin ven trombozu, tromboflebit, artrit, göz tutulum, ekstragenital ülser oranları arasında farklılık saptanmadı ($p>0,005$). Çalışma grubunda gebelik sonrası 9 aylık dönemde eritema nodosum sıklığı kontrol grubunun üçüncü 9 aylık dönemine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,004$, Tablo 17). Bu veriler ışığında gebelik sonrası dönemde Behçet Hastalığının sistem tutulumları açısından sakin gittiğini, mukokutan tutulumları açısından ise özellikle de eritema nodosumun aktive olduğunu ($p=0,004$) ifade edebiliriz.

Tablo 17. Çalışma grubunun gebelik sonrası 9 ay ile kontrol grubunun üçüncü 9 aylık dönemdeki klinik bulguların karşılaştırılması

Klinik Bulgular	Araştırma Grupları		Çalışma Grubu		p
	n	%	Sayı (n)	%	
Genital Ülser	28	18,7%	17	11,3%	0,079
Eritema Nodosum	23	15,3%	8	5,3%	0,004
Derin ven trombozu	1	0,7 %	0	0,0 %	1,000
Tromboflebit	1	0,7 %	2	1,3 %	0,622
Artrit	4	2,7%	2	1,3 %	0,647
Göz tutulumu	1	0,7%	3	2,0 %	0,314
Ekstragenital ülser	2	1,3%	0	0,7%	0,498

Ki-Kare test (Fischer test) / Mann-Whitney u test

4.3. ARAŞTIRMA GRUPLARINDAN ÇALIŞMA GRUBUNUN GEBELİK SEYRİ SIRASINDA AKTİVİTE SKORLARININ KENDİ ARALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

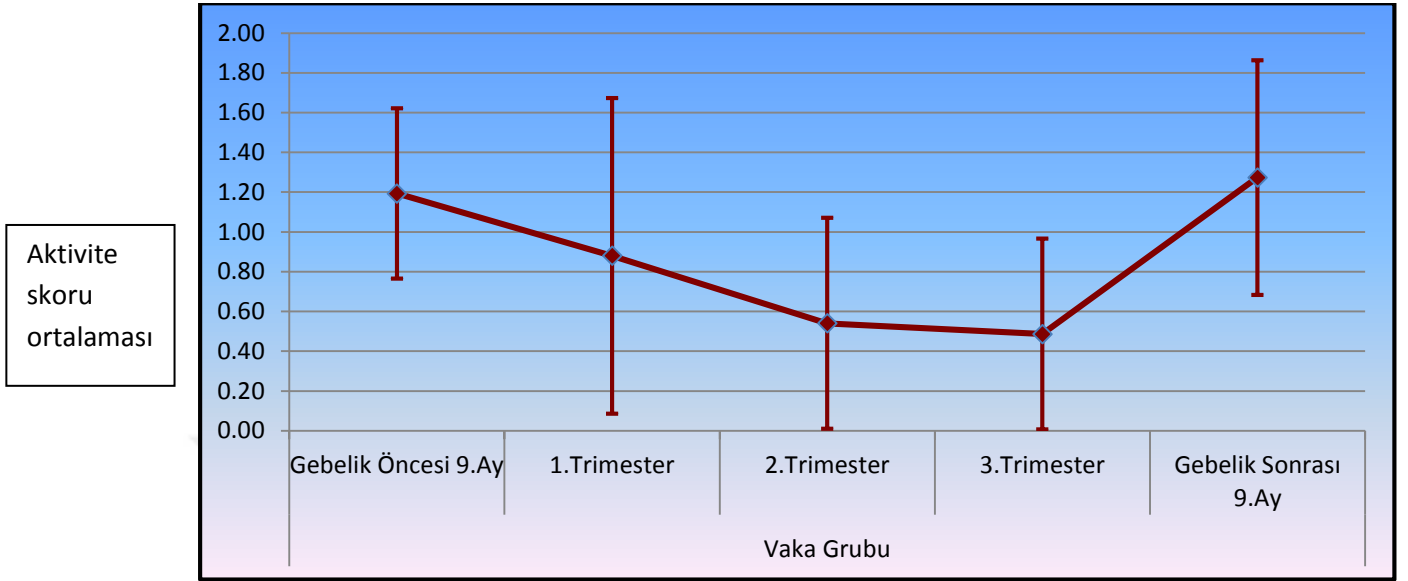
Çalışma grubunda I.trimester, II.trimester, III.trimester aktivite skorları gebelik öncesi 9.aya göre anlamlı oranda ($p=0,0001$) düşüktür. Yani gebelik Behçet Hastalığının seyrini istatistiksel anlamlılık gösterecek oranda remisyona sokmuştu. Çalışma grubunda II.trimester skoru I.trimestere göre anlamlı ($p = 0,0001$) düşük iken, III.trimester skoru II.trimestere göre ($p=0,132$) farklı değildir. Behçet Hastalığındaki remisyon II. ve III. trimesterde daha belirgin oranda dikkat çekmektedir. Çalışma grubunda III. trimester skoru ise gebelik sonrası 9.aylık aktivite skoruna göre anlamlı ($p = 0.0001$) oranda düşüktür (Tablo 18,Grafik 18). Çalışma grubunda gebelik sonrası 9.ay skoru gebelik öncesi 9.aya göre anlamlı değişim göstermemiştir ($p=0,133$). Yani verilerimizi dikkate aldığımızda, gebeliğin her üç döneminde de gebelik öncesi döneme göre anlamlı oranda Behçet Hastalığı klinik bulgularında iyileşme ve kaybolma yani remisyon söz konusudur. Kendi içinde gebelik dönemini

değerlendirdiğimizde ise ikinci ve üçüncü trimesterdeki iyilik hali, birinci trimestere göre çok daha belirgindir. Behçet Hastalığında görülen remisyon II. ve III. trimesterde ileri düzeydedir. Gebeliğin III. trimesteri gebelik sonrası 9 aya göre klinik açıdan çok anlamlı iyi bulunmuştur. Gebelik öncesi ve sonrası 9 aylık periyotlarda ise klinik bulgular açısından farklılık saptanmamıştır. Bu dönemde istatistiksel anlamlılığın saptanmaması, gebelikte Behçet Hastalarının klinik bulgularındaki iyileşmeyi daha belirgin olarak ortaya koymaktadır.

Tablo 18. Çalışma grubunda gebelik öncesi, ilk trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester ve gebelik sonrası 9 aylık dönem aktivite skorlarının karşılaştırılması

	Ort.±s.s.	Medyan	Min-Mak	Gebelik Öncesine Göre p	Bir Önceki Ölçüme Göre p
Gebelik Öncesi 9.Ay	1.19 ± 0.43	1.00	0 - 3		
1.Trimester	0.88 ± 0.79	1.00	0 - 3	0.000	
2.Trimester	0.54 ± 0.68	0.00	0 - 2	0.000	0.000
3.Trimester	0.49 ± 0.69	0.00	0 - 3	0.000	0.132
Gebelik Sonrası 9.Ay	1.27 ± 0.59	1.00	0 - 3	0.133	0.000
Wilcoxon test					

Grafik 18. Çalışma grubunda gebelik öncesi, ilk trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester ve gebelik sonrası 9 aylık dönem aktivite skorlarının karşılaştırılması



4.4. JUVENİL VE AİLESEL TUTULUMUN ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubu hastaları; juvenil veya ailesel olmalarına göre tekrar ayrı ayrı incelenmiştir. Gebelik öncesi 9 ay ($p=0,161$), gebelik süresince (ilk trimester için $p=0,266$, ikinci trimester için $p=0,090$ üçüncü trimester için $p=0,252$) ve gebelik sonrası 9 ay karşılaştırmasında ($p=0,530$) hastalık aktivite skoru ve klinik bulgular açısından juvenil olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Çalışma grubu juvenil olan ve olmayan hastalarda klinik aktivite skoru ortalamasının karşılaştırılması

Araştırma Grubu	Çalışma Grubu	Çalışma Grubu	p
	Juvenil Hasta	Juvenil Olmayan Hasta	
Takip Dönemi	Klinik Aktivite Skoru Ortalama Değer	Klinik Aktivite Skoru Ortalama Değer	
Gebelik Öncesi	1,12 ±0,34	1,20±0,44	0,161
İlk Trimester	0,75±0,68	0,89±0,80	0,266
İkinci Trimester	0,33±0,63	0,42±0,69	0,090
Üçüncü Trimester	0,33±0,94	0,35±0,67	0,252
Gebelik Sonrası	1,33±0,65	1,23±0,55	0,530

*Mann-Whitney U testi

Ailesel olgular hastalık aktivite skoru ortalamasına göre gebelik öncesi 9 ay (p=0,729), gebelik süresi (ilk trimester için p=0,870, ikinci trimester için p=0,292, üçüncü trimester için p=0,226) ve gebelik sonrası 9 aylık dönemler incelendiğinde (p=0,98), ailesel olan ve olmayan hastalar arasında hastalık aktivite skoru ve klinik bulgular açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Çalışma grubu ailesel olan ve olmayan hastalarda klinik aktivite skoru ortalamasının karşılaştırılması

Araştırma Grubu	Çalışma Grubu	Çalışma Grubu	p
	Ailesel Olan	Ailesel Olmayan	
Takip Dönemi	Klinik Aktivite Skoru Ortalama Değer	Klinik Aktivite Skoru Ortalama Değer	
Gebelik Öncesi	1,10 ±0,31	1,21±0,44	0,729
İlk Trimester	0,85±0,87	0,88±0,78	0,870
İkinci Trimester	0,33±0,59	0,58±0,69	0,292
Üçüncü Trimester	0,27±0,46	0,54±0,72	0,226
Gebelik Sonrası	1,26±0,65	1,31±0,54	0,98

*Mann-Whitney U testi

4.5. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUNUDA ALINAN TEDAVİLER VE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Çalışma grubundaki hastalar hiçbir tedavi almıyorken, kontrol grubunda hastaların tamamı kolşisin tedavisine ve ek olarak 5 hasta (%3,4) azatiyopürin, 2 hasta (% 1,4) siklosporin, 2 hasta (%1,4) depo penisiln tedavisi almaktaydı

Tablo 21. Çalışma grubunda BH eşlik eden diğer hastalıklar

Anemi	5	3,3%
Hipotiroidi	4	2,7%
Hipertansiyon	3	2,0%
Ürtiker	3	2,0%
Diabetes mellitus	3	2,0%
Migren	2	1,3%
Panik atak	2	1,3%
Akut romatizmal ateş	1	0,7%
Pilonidal sinüs	1	0,7%
Menisküs yırtığı	1	0,7%
Toksik multinodüler	1	0,7%
Kalça çıkığı	1	0,7%
Kronik servisit	1	0,7%
Depresyon	1	0,7%
Miyofasiyal ağrı	1	0,7%
Multipl skleroz	1	0,7%
Epilepsi	1	0,7%
Orta derecede kalp	1	0,7%
Klippel traunay	1	0,7%
Liken planus	1	0,7%
Gastrik herni	1	0,7%
Prurigo nodularis	1	0,7%
Psoriasis	1	0,7%
Seboreik dermatit	1	0,7%

Çalışma grubundaki hastaların 32' sinde eşlik eden bir hastalık,7'sinde eşlik eden birden fazla hastalık mevcuttu. Çalışma grubunda Behçet Hastalığına en sık anemi eşlik etmekteydi (Tablo 21).

Tablo 22. Kontrol grubunda eşlik eden hastalıklar

Hipotiroidi	2	1,3%
Graves hastalığı	1	0,7%
Akciğer tüberkülozu	1	0,7%
İrritabl barsak hastalığı	1	0,7%
Psoriasis	1	0,7%
Kronik sinüzit	1	0,7%
Alopesi areata	1	0,7%
Epilepsi	1	0,7%
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1	0,7%
Hipertansiyon	1	0,7%
Vertigo	1	0,7%
Huzursuz bacak	1	0,7%
Otoimmün hemolitik anemi	1	0,7%

Kontrol grubunda ise 11 hastada eşlik eden hastalık mevcut iken, 3 hastada ise birden fazla hastalık saptandı. Bu grupta en sık hipotiroidi görüldü (Tablo 22).

4.6. ÇALIŞMA GRUBUNDAGEBELİĞE EŞLİK EDEN DİĞER DURUMLAR

Çalışma grubunu oluşturan gebe hastalar incelendiğinde bu grupta 8 hastada gebelik süreci ya da bebek ile ilgili patoloji saptandı. Çalışma grubunda olan hastaların birinde mol gebelik, birinde pulmoner hemoraji, birinde erken doğum, üçünde ikiz gebelik, üçünde erken doğum, ikisinde gelişimsel kalça displazisi saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Çalışma grubunda gebeliğe eşlik eden durumlar

	n	%
Mol gebelik	1	0,7%
Pulmoner Hemoraji	1	0,7%
Erken Doğum	1	0,7%
İkiz Gebelik	3	2,0%
Kalça Çıkığı	2	1,3%
Toplam	8	5,3%

Gebeliğe eşlik eden durumlar açısından BH' da %5,3 oranında farklı patolojiler saptanmıştır.

4.7. ÇALIŞMA GRUBUNDA GEBELİK KAYIPLARI

Çalışma grubunda 9 hastada gebelik kaybı gözlenmiştir. Yirminci haftadan önce olan kayıplar düşük, yirminci haftadan sonra olan kayıplar ölü doğum olarak kabul edilmiştir. Düşüklerden 5 tanesi ilk trimesterde, 1 tanesi ikinci trimesterde olmuştur. Üçüncü trimesterde 3 hastada ölü doğum görülmüştür (Tablo 24). Bu grup BH' da %6 oranında gebelik kaybı saptanmıştır.

Tablo 24. Çalışma grubunda gebelik kaybı oranları

	n	%
İlk trimester düşük	5	3,3%
İkinci trimester düşük	1	0,7%
Üçüncü trimester ölü doğum	3	2,0%
Toplam	9	6,0%

5.TARTIŞMA

Behçet Hastalığı aktivasyon ve remisyonlarla seyreden, deri-mukoza dışında göz, eklem, kardiyovasküler, genitoüriner, gastrointestina ve nörolojik sistemi tutabilen vaskülitik bir hastalıktır(2). Dünyada hastalığın sıklığı değişken olabilmekle birlikte, en sık ülkemizde görülmektedir.

Behçet Hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda hücrel ve humoral immün sistemin hastalığın oluşmasında etkili olduğu gösterilmiştir (33,42). Ayrıca koagülasyon sistemindeki değişiklikler özellikle trombozların oluşmasında ve çeşitli organ tutulumlarında etkili olabilmektedir.

Gebelik seyrinde fizyolojik olarak gebelikte hem immün sistemde hem de koagülasyon sisteminde değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Bunun sonucunda bazı otoimmün hastalıklarda remisyon görülürken, bazı hastalıklarda aktivasyon görülmektedir (67,68,70). Yapılan bu çalışmada Behçet Hastalığının gebelikteki aynı yaş grubundaki Behçet Hastaları kontrol olarak kullanılıp incelenmiş ve bu çalışma literatürde kontrol grubu kullanılarak BH’de gebeliğin seyrini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Gebelik öncesi 9 aylık dönemde her iki grup Behçet Hastasında hastalık seyri açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=0,905$), ilk trimester ($p=0,0001$), ikinci trimester ($p=0,0001$) ve üçüncü trimesterde ($p=0,0001$) hastalık aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış ve remisyon elde edilmiştir. Post partum dönemde ise hastalık özellikle sistemik tutulum değil de mukokutan tutulum açısından aktive olmuştur ($p=0,002$). Çalışma grubunda sistemik tutulum açısından, gebelik öncesinde görülen klinik bulgularda, ilk trimesterde artritin hiçe yakın azaldığı ($p=0,010$), ikinci ve üçüncü trimesterde artrit ($p=0,002$) ve üveitin($p=0,013$) ise hiç görülmediği saptanmıştır.

Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterlerine (80) göre Behçet Hastalığı tanısı alan kadın hastalar dahil edildi.

Behçet Hastalığının tanısı, yapılan çalışmalara göre değişebilse de sıklıkla 2. ve 3. dekatta konmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalığın tanı konma yaşı çalışma grubunda 24.6yıl idi ($p=0,050$). Gebelikle ilgili yapılan çalışmalarda, Hamza, Bang,

Marsal, Akdağ-Köse, Nadji ve Noel' in yaptığı çalışmalarda hastalığın tanı yaşı ile bilgi verilmezken (3,4,5,6,7,9), Jadaon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı yaşı 24,48 yıl olarak (8), Cantekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 21,4 yıl olarak, Noel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 23,4 yıl olarak verilmiştir (10). Bizim serimizde de Behçet Hastalığı tanı konma yaşı konu ile ilgili Jadaon' un yaptığı çalışmaya benzerdi.

Çalışmamızda saptanan güncel yaş ortalaması 38,6 yıl idi ($p=0,151$). Yapılan diğer çalışmalarda güncel yaş ortalamaları verilmemekle birlikte (3,4,5,7,8,9,10), Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmada 33,48 olarak saptanmıştır (6).

Behçet Hastalığı klinik bulgularının ortaya çıkış zamanı değişebilmekle birlikte, bizim çalışmamızda 23,17 yıl bulundu ($p=0,090$). Gebelikle ilgili yapılan diğer çalışmalarda klinik bulguların ortaya çıkış zamanı ile ilgili verilere rastlanmadı (3,4,5,6,7,8,9,10).

Araştırmamızda gebelik yaşı 28,7 yıl olarak saptandı ($p=0,448$). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda gebelik yaşı Bang' ın yaptığı çalışmada 28,5 yıl (4), Marsal' ın yaptığı çalışmada 21 yıl (5), Akdağ-Kös' nin yaptığı çalışmada 27,8 yıl(6), Nadji' nin yaptığı çalışmada 22,6 yıl (7), Noel' in yaptığı çalışmada 28,4 yıl (9), Cantekin' in yaptığı çalışmada 28,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda gebelik yaşı Bang, Akdağ-Köse, Noel ve Cantekin' in yaptığı çalışmalara benzerdi.

Hastalık süresi çalışma grubunda 5,5 yıl saptandı ($p=0,040$). Hamza, Bang, Marsal, Jadaon' un yaptığı çalışmalarda hastalık süresi ile ilgili bilgi yer almazken (3,4,5,8) Nadji ve arkadaşları 5,3 yıl (7), Noel ve arkadaşları 3 yıl (9), Cantekin ve arkadaşları 7,2 yıl (10) olarak vermiştir. Akdağ-Köse yaptığı çalışmada hastalık süresini 12,40 olarak saptamıştır (6). Bizim çalışmamızda da 5,5 yıl olan hastalık süresi Nadji' nin yaptığı çalışmaya yakındı Noel' in yaptığı çalışmadan uzun, Cantekin' in yaptığı çalışmadan ise kısaydı.

Araştırmamızdaki gebe Behçet Hastalarının klinik özelliklerine baktığımızda oral aft sıklığı %100 olarak saptandı. 1990 Uluslararası Behçet Çalışma Grubu Kriterlerinde oral aft olmazsa olmaz kriter (80) olmasına rağmen, son düzenlemelerde bu şart ortadan kalkmıştır (Tablo 2,4) (81).Hamza(3) Akdağ-Köse (6), Nadji (7),

Jadaon (8) ve Noel'in (9) yaptığı çalışmalarda hastaların tümünde oral aft saptanmıştır. Marsal ve arkadaşlarının (5) ve Cantekin ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada 1990 Uluslararası Behçet Çalışma Grubu Kriterleri kullanılmıştır bu nedenle hastaların tümünde oral aft olduğu öngörülebilir. Bang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 27 hastanın 20'si (%74) Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterlerini karşılamaktaydı (4). Bu konuda yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi hastaların büyük kısmında oral aft vardı.

Gebe hastalarımızda ikinci en sık görülen bulgu genital ülser idi ve %95,3 olarak saptandı ($p=0,077$). Literatür verilerinde genital ülser sıklığı %60 ile %90 arasında değişmektedir (75,79,74,85). Behçet Hastalığının gebelikteki seyrini inceleyen çalışmalarda ise Hamza ve arkadaşları genital ülser sıklığını %100 (3), Akdağ-Köse %98(6), Jadaon ve arkadaşları %96,7(8), Noel ve arkadaşları %69,9(9), Nadji ve arkadaşları %88(7) olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da genital ülser sıklığı Noel' in ve Nadji' nin çalışması hariç (9) daha önce yapılan çalışmalara benzer sıklıkta yani %95,3 bulunmuştur. Çalışmamızda takip sırasındaki hastaların klinik veriler incelendiğinde gebelik öncesi dönemde %14,7 ($p=0,497$) ilk trimesterde %19,3 ($p=0,115$) ikinci trimesterde %9,3 ($p=0,184$) üçüncü trimesterde %6,9 ($p=0,079$) ve post partum dönemde %18,7 ($p=0,079$) sıklıkla genital ülser tespit edilmiştir. Literatür verileri incelendiğinde, Bang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 27 hastanın 10' unda genital ülserde artma tespit etmiştir. Ancak trimester olarak bu bulgunun ayrıntısı verilmemiştir (4). Hamza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ayrıntısı verilmese de aktive olan hastalarda sıklıkla üçüncü trimesterde ağırlı genital ülserasyonların olduğu ifade edilmiştir (3). Çalışmamızda her ne kadar genital ülser görülme sıklığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da en çok post partum dönemde, en az üçüncü trimesterde görülmüştür. Kliniğimizden Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde hastalar 3 aylık dönemlerle izlenmiştir. Genital ülser sıklığında ilk ve ikinci trimesterde azalma görülmezken, üçüncü trimesterde ileri derecede anlamlı azalma tespit edilmiştir (6). Çalışmamızda da ikinci ve üçüncü trimesterde genital ülser sıklığı sayısal olarak azalsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Jadoun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gebelik boyunca tüm bulgularda azalma görülmüştür. 77 gebelikte gebelik öncesi 39 genital

ülser görülürken, gebelik sırasında bu sayı 9' a post partum dönemde ise bu sayı 6'ya inmiştir (8). Çalışmamıza benzer şekilde genital ülser sıklığı azalmıştır. Noel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 76 gebelikte 27 hastada aktivasyon saptanmıştır. 27 aktivasyonda 37 atak görülmüştür. Görülen 37 atağın %67,6' sında genital ülser saptanmıştır (9). Bu çalışmalarda bizim çalışmamıza göre genital ülser sıklığı çok daha yüksek bulunmuştur.

Araştırma grubunda üçüncü en sık deri bulgusu eritema nodosumdu . Bizim çalışma grubunda eritema nodosum sıklığı %58.7 olarak bulundu ($p=0,008$). Literatürde eritema nodosum sıklığı %15-78 arasında değişebilmektedir (75,76,84). Literatürde gebelik ve Behçet Hastalığının incelendiği serilerde eritema nodosum sıklığını Hamza ve arkadaşları %75 (3), Akdağ Köse % 66 (6), Nadji ve arkadaşları %31 (7) olarak ifade etmiştir. Eritema nodosum sıklığı önceki yapılan çalışmaların çoğuna paralel olsa da Nadji' nin çalışmasının neredeyse iki misli oranındaydı. Hem coğrafik yakınlık yem yaşayan halkların kökeni açısından birbirine bu kadar yakın olan iki ülkedeki bu yüzde farklılığını izah eden başka faktörler olmalıdır. Çalışmamızda takip sırasında eritema nodosum sıklığı incelendiğinde gebelik öncesi dönemde %5,3 ($p=0,395$), ilk trimesterde %6,7 ($p=0,454$), ikinci trimesterde %6,2 ($p=0,607$) ve üçüncü trimesterde %4,9 ($p=1,000$) saptanıp anlamlı fark görülmezken, post partum dönemde eritema nodosum sıklığı %15,3 olarak saptanıp, anlamlı artış görülmüştür ($p=0,004$). Behçet Hastalığı olan gebelerde eritema nodosum sıklığı ile ilgili literatürde yeteri kadar veri yoktur. Bu konu ile ilgili Akdağ-Köse'nin yaptığı çalışmada, eritema nodosumda gebelik öncesine göre ilk trimester ve ikinci trimesterde azalma görülmezken, üçüncü trimesterde azalma anlamlı oranda saptanmıştır (6). Jadaon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gebelik öncesi 4 hastada eritema nodosum görülürken gebelik sırasında 1 hastada görülmüştür (8). Eritema nodosum sıklığı yapılan bu iki çalışmada bizim çalışmamıza göre düşük bulundu.

Gebe Behçet hastalarında psödo folikülit %49,3 olarak bulundu ($p=0,048$). Burada dikkati çeken nokta çalışma grubunu oluşturan gebe hastaların gebelik öncesi dönemde belirgin yüksek görülen psödo folikülit oranının gebelik seyri sırasında hiç olmamasıdır. Acaba gebelikteki değişiklikler psödo folikülit oluşumunu

engellemiş midir? Bu durum şu andaki literatür ışığında izah edilmeye muhtaçtır. Literatürü incelediğimizde Hamza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psödo folikülitten bahsedilmemiş iken (3), Akdağ Köse % 56 (6), Nadji ve arkadaşları %71 (7) olarak bildirmişlerdir. Gebeliğin Behçet Hastalığı üzerindeki seyrinin incelendiği bazı çalışmalarda oral aft ve genital ülser dışında kalan lezyonlar çok genel bir ifadeyle ‘deri lezyonu’ olarak söylenmiş ve lezyon özelliğinden bahsedilmemiştir. Jadaon ve arkadaşları ‘deri lezyonu’ sıklığını %41,9(8), Noel ve arkadaşları %10,9 olarak vermiştir (9).

Araştırmamızdaki Behçet Hastalarında sistem tutulumlarına baktığımızda göz tutulumu %14.7 olduğunu görüyoruz ($p=0,155$). Hamza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada göz tutulumu %25 olarak bildirilirken (3) Akdağ-Köse’ nin yaptığı çalışmada %14 olarak bulunmuştur (6). Nadji ve arkadaşları ise % 45,5 olarak bildirmektedirler (7). Jadaon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 31 hastanın tümünde göz tutulumu saptanmıştır (8). Noel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %67 sıklığında göz tutulumu saptanmıştır (9). Çalışmamızda göz tutumlu gebelik ile ilgili yapılan diğer çalışmaların neredeyse üçte veya dörtte biri sıklığındadır. Ülkemizdeki Behçet Hastalarının klinik özelliklerini veren çalışmalarda göz tutulumu %37-47 oranlarında bildirilmektedir ve yine bu literatürlerde göz tutulumu baskın olarak erkek cinsiyettedir (125,126). Hastalarımızın sadece kadın olması bu azlığı izah edebilir.

Çalışmamızda gebelik takibi sırasında göz tutulumu sıklığı incelendiğinde, gebelik öncesinde anlamlı fark tespit edilmezken, ikinci ve üçüncü trimesterde kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir ($p=0,013$). Gebelik süresince çalışma grubunda sadece ilk trimesterde 1 hastada post partum dönemde 1 hastada üveit görülürken (%0,7), ikinci ve üçüncü trimesterde üveit gözlenmemiştir. Bang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aktivasyona giren 10 hastanın 1’ inde üveit tespit edilmiştir. Ancak trimester bilgisi verilmemiştir (4). Jadaon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gebelik öncesi dönemde 77 gebelikte 19 hastada üveit saptanırken, gebelik sırasında 5 hastada üveit saptanmıştır. Post partum dönemde ise 2 hastada üveit görülmüştür. Bu çalışmada üveit sıklığı bizim literatür verilerimizden fazladır. Aynı çalışmada hastaların klinik özelliklerinde, tüm hastalarda üveit öyküsü olması, bu

sonucu etkilemiş olabilir (8). Noel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aktivasyonların 1/3' ünde oküler tutulum saptanmıştır. Ancak bu oküler tutulumun post partum dönemde 3 kat daha fazla olduğu ifade edilmiştir (9). Verilen bu oran çalışmamıza göre oldukça yüksektir. Araştırmamızdaki göz tutulumu diğer gebelik literatürlerinin neredeyse üçte biri veya dörtte biri sıklığındadır. Genel Behçet Hastalığı verilerindeki göz tutulumun sıklığında, tutulumun baskın olarak erkeklerde görülmesi ve çalışmanın kadınları kapsaması bu azlığı izah edebilir.

Eklem tutulum (sadece artrit), çalışma grubunda %18 olarak saptandı ($p=0,146$). Artrit sıklığı literatürde %11-%60 oranlarında değişmektedir (128,132) Gebelikle ilgili yapılan çalışmalarda Hamza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda hiç eklem tutulumu saptanmazken (3), Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmada %30 (6), Nadji' nin %65 (7), Jadaon ve arkadaşlarının %65 (8), Noel ve arkadaşları %52 (9) olarak saptamışlardır. Bizim hasta popülasyonumuzda artrit sıklığı, gebelikle ilgili yapılan diğer çalışmalara oranla daha düşüktü. Ayrıntı verilmemiş olsa da diğer çalışmalardan daha az olan oranımız sadece artrit olgularını değerlendirmiş olmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda gebelik öncesi ve post partum dönemde artrit görülme sıklığında anlamlı fark tespit edilmezken, ilk trimesterde ($p=0,010$), ikinci trimesterde ($p=0,002$) ve üçüncü trimesterde ($p=0,002$) artrit sıklığında anlamlı azalma tespit edilmiştir. Yani artrit sıklığı hastalığın doğal seyrine göre ikinci ve üçüncü trimesterde azalmıştır. Takip sırasında 1 hastada ilk trimesterde, 4 hastada post partum dönemde artrit saptanmıştır. Hamza' nın ve Bang' in ve Marsal' ın ve Noel' in yaptığı çalışmalarda aktivasyon sırasında hiç artrit görülmemiştir (3,4,5,9). Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmada, ilk trimesterde 1 hastada, üçüncü trimesterde 1 hastada, post partum dönemde 2 hastada artrit saptanmıştır (6). Jadaon ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada, gebelik öncesi 16 hastada artrit görülürken gebelik sırasında 3 hastada post partum dönemde 4 hastada artrit görülmüştür (8). Nadji' nin yaptığı çalışmada ise artrit ile ilgili bilgi verilmemiştir (7). Çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalara benzer olarak artrit sıklığı gebelik süresince azalmaktadır.

Nörolojik tutulum çalışma grubunda % 2.7 olarak saptandı ($p = 0,044$) ve kontrole göre anlamlı olarak daha sıkı. Gebelikle ilgili yapılan çalışmalarda Hamza ve arkadaşlarının, Akdağ-Köse' nin ve Nadji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda nörolojik tutulum saptanmamışken (3,6,7). Jadaon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %22,7 (8), Noel ve arkadaşlarında %15,2 olarak bulunmuştur (9). Bizim oranımızdaki azlık zaten ülkemizdeki nörolojik tutulum sıklığının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Burada dikkati çeken nokta tüm gebelik boyunca hiç nörolojik tutulumun olmamasıdır.

Çalışmamızda nörolojik tutulum, 27 aylık takip süremizde görülmemiştir. Literatürdeki diğer çalışmaların çoğunda da nörolojik tutulum saptanmamıştır (3,4,5,6,8,10). Noel'in yaptığı çalışmada 1 hastada dural sinüs trombozu görülmüştür (9). Ancak bununla ilgili daha ileri bir yorum yapabilmek için nörolojik tutulumu olan Behçet Hastalarında daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Damar tutulumu çalışma grubunda %2 sıklıkla izlendi. Çalışma grubunda damar tutulumu daha az görülürken her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,310$). Çalışmamızda erkek hasta olmamasının bu oranın azlığı etkilemiş olabilir. Gebelik ve Behçet Hastalığı ile ilgili yayınlarda, Hamza ve Nadji'nin serilerinde hiç damar tutulumu olan hasta saptanmazken (3,7), Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmada %2 hastada yüzeysel tromboflebit saptanmıştır (6). Jadaon ve arkadaşları %20 hastada vasküler tutulum (8), Noel ve arkadaşları %32 oranında venöz, %8 oranında arteriyel tutulum saptamıştır (9). Çalışmamızda saptadığımız damar tutulumu gebelikle ilgili yapılan literatür verilerine benzer oranda idi ve gebelik seyri boyunca hiçe yakındı ($p=1,000$).

Çalışma grubunda takip sırasında derin ven trombozu ve yüzeysel tromboflebit açısından vasküler tutulum karşılaştırıldığında, gebelik öncesi ve tüm gebelik sırasında ve post partum periyotta hastalığın doğal seyri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubunda üçüncü trimesterde 1 hastada derin ven trombozu, post partum dönemde 1 hastada derin ven trombozu saptandı. Üçüncü trimesterde ve post partum dönemde derin ven trombozu geçiren hastalarda, öncesinde derin ven tromboz öyküsü yoktu. Literatür taramamızda bu şekilde ilk derin ven tromboz atağını gebelik

ve post partum dönemde geçiren Behçet hastasına rastlanmamıştır. Bu durum gebelikte görülen hiperkoagülabilitateye ve azalmış fibrinolitik aktiviteye de bağlı olabilir. Hamza' nın, Bang' ın ve Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmalarda gebelik sırasında derin ven trombozu saptanmazken (3,4,6,9), Jadaon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik öncesinde, gebelik sırasında ve gebelik sonrasında 1 hastada derin ven trombozu gözlenmiştir (8). Çalışmamızda sadece bir hastada takipleri sırasında post partum dönemde yüzeysel tromboflebit atağı gözlemlendi. Kliniğimizden Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmada da, 1 hastada ilk trimesterde yüzeysel tromboflebit saptanmıştır (6). Bu durum gebelikten bağımsız olarak hastalığın doğal seyrine bağlı olabilir. Damar tutulumunun az görülmesi ülkemizdeki erkek cinsiyetinde baskın görülmesi ve hastaların kadın olması ile açıklanabilir.

Bunların dışında çalışma grubumuzga görmediğimiz vasküler tutulumlar arasında, Marsal ve arkadaşlarının 10 BH üzerinde yaptığı çalışmada 1 hastada post-partum dönemde Budd-Chiari sendromu saptanmıştır. Gebelik sırasında azalmış fibrinolitik aktiviteyle birlikte, BH' de görülen hiperkoagülabilitenin bunu tetiklediği öne sürülmüştür (5). Gebelik sırasında Behçet Hastalığı ile birlikte literatürde sadece 1 hastada intrakardiyak trombüs varlığı bildirilse de, bu durum insidental olabileceği bildirilmiştir (311). Gebelik durumunun hiperkoagülabilitate yapıcı etkisine rağmen, vasküler tutulumların gebelik sırasında genel olarak azalması gebelik sırasında görülen immün-toleransa veya cinsiyet özelliğine bağlı olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hiçbir hastada gastrointestinal sistem tutulumuna rastlanmadı. Gastrointestinal tutulum Türkiye, Hindistan, Suudi Arabistan, Yunanistan gibi Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde %3-5 arasında değişirken, Uzak Doğu' da bu oran çok daha yüksek olarak % 32-60 arasında değişmektedir (24,169,170). Gebelikle ilgili Hamza, Bang, Akdağ-Köse, Nadji' ve Noel' in yaptığı çalışmalarda gastrointestinal sistem tutulumu saptanmazken (3,4,5,6,7) Jadaon' un yaptığı çalışmada %12,9 olarak saptanmıştır ancak takipleri sırasında gastrointestinal tutulum saptanmamıştır (8). Bu konuda daha ileri yorum yapabilmek için gastrointestinal sistem tutulumu olan Behçet Hastalarında daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Paterji pozitifliği çalışma grubunda %55.7 olarak saptandı ve sonuçlar kontrol grubu ile benzerdi ($p=0,298$). Gebelikle ilgili yapılan çalışmalarda Hamza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paterji sıklığı %62,5 saptanırken(3), Akdağ-Köse' de bu oran %72 (6), Nadji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 65 (7), Jadaon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 32,3 (8) olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızda da paterji pozitifliği diğer gebelikle ilgili yapılan çalışmalardaki oranlara benzerdi.

Behçet Hastalığı kriterlerini 16 yaşından önce dolduran hastalar juvenil başlangıçlı Behçet Hastası olarak kabul edildi. Çalışmamızda gebe kalan grupta juvenil başlangıçlı Behçet Hastalığı oranı %10.7 bulundu ($p= 0.313$). Gebelikteki Behçet Hastalığının seyrini inceleyen diğer çalışmalarda juvenil başlangıçlı Behçet Hastalığı ile ilgili veriye rastlamamıştır (3-10). Literatürde juvenil başlangıçlı hasta oranları değişebilmekle birlikte, kinliğimizde yapılan bir çalışmada bu oran % 3.14 başka bir çalışmada %5,32 saptanmıştır (29,184) .Çalışmamızda juvenil hasta sıklığı yapıaln diğer çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur.

. Juvenil başlangıçlı BH olan grupta, juvenil olmayanlara göre hastalık seyrinde gebelik öncesi ($p=0,161$), ilk trimester ($p=0,266$) ikinci trimester ($p=0,090$), üçüncü trimester ($p=0,252$) ve post partum dönemde ($p=0,530$) anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak juvenil hastalarda, klinik gebelik öncesi, ilk trimester, ikinci trimester ve üçüncü trimester aktivite skorları juvenil olmayanlara göre daha düşüktür. Yani hastalık daha hafif seyirli olabilir ancak bu istatistiksel verilere yansiyacak oranda değildir.Çalışmamız literatürde juvenil başlangıçlı hastalığın gebelikteki seyrini inceleyen ilk çalışmadır. Juvenil başlangıçlı hastalıkta hastalığın daha kötü seyirli olduğu ileri sürülse de (184) bu durum çalışmamızda görülmemiştir. Juvenil hastalarımızın birinde, üçüncü trimesterde derin ven trombozu, birinde post partum dönemde üveit gelişmiştir. Bu durum juvenil hastalarda ciddi tutulumların göz ardı edilmemesi gerektiği yönünde değerlendirilmeli midir diye düşünmek lazım.

Behçet Hastası olup birinci ve ikinci derece akrabalarında Behçet tanısı olan hastalar Ailesel Behçet olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubunda bu oran %13.4,olarak bulunmuştur ($p=0,032$). Çalışma grubunda Ailesel Behçet sıklığı literatür verilerinden ve kontrol grubundan biraz daha fazla bulunmuştur. Gebelik ve

Behçet Hastalığı ile ilgili yapılan çalışmaların hiç birinde Ailesel Behçet Hastalığı oranları verilmemiştir (3-10).

Çalışmamız ailesel BH gebelikteki seyrini de inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Ailesel olgularda hastalık aktivitesinde ailesel olmayan olgulara göre gebelik öncesinde ($p=0,729$), ilk trimesterde ($p=0,870$), ikinci trimesterde ($p=0,292$) üçüncü trimesterde ($p=0,226$) ve post partum dönemde ($p=0,98$) her hangi bir farklılık görülmemiştir. Ailesel BH seyri ile ilgili literatürde daha çok yayına ihtiyaç olmakla bierabervasküler tutulumun daha az olduğu ifade edilmektedir (312).

.Bu çalışmada, çalışmaya dahil edilen hastalar gebelik öncesi, ilk trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester ve post partum dönem olmak üzere 5 dönemde incelenmiştir. Kontrol grubu ise çalışma grubuna benzer şekilde 9 aylık periyotlar halinde 27 ay boyunca izlenmiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubu hastaları Tablo 5' teki skorlama sistemine göre her periyotta puanlandırılmıştır. Behçet Hastalığı yaşla veya farklı dönemlerde remisyona girebilen bir hastalıktır (31). Gebelik süresince hastalıkta remisyon saptansa bile, bu remisyondun hastalığın kendi seyrine mi ait olduğu yoksa bunun gebeliğin bir etkisi mi olduğu ayırımında güçlükler söz konusu olabilir. Bu sebeple hastalığa kontrol grubu dahil edilmiştir. Bu çalışma BH' nin en sık görüldüğü ülkede yapılan gebelik alanında kontrollü ilk çalışmadır. Literatürde bu şekilde gebelikleri kontrol grubu ile inceleyen her hangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (3-10).

Kontrol grubu ile karşılaştırmada hastalık aktivitesinde gebelik öncesi dönemde her iki grupta anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,905$). Yani hastalık aktivitesi benzer olan iki grup karşılaştırılmıştır.

Çalışma grubunda ilk trimesterde hastalık aktivitesinde hem kontrol grubuna göre ($p=0,0001$), hem de gebelik öncesi 9 aya gör ($p=0,0001$) belirgin bir azalma tespit edildi. Literatüre baktığımızda Hamza' nın yaptığı çalışmada 21 hastanın 9' unda aktivasyon saptanırken bunun trimester bilgisi verilmemiştir (3). Bang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 27 hastanın 14' ünde ilk trimesterde hastalık aktivitesinde artış görülmüştür. Çalışmada aktivasyon sırasında trimester bilgisi

verilmese de 27 hastadan 10 hastada genital ülser, 1 hastada üveit, 1 hastada deri lezyonları görülmüştür yani bahsedilen aktivasyonların çoğu mukokutan bulgulara artış şeklindedir (4). Bu çalışmalarda hastaların çoğunda aktivasyon görülmüştür. Ancak hastaların tama yakınında aktivasyon mukokutanöz bulgular (oral aft, genital ülser, eritema nodosum, psödofolikülit) şeklindedir. Hastaların gebelik öncesi ile ilgili klinik verileri verilmemiştir ve bu veriler her hangi bir grupta karşılaştırılmamıştır (3,4). Daha önce de belirttiğimiz gibi bizim hastalarımızda ilk trimesterde kontrol grubu ile kıyaslandığında gebelik süresince genital ülserde ve üveitte artış görülmedi. Literatürde bu çalışmalarda bu kadar çok aktivasyon saptanmasının sebebi hasta sayısının azlığı ve BH yönünden gebelik süresince komplike hastaların seçilmesi olabilir. Çalışmamızdaki 150 olan hasta sayısı bu çalışmaların neredeyse 20 katı kadar fazladır. Çalışmamızda rutin kontrollerine gelemeyen ve çoğu BH yönünden komplike olmayan gebe hastalar daha sonra gebelik açısından sorgulandı ve böylece daha sağlıklı veriler elde edildi. Diğer çalışmalarda gebelik öncesi hastaların klinik durumu verilmediğinden bu hastalar gebelik olmasa bile aktivasyona girecek hastalar olabilir. Çalışmamızda hem gebelik öncesi hem kontrol grubuyla ilk trimesterde anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p=0,0001$). Marsal' ın yaptığı çalışmada her ne kadar gebelik öncesi veriler verilmese de 25 gebeliğin sadece 1' inde gebelik süresinde aktivasyon saptanmıştır ve kontrol grubuyla karşılaştırılmamıştır bu sebeple bu çalışmadan gebelikte hastalığın seyri ile ilgili yorum yapmak zor olabilir ancak çalışmamıza benzer şekilde aktivasyon az görülmüştür (5). Kliniğimizden Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmada, çalışmaya kabul edilen hastalar puanlanarak incelenmiştir. Bu çalışmada kullanılan puanlama sisteminde 0 puan gebelik öncesi olan lezyonların ayda 1 veya daha az çıkışı, 1 puan mevcut lezyonların ayda en az 3' e inmesi, 2 puan mevcut lezyonların aynı sayıda devam etmesi, 3 puan mevcut lezyonların 4'ten fazla olması veya yeni lezyonların tabloya eklenmesi olarak kabul edilmiştir. Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak 50 hastada ilk trimesterde hastalık aktivitesinde gebelik öncesine göre anlamlı düşüş gözlenmemiştir. Bu çalışma Behçet Hastalığının en sık görüldüğü ülke olarak, bu alanda literatürde ülkemizden yapılan ilk kontrollü çalışmadır (6). Nadji' nin yaptığı çalışmada trimester bilgisi verilmemiştir ancak 77 gebelikten tüm gebelik boyuca %40,3 hastada gebelik seyrinde değişiklik

görülmezken, %27,3 hastada remisyon %32,4 hastada aktivasyon saptanmıştır (7). Hastalık aktivitesini ölçerken global hekim değerlendirmesi ve İran Behçet Hastalığı Dinamik Aktivite Skalası kullanılmıştır (313). Bu çalışmada aktivasyon sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir ancak aktivasyonların hangi bulgular olduğu ile ilgili net bilgi verilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olacak şekilde hastaların çoğunda aktivasyon izlenmiştir. Jadaon' un yaptığı çalışmada tüm gebelik boyunca %70,12 hastada remisyon saptanmıştır (8). Trimester bilgisi verilmese de bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalık aktivitesi azalmıştır. Noel' in yaptığı çalışmada 76 gebelikte gebelik öncesi ile gebelik sırasında olan alevlenmelerin yıllık ortalamaları karşılaştırılmıştır ve bizim çalışmamıza benzer şekilde gebelik sırasındaki alevlenmelerin daha az olduğu vurgulanmıştır. Aktivasyon sayısının normal dönemden 3 kat daha az olduğu ifade edilmiştir. (9). Bizim çalışmamızda da gebelik öncesi dönemde 1,2 olan aktivite skoru, ilk trimesterde 0,9'a ikinci ve üçüncü trimesterde 0,5'e inmiştir yani yaklaşık 2 buçuk kat azalmıştır.

Cantekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm gebelik sırasında 24 hastadan 8 hastada BH ile ilgili semptom görülmezken (% 33), 8 hastada hastalık seyri ile ilgili değişiklik görülmemiş, 2 hastada aktivasyon saptanmıştır (10). Çalışmamızda gebelik öncesi dönemde %0,7 0 puan alırken, yani 2 den az oral aft dışında BH ile ilgili herhangi bir semptomu yokken, ilk trimesterde bu oran %37 olarak tespit edildi. Yani ilk trimester için Cantekin' in çalışmasına benzer olarak yaklaşık 1/3 hastada BH ile ilgili neredeyse hiç semptom görülmedi. Çalışmamızda hastalık aktivite ortalamaları karşılaştırdığında ise ilk trimesterde hastalık aktivitesinde belirgin bir azalma görüldü ($p=0,0001$).

Çalışma grubunda ikinci trimesterde kontrol grubuna göre hastalık aktivitesinde belirgin azalma tespit edildi ($p=0,0001$). Bu azalma çalışma grubunda hem gebelik öncesine hem ilk trimestere göre anlamlıydı ($p=0,0001$). Yani gebeliğin ikinci trimesterinde ilk trimestere göre BH'de görülen remisyondaha da artmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi Hamza' nın yaptığı çalışmada 21 hastanın 9' unda aktivasyon saptanmış ancak bunun trimester bilgisi verilmemiştir (3). Bang' ın yaptığı çalışmada her ne kadar gebelikte BH'de artmadan söz edilse de, ikinci trimesterde 27 hastadan 3

hastada aktivasyon görülmüştür. Toplam aktivasyonların %77,8' i ilk trimesterde %16,7' si ikinci trimesterde görülmüştür. Aslında genel olarak bakıldığında ikinci trimesterde aktivasyon sıklığı oran olarak azalmıştır (4). Marsal' ın çalışmasında yukarıda belirtildiği gibi trimester bilgisi verilmiştir ancak 25 hastanın sadece 1' inde aktivasyon görülmüştür (5). Kliniğimizden Akdağ-Köse' nin daha önce belirtildiği gibi puan vererek yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde ikinci trimesterde azalma gebelik öncesine göre istatistiksel anlamlı bulunmuş (6). Nadji' nin yaptığı çalışmada trimester bilgisi verilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 77 gebelikten tüm gebelik boyunca %40,3 hastada gebelik seyrinde değişiklik görülmezken, %27,3 hastada remisyon %32,4 hastada aktivasyon saptanmıştır (7). Çalışmanın aktivasyon oranları çalışmamızdan yüksektir. Jadaon' un yaptığı çalışmada %70,12 hastada remisyon saptanmıştır (8). Noel' in yaptığı çalışmada daha önce belirtildiği gibi trimester bilgisi verilmese de gebelikte hastalıkta görülen alevlenme artmıştır (9). Cantekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha önce de belirtildiği gibi genel olarak hastalık aktivitesi değişmemiş veya tamamen gerilemiştir (10). Çalışmamızda ikinci trimesterde 2 den az oral aft dışında BH ile ilgili hiç bir semptomu olmayan hasta sıklığı %55,2 olarak tespit edildi (skor 0,p=0,0001).

Çalışmamızda üçüncü trimesterde hem gebelik öncesi, hem kontrol grubuna göre hastalık aktivitesinde ileri düzeyde azalma tespit edilmiştir (p=0,0001). Hastalık aktivitesi ikinci trimester ile karşılaştırıldığında, fark bulunmamıştır (p=0,132). Yani gebelikte ikinci trimesterde görülen iyilik hali, üçüncü trimesterde de devam etmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi Hamza' nın yaptığı çalışmada tüm gebelik boyunca 21 hastanın 9' unda aktivasyon saptanmıştır(3). Bang' ın yaptığı çalışmada her ne kadar gebelikte BH' de artmadan söz edilse de, ikinci trimesterde 27 hastadan sadece 1 hastada aktivasyon görülmüştür. Bu sayı toplam aktivasyonların sadece %5,5' idir ve aktivasyonlar en az üçüncü trimesterde görülmüştür (4). Marsal' ın çalışmasında da daha önce belirtildiği gibi tüm gebelik boyunca 25 hastanın sadece 1' inde aktivasyon görülmüştür (5). Akdağ-Köse' nin yaptığı araştırmada, çalışmamıza benzer şekilde üçüncü trimesterde de azalma gebelik öncesine göre istatistiksel anlamlı bulunmuş (6). Trimester ve aktivasyon bilgisi yapılmadan yapılan Nadji' ye ait çalışmada ise çalışmamıza göre yüksek oranda, %32,4 hastada aktivasyon saptanmıştır (7). Jadaon'

un yaptığı çalışmada %70,12 hastada remisyon saptanmıştır (8). Noel' in yaptığı çalışmada yukarıda söylendiği gibi tüm gebelikte hastalıkta alevlenme azalmıştır (9). Cantekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha önce de belirtildiği gibi genel olarak hastalık aktivitesi değişmemiş veya % 37 tamamen gerilemiştir (10). Çalışmamızda üçüncü trimesterde 2 den az oral aft dışında BH ile ilgili her hangi bir semptomu olmayan hasta sıklığı %60,4 olarak tespit edildi (skor 0 hasta). Genel olarak hem literatür verilerinde hem çalışmamızda üçüncü trimesterde hastalık aktivitesi belirgin bir şekilde azalmaktadır ($p=0,0001$).

Çalışmamızda gebelik sonrası 9 aylık dönemde, BH klinik bulguları açısından incelendiğinde, kontrol grubuna göre hastalık şiddetlenmiştir ($p=0,002$). Ancak çalışma grubu kendi içinde incelendiğinde, gebelik öncesine göre fark izlenmemiştir ($p=0,133$). Yani BH zaman içinde remisyona girebilirken, post partum dönemde bu gözlenmemiştir. Gebelik ve BH ile ilgili yapılan çalışmalarda Hamza ve Bang' ın ve Cantekin' in yaptığı çalışmalarda post partum dönem ile ilgili bilgi verilmemiştir (3,4,10). Marsal' ın yaptığı çalışmada 25 hastadan 1 hastada post partum dönemde aktivasyon bildirilmiştir ancak bu oranı karşılaştıracak veri sunulmamıştır (5).

Akdağ-Köse' nin yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde post partum dönemde gebelik öncesine göre hastaların kendi içinde aktivasyon saptanmamıştır (6). Çalışmamızda ise post partum dönemde gebe hastalarda kendi içinde anlamlı fark görülmezken ($p=0,133$) hastalık şiddetinde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır ($p=0,002$). Nadji' nin yaptığı çalışmada %40,3 hastada post partum dönemde hastalık aktivitesi değişmezken, %29,85 hastada aktivasyon, %29,85 hastada remisyon saptanmıştır. İlginç olarak bu literatürde gebelikte aktivasyon, post partum dönemden daha fazla görülmüştür ve bu sonucuyla diğer literatürlerden tamamen farklıdır (7). Jadaon' un yaptığı çalışmada post partum dönemde %61,03 hastada remisyon görülürken, %16,88 hastada aktivasyon izlenmiştir. Gebelik dönemi ile post partum periyottaki aktivasyonlarda anlamlı fark görülmemiştir (8). Yani çalışmamızdan farklı olarak gebelik döneminde görülen remisyon post partum dönemde devam etmiştir. Çalışmamızda post partum dönemde gebelik üçüncü trimestere görede hastalık aktivitesi artmıştır ($p=0,002$).

Noel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 76 gebelikten 18 gebelikte sadece post partum dönemde, 10 gebelikte hem gebelik süresinde hem post partum dönemde alevlenme görülmüştür. Yani gebe BH' lerin neredeyse 1/3' ünde post partum dönemde alevlenme olmuştur. Ancak tüm gebelik ve post partum dönemdeki alevlenmeler, gebelik öncesi dönemden daha düşük saptanmıştır. Post partum dönem ayrı olarak hesaplanmamıştır. Bu çalışmada 'yıllık' aktivasyon sayısı değerlendirildiği için gebelik süresince görülen remisyon post partum dönemdeki aktivasyonu gölgelemiş olabilir (9). Gebelik dinamik bir süreçtir ve çalışmamızda görüldüğü gibi her dönemin farklı klinik özellikleri vardır. Çalışma grubu kontrol ile karşılaştırıldığında gebelik öncesi 9 ay hariç ($p=0,905$) tüm trimesterlerde ($p=0,0001$) ve post partum dönemde ($p=0,002$) anlamlı farklılıklar görülmüştür. Bu farklı klinik özellikleri olan dönemlerin ayrı ayrı incelenmesi daha sağlıklı sonuç verecektir. Çalışmamızda ilk, ikinci ve üçüncü trimesterde hastalık aktivitesi belirgin olarak düşerken ($p=0,0001$), post partum dönemde artmıştır ($p=0,002$).

Noel' in çalışmasında tüm aktive olan hastaların klinik özellikleri incelendiğinde hastalık sürelerinin aktivasyon geçiren hastalarda 2 yıl remisyonunda olan hastalarda 5,5 yıl olarak saptanmıştır. Aktivasyon geçirmeyen hastalarda takip süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır (9). Buna yanıt Seyahi ve arkadaşlarından gelmiştir. Hastalığın zaman içinde remisyonla girebileceği, takip süresi daha uzun olan hastalarda daha az aktivasyon görülmesinin hastalığın doğal seyri sebebiyle olduğu söylenmiştir (314). Çalışmamızda takip sürelerine baktığımızda çalışma grubunda 5,5 yıl, kontrol grubunda 3,9 yıl olarak saptandı. Takip süresi kontrol grubunda daha kısaydı ($p=0,040$). Bu durumda, hastalığı etkileyen her hangi bir etken olmasa ve hastalık doğal seyrine bırakılsa, üçüncü 9 aylık takiplerde kontrol grubunda hastalık aktivitesinin daha fazla olması beklenebilirdi. Ancak bu bulguya rağmen çalışma grubunda hastalık aktivitesi çok daha şiddetli görüldü ($p=0,002$).

Çalışmamızda gebelik seyrinde tüm trimesterlerde BH' de remisyon görülmüştür. Bu remisyonun sebebiyle ilgili yapılan çalışmalarda Bang ve arkadaşları, remisyon görülen hastalarda gebelik öncesinde premenstural dönemde BH şiddetinde

artma tespit etmiştir. Bu sebeple özellikle progesteronun hastalığın remisyona girmesinde etkili olduğu vurgulanmıştır. Aktive olan hastalarda ise kendi progesteronuna desensitize olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca ilk trimesterde perineal artan kan akımı bu çalışmada artan genital ülserin sebebi olabileceği ifade edilmiştir (4). Akdağ-Köse, Bang' a benzer şekilde, BH' de premenstural şiddetlenme olabileceğini, bu sebeple progesteronun hastalık seyrinde görülen remisyonda etkili olduğunu söylemiştir (6). Jadaon yine progesteronun immün süpresif etkisiyle birlikte, human koryonik gonadotropin'in (hCG) ve alfa feto protein' in bu immünsüpresyonu arttırabileceği ifade edilmiştir . Ancak bazı hastalarda görülen akitvasyonun östrojenin immün sistemi tetikleyici etkisi olabileceği öne sürülmüştür (8). Noel ve arkadaşları yine progesteron hormonunun belli bir düzeyde olmasının hastalığın remisyona sebep olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca BH' de patogeneze sorumlu olan nötrofil kemotaksisinin gebelikte azaldığını ifade etmişlerdir (9). Cantekin ve arkadaşları da Noel' e benzer şekilde gebelik seyrinde sabit düzeyde olan progesteron ve östrojen hormonunun remisyonu sağladığı söylemiştir (10).

Çalışmamızda görülenBH 'de gebelikte izlenen remisyona gebelikte indüklenen immün tolerans ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Gebelik hümmoral ve hümmresel immün sistemde süpresyonla ilişkilidir. Bunun sebebi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, paternal semi-allojenik embriyonun annenin bedeninde kalabilmesi için gerekli olduğu savunulmuştur . Bunun dışında diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi progesteron düzeyinin T hümmrelerini, makrofajları ve NK hümmrelerini baskıladığı bilinmektedir (315). Ayrıca Jadaon' un da belirttiği gibi progesteron, human koryonik gonadotropin (hCG), alfa-feto protein (AFP) gibi moleküller gebelerde immün cevabı baskılamaktadır (316). Bunun dışında BH' de patogeneze sıklıkla sorumlu tutulan nötrofil kemotaksisinin gebelik sırasında azaldığı, bu durumun da otoimmün hastalıkların azalmasına sebep olduğu da bildirilmiştir (317). Gebelik sırasında sık görülen enfeksiyonlar bunun bir kanıtı olabilir (318). Ancak gebelik sırasında görülen yüksek östrojen seviyeleri immün sistemde bifazik etki gösterebilmektedir. Düşük doz östrojen immün cevabı tetiklerken, yüksek dozda immün cevabı baskılamaktadır (319). Belki de bu sebepten bazı hastalarda klinik

şiddetlenirken, bazı hastalarda azalmaktadır. Bu durumda gebelikte bakılacak östrojen düzeyi hastalığın gebelikteki seyrini öngörmek için kullanılabilir.

Çalışma grubunda 32 hastada BH' ye eşlik eden başka bir hastalık mevcuttu. En sık anemi eşlik etmekteydi. Kontrol grubunda ise 11 hastada BH'ye eşlik eden bir hastalık mevcuttu. Bu grupta ise BH' ye en sık hipotiroidi eşlik etmekteydi. Literatür taramasında BH' ye eşlik eden hastalıklarla ilgili her hangi bir yayına rastlamadık.

Araştırmamızda çalışma grubumuz gebelik sırasında kolşisin tedavisi almamaktaydı. Hamza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktivasyon görülen hastalarda 10-15 mg oral prednisolon tedavisine rağmen genital ülserasyonlar devam etmiştir (3). Marsal' ın yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde gebe kalan hastalara her hangi bir tedavi verilmemiştir (5). Noel' in yaptığı çalışmada gebelik öncesinde %56,6 hasta kolşisin, %22,4 hasta kortikosteroid, 4 %5,2 hasta azatiopürin almıştır. Remisyonda olan gebeliklerde kolşisin kullanımı, aktive olan gebeliklere göre fazla bulunmuştur ve kolşisinin gebelikte daha iyi seyirli BH ile ilişkili olduğu ortaya atılmıştır (9). Seyahi ve arkadaşlarının Noel' e yazdığı cevapta, kolşisin dışı tedavilerin daha şiddetli olgulara saklandığını, hastalığın şiddetli seyri nedeniyle kolşisin alan grupta remisyonun fazla olduğu belirtilmiştir (314). Kolşisinin BH üzerindeki iyileştirici etkisi bilinmekte (238,239), ülkemizde de mukokutan tutulumlarda ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Araştırmamızda kontrol grubunda tüm hastalar kolşisin tedavisi almaktayken, çalışma grubumuzda hiçbir hasta kolşisin tedavisi almamıştır. Kolşisinin iyileştirici etkilerine rağmen, çalışma grubunda kontrol grubuna göre gebelik boyunca tüm trimesterlerde hastalıkta remisyon görülmüştür. Bu sonuçla gebeliğin hastalık seyrindeki remisyon etkisinin kolşisinden çok daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Kolşisin tedavisinin fare ve tavşanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Bu tedavinin insan üzerinde teratojenitesiyle ilgi 1994-2006 yılları arasında sürdürülen bir çalışmada, 238 kolşisine maruz kalan gebelikte, 964 normal gebelik karşılaştırılmıştır. Kolşisin alan gebelerde sitogenetik anomali ve major anomaliler açısından fark saptanmazken, erken doğum daha sık görülmüştür. Ayrıca kolşisin alan grupta ortalama doğum ağırlığı daha düşük saptanmıştır (320). Kolşisin tedavisi alan erkek

hastaların çocuklarında kromozomal anomaliyi inceleyen eski bir çalışmada, bu bireylerin gamet hücrelerinde anöploidi miktarı artmıştır. Ayrıca kolşisin alan bireylerde anöploidiye bağlı down sendromlu çocuk sahibi olma ihtimalinin arttığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (321,322). Bizim çalışmamızda gebe hastalarımızda kolşisin kullanılmadığı için, bu konuda daha ileri yorum yapmak mümkün değildir.

Çalışmamızın primer amacı olmasa da, gebelik sonrası hastalarda görülen obstetrik komplikasyonlar da incelenmiştir. Çalışmamızda 5 hastada(%3,3), ilk trimesterde 1 hastada(%0,7) ikinci trimesterde düşük görülmüş, 3 hastada (%2) üçüncü trimesterde ölü doğum izlenmiştir. Toplam 9 hastada (%6) gebelik kaybı gözlenmiştir. Çalışmamızda bu düşüklüklerin sıklığını karşılaştırabileceğimiz kontrol grubu yoktur. Bang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4 gebelik (%14,8) klinik aktivasyon nedeniyle sonlandırılmıştır. Bunun dışında gebelik kaybı gözlenmemiştir (4). Marsal ve arkadaşları Behçet Hastası olup gebe kalan hastalardaki düşük oranını, rekürren oral aftı ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Düşük oranı Behçet Hastalarında %11, rekürren oral aftı olan hastalarda %12 ve sağlıklı kontrollerde % 8 bulunmuştur. Her üç grubun karşılaştırılmasında düşük sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (5). Nadji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %11,7 hastada ilk trimesterde düşük görülürken, %5,2 hastada ikinci trimesterde düşük, %2,6 hastada ölü doğum görülmüştür ve düşük riskinin Behçet hastalığında yüksek olduğu ortaya atılmıştır (7). Jadaon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük oranı Behçet tanılı gebelerde % 20.8 saptanırken, sağlıklı kontrollerde %6.6 olarak saptanmıştır ve aralarındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Aynı çalışmada yüksek bulunan bu durumun desidual vaskülit ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (8). Noel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %6,6 hastada düşük saptanmıştır (9). Cantekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, düşük oranı %16,3 saptanırken, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (10). Çalışmamızdaki düşük oranları Noel' in yaptığı çalışmaya benzer şekilde, diğer literatürlerden biraz daha düşük bulunmuştur. Ancak görüldüğü gibi bu konu ile ilgili yapılan çalışmamaların çoğunda (4,5,9,10) BH' nin düşük riskini arttırmadığı görülmektedir. Bu konu ile ilgili sağlıklı kontrollerle yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda perinatal komplikasyonlar incelendiğinde, 1 hastada mol gebelik, 1 bebekte pulmoner hemoraji, 1 bebekte erken doğum, 3 gebelikte ikiz doğum, 2 bebekte gelişimel kalça displazisi saptanmıştır. Bang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum yapan hastaların hiç birinde anne ya da bebek ile ilgili her hangi bir sorun saptanmamıştır (4). Marsal ve arkadaşları Behçet Hastalarında gebelikte görülen komplikasyonları rekürren oral aftı olan ve sağlıklı hastalar ile karşılaştırmışlardır. Hastaların hiç birinde konjenital anomal saptanmamıştır(5). Jadaon ve arkadaşlarının sağlıklı kontrollerle yaptığı karşılaştırmada perinatal komplikasyonlarda anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamıza benzer şekilde 1 hastada erken doğum saptanmıştır (8). Noel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 hastada umbilikal kord düğümlenmesine bağlı kayıp saptanmıştır ancak bunun BH ile ilgili olmadığı düşünülmüştür (9). Cantekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal anomali açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. (10). Behçet Hastalığı ve obstetrik komplikasyonlarla ilgili daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır. Bunun dışında bu olgularda yeni doğan döneminde steril püstüllerle seyreden transient neonatal Behçet Hastalığı da tanımlanmıştır ancak çalışmamızda böyle bir bulguya rastlanmamıştır (323). Çalışmamızda görülen mol gebelik, pulmoner hemoraji ve gelişimsel kalça displazisi, erken doğum ve ikiz doğumun BH ile ilgili olup olmadığı tartışılır.

Sonuç olarak çalışmamızda gebelik seyrinde BH' de istatistiksel olarak çok anlamlı oranda remisyon saptanmıştır. Post partum dönemde hastalık şiddeti artış ise sadece mukokutan tutulumlarda (eritema nodosum) görülmüştür. Şimdiye kadar literatürde yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi 150 gebeliği inceleyen her hangi bir çalışmaya rastlanmamıştır ve bu çalışma literatürdeki en geniş seridir (3-10). Ayrıca bu çalışma kontrol grubu ile karşılaştırılarak yapılan literatürdeki ilk ve tek çalışmadır (3-10). Hastalığın juvenil veya ailesel olmasına göre hastalık seyrinde gebelikte farklılık görülmemiştir. Hastalığın doğal seyri ile karşılaştırıldığında ilk trimesterde artrit, ikinci ve üçüncü trimesterde artrit ve üveit sıklığı sifıra yakın azalırken post partum dönemde eritema nodosum artmaktadır. Bu duruma sebep olabilecek etkenler arasında gebelik döneminde artan progesteron seviyeleri, gebelikte görülen immün tolerans, progesteron dışında hCG, alfa fetoprotein gibi moleküller

venötrofil kemotaksisinin azalması sayılabilir. Post partum dönemde artan progesteron seviyesi tekrar düşmesi, bu hastalarda gebelik sonrası görülen şiddetlenmeden sorumlu olabilir. GebelikteBH’ de sıklıkla remisyon görüldüğünden, bu hastalar tedavisiz izlenebilir.



6. SONUÇLAR

1. Araştırmamızda 300 kadın Behçet Hastası retrospektif olarak incelendi. Bunlardan çalışma grubunu takipleri sırasında gebelik geçiren 150 Behçet Hastası ile aynı yaş grubunda 150 Behçet Hastası kontrol grubunu oluşturdu.
2. Çalışma grubunun tanı konma yaşı ortalaması 24,6 yıl ($p=0,050$), güncel yaş ortalaması 38,6 yıl ($p=0,151$), Behçet Hastalığı başlama yaşı 23,2 yıl ($p=0,090$), gebelik yaşı ortalaması 28,7 yıl ($p=0,448$) olarak saptandı. Hastalık süresi çalışma grubunda 5,5 yıl, kontrol grubunda 3,9 yıl olarak saptandı. Çalışma grubunda hastalık süresi kontrolden daha uzundu ($p=0,040$).
3. Araştırma gruplarında hastalığa bağlı klinik bulgulardan çalışma grubunda oral aft %100 olarak saptandı.
4. Çalışma grubunda genital ülser %95,3 olarak saptandı. Gebelik öncesinde %14,7 ($p=0,497$), ilk trimesterde %19,3 ($p=0,115$), ikinci trimesterde %9,3 ($p=0,184$), üçüncü trimesterde %6,9 ($p=0,079$) ve post partum dönemde %18,7 ($p=0,079$) olarak görüldü.
5. Çalışma grubunda eritema nodosum %58,7 olarak saptandı ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0,008$). Takip sırasında gebelik öncesinde %5,3 ($p=0,395$), ilk trimesterde %6,7 ($p=0,454$), ikinci trimesterde %6,2 ($p=0,607$) üçüncü trimesterde %4,9 ($p=1,000$) olarak saptandı. Post partum dönemde eritema nodosum sıklığı %15,3 ($p=0,004$) olarak saptandı ve kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksekti. Post partum dönemdeki aktivasyona görülen tek mukokutan bulgu idi.
6. Çalışma grubunun klinik özelliklerinde psödo folikülit %49,3 ($p=0,048$) olarak bulundu ve kontrol grubundan yüksekti fakat gebelik seyrinde hüç görülmedi.

7. Çalışma grubunda göz tutulumu %14,7 olarak saptandı ($p=0,155$). Çalışma grubunda takip sırasında sadece 1 hastada ilk trimesterde, 1 hastada post partum dönemde üveit görüldü. İkinci ve üçüncü trimesterde üveit atağı hiç görülmeydi ($p=0,013$).
8. Çalışma grubunda artrit %18 olarak saptandı ($p=0,146$). Takip sırasında 1 hastada ilk trimesterde, 4 hastada post partum dönemde artrit saptandı. İlk trimester ($p=0,010$) artrit sıklığı istatistiksel olarak düşüktü. İkinci trimester ($p=0,002$) ve üçüncü trimesterde ($p=0,002$) artrit atağı hiç görülmeydi.
9. Çalışma grubunda nörolojik tutulum %2,7 olarak saptandı ($p=0,044$). Takip sırasında hiçbir hastada nörolojik tutulum görülmeydi.
10. Damar tutulumu %2 sıklıkla görüldü ($p=0,310$). Takip sırasında 1 hastada üçüncü trimesterde ($p=1,000$), 1 hastada post partum dönemde ($p=1,000$) derin ven trombozu saptandı. 1 hastada post partum dönemde yüzeysel tromboflebit görüldü ($p=0,622$).
11. Çalışmamızda gastrointestinal sistem tutulumuna rastlanmadı.
12. Çalışma grubunda paterji testi %55,7 pozitif saptandı ($p=0,298$).
13. Çalışma grubunda juvenil hasta oranı %10,7 olarak bulundu ($p=0,313$). Juvenil başlangıçlı hastalarda juvenil olmayanlara göre hastalık seyrinde anlamlı fark izlenmedi.
14. Çalışma grubunda ailesel BH %13,4 olarak bulundu ve kontrol grubundan yüksekti ($p=0,032$). Hastalık aktivitesinde ailesel olan ve olmayan olgularda fark saptanmadı.
15. Gebelik öncesi ve sonrası 9 aylık takiplerde hastalık aktivitesinde değişiklik saptanmadı ($p=0,905$).

16. Çalışma grubunda ilk trimesterde hastalık aktivitesinde ileri düzeyde azalma tespit edildi ($p=0,0001$).
17. Çalışma grubunda ikinci trimesterde hastalık aktivitesinde hem kontrol grubuna göre ($p=0,0001$) hem ilk trimestere göre ($p=0,0001$) tam düzelme görüldü.
18. Çalışma grubunda üçüncü trimesterde kontrol grubuna göre hastalık aktivitesinde tama yakın düzelme tespit edilirken ($p=0,0001$), ikinci trimestere göre hastalık aktivitesinde fark saptanmadı ($p=0,132$). Yani hem II. hem de III. trimesterdeki iyileşme aynı oranda idi.
19. Post partum dönemde hastalık aktivitesi kontrol grubuna göre artarken ($p=0,002$), gebelik öncesi döneme göre anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,133$).
20. Çalışma grubunda BH'ye eşlik eden 32 hastalık vardı. En sık anemi eşlik etmekteydi. Kontrol grubunda BH'ye eşlik eden 11 hastalık vardı. En sık hipotiroidi eşlik etmekteydi.
21. Çalışmamızda 5 hastada (%3,3) ilk trimesterde, 1 hastada (%0,7) ikinci trimesterde, 3 hastada (%2) gebelik kaybı gözlenmiştir.
22. Çalışmamızda 1 hastada mol gebelik, 1 bebekte erken doğum, 1 bebekte pulmoner hemoraji, 3 gebelikte ikiz doğum, 2 bebekte gelişimsel kalça displazisi saptanmıştır.
23. Yaptığımız çalışma sonucunda BH' nin gebelik sırasında tama yakın remisyona girdiği ancak post partum dönemde hastalık şiddetinin arttığı gösterildi. Özellikle II. ve III. trimesterdeki sistemik tutulumların kaybolduğu saptandı. Post partum dönemdeki aktivasyon ise sadece mukokutan tutulum olarak görüldüğü saptandı.

24. Gebelik sırasında görülen bu remisyona gebelikteki immün tolerasyon, progesteron, progesteron dışında gebelikte artan hCG, alfa fetoprotein gibi moleküller, azalmış kemotaksis ve yüksek doz östrojen sorumlu tutulabilir. Post partum dönemde progesteronda ani düşüş, hastalıkta tekrar aktivasyona sebep olmuş olabilir.

25. Araştırmamız literatürdeki en geniş seri ve ilk kontrollü çalışmadır.



7. KAYNAKÇA

1. Behcet H. Über rezidivierende, aphtöse, durch ein virus verursachte geschwüre am mun, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105: 1152-57.
2. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:20.
3. Hamza M, Elleuch M, Zribi A. Behçet's disease and pregnancy. *Ann of the Rheumatic Disease* 1988; 47:350.
4. Bang D, Yoon S C, Ik B H, Eun-Son L, Sungnack L. The influence of Pregnancy on Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1998; 38:437-773.
5. Marsal S, Falga C, Simeon C P, Vilardell M, Bosch J A. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *British J Rheum* 1997;36:234-8.
6. Akdağ-Köse A. Behçet Hastalığının Gebelikteki Seyri. *Türkderm* 2003;37:37-40.
7. Nadji A, Shahram F, Jamshidi A R, Davatchi F. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Med Iran* 2004; 42:415-8.
8. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela H Y, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 939-44.
9. Noel N, Wechsler B, Nizard J. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2450-6.
10. İskender C, Yasar O, Kaymak O, Yaman S T, Uygur D, Danisman N. Behçet's disease and pregnancy: a retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:1598-602.
11. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophtalmol* 1956;40:355-7.
12. Dilşen N, Azizlerli G, Akman G. Behçet Hastalığı. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2:62.
13. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clin Immun* 2000; 96:174-86.

14. Saylan T. Life story of Dr Hulusi Behçet. *Yonsei Med J* 1997; 38: 327-32.
15. Krause I, Yankevich A, Fraser A, Rosner I, Mader R, Zisman D. Prevalence and clinical aspects of Behcet's disease in the north of Israel. *Clin Rheumatol* 2007;26:555-60.
16. Calamia K T, Wilson F C, Icen M, Crowson C S, Gabriel S E, Kremers H M. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: A population-based study. *Arthritis Care Res* 2009; 61: 600-604.
17. Sakeno T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet' s Disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1284-91.
18. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behcet' s disease in Istanbul Turkey. *Int J Dermatol* 2003; 42:803-6.
19. Demirhindi O, Yazici H, Binyıldız P, et al. Silivri Fener Köyü ve yöresinde Behçet Hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1981;12:509-14.
20. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, et al. The prevalence of Behcet's Syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-2.
21. Idil A, Gurler A, Boyvat A et al. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years: The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9:325-31.
22. Cakir N, Dervis E, Benian O et al. Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:53-5.
23. Papoutis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, et al. Prevalence of Adamantiades- Behcet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results in a nationwide survey. *Clin. Exp. Rheumatol* 2006;24:125.
24. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:208-10.

25. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-22.
26. Wang LY, Zhao DB, Gu J, Dai SM. Clinical characteristics of Behcet's disease in China. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1191-6.
27. Bang DS, Oh SH, Lee KH, Lee ES, Lee SN. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 231-5.
28. Gürler A, Bovyat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38:423-7.
29. Sarica R, Azizlerli G, Köse A, Dişçi R, Ovül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1996; 35: 109-11.
30. Koné-Paut I, Tu-Anh T. Maladie de Behçet. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie* 2011;23:371-6.
31. Kural-Seyahi E, Fresko I, et al. The long term mortality and morbidity of Behcet's Syndrome: a 2 decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82:60-76.
32. Türsen U, Gurler A, Bovyat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-351.
33. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behcet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997; 38: 350-8.
34. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:622-5.
35. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K. Letter: HL-A5 and Behçet's disease. *Lancet* 1973;15;2:1383-4.

36. Spielman RS, Lee J, Bodmer WF, Bodmer JG, Trowsdale J. Six HLA-D region alpha-chain genes on human chromosome 6: polymorphisms and associations of DC alpha-related sequences with DR types. *Proc Natl Acad Sci* 1984; 81:3461-5.
37. Durrani K, Papaliadis GN. The genetics of Adamantiades-Behcet's disease. *Semin Ophthalmol* 2008;23:73-9.
38. Krause I, Weinberger A. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:82-7.
39. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4.
40. Oner AF, Gürgey A, Gürler A, Mesci L. Factor V Leiden mutation in patients with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1998; 25: 496-8.
41. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 2196-8.
42. Lehner T. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:483-7.
43. Lehner, T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14: 21-32.
44. Münke H, Stöckmann F, Ramadori G. Possible association between Behçet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 1995; 332: 400-1.
45. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997;38:444-54.
46. Farajzadeh S, Shakibi M R, Moghaddam S D, Rahnema Z. Behcet disease: clinical spectrum and association with hepatitis B and C viruses. *East Mediterr Health* 2005;11: 68-72.
47. Kiang J G, Tsokos G C. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology biochemistry and physiology. *Pharmacol Ther* 1998; 80: 183-201.

48. Chen W, Syldath U, Bellmann K, Burkart V, Kolb H. Human 60-kDa heat-shock protein: a danger signal to the innate immune system. *J Immunol* 1999; 162: 3212-9.
49. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
50. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of AdamantiadesBehcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:161-71.
51. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functional genomics of Behçets disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1903-22.
52. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hazma M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scand J Rheumatol* 2002;31:205-210.
53. Giusti G I, Galanti B. Adenosine deaminase. *Meth Enz Anal* 1974; 2:1092-1099.
54. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 183-8.
55. Direskeneli H, Hasan A, Shinnick T, et al. Recognition of B-Cell Epitopes of the 65 kDa HSP in Behçet's Disease. *Scand J Immunol* 1996; 43: 464-71.
56. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2003; 118: 503-8.
57. D'Arena G, Musto P, Cascavilla N, Di Giorgio G, Fusilli S, Zendoli F, Carotenuto M. Flow cytometric characterization of human umbilical cord blood lymphocytes: immunophenotypic features. *Haematologica* 1998; 83: 197-203.
58. Gunduz K, Ozturk G, Sozmen E Y. Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrite and nitrate levels in patients with Behcet disease and recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 176-9.
59. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 73-6.

- 60.Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 1993; 201: 37-9.
- 61.Niwa, Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behcet's disease-endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 247.
62. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioglu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24:324-30.
- 63.Bekpinar S, Kiliç N, Ünlüçerçi Y, Akdag-Köse A, Azizlerli G, Özbek-Kir Z. Evaluation of nitrosative and oxidative stress in Behcet disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19:167-71.
64. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-4.
- 65.Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydın P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease. *Retina* 2002;22:330-5.
- 66.Aksu K, Turgan N, Oksel F, et al. Hyperhomocysteinaemia in Behcet's disease. *Rheumatology* 2001;40:687-90.
67. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, et al. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 653-7.
68. Bekpinar S, Koçak H, Ünlüçerçi Y, Genç S, Akdağ-Köse A, Göğüs F. The evaluation of C-reactive protein, homocysteine and vitamin B 6 concentrations in Behçet and rheumatoid arthritis disease. *Clinica Chimica Acta* 2003; 329:143-5.

69. Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147:331-6.
70. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK., Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behcet's disease. *Thromb Haemost* 1991; 66: 292-4.
71. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:1178-80.
72. Toydemir PB, Elhan AH, Tükün A, et al. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrololate reductase gene C677T and prothrombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27: 2849-54.
73. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum* 2004;51:177-83.
74. Donmez A, Aksu K, Celik HA, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behcet's disease. *Thromb Res* 2005;115:287-92.
75. Alpsoy E. Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm* 2003; 37: 92-9.
76. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. In: Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O (eds). *Dermatoloji*. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1994; 393-9.
77. Dalvi S R, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's syndrome. *Drugs* 2012; 72: 2223-41.
78. Rogers RS. Recurrent aphtous stomatitis in the diagnosis of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:370-9.
79. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.

80. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
81. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 338-347.
82. Ozarmagan G, Saylan T, Azizlerli G, Ovül C, Aksungur VL. Reevaluation of the pathergy test in Behcet's disease. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 75-6.
83. Xiaowei X, Sook J Y, Lori E, Lianjun C. Diseases caused by viruses. In: Elder D E (ed.) *Lever's histopathology of the skin* 2015; 781-815.
84. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamatiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488-98.
85. Masuda K, Inaba G, Mizushima H, Yaoita H. A nation-wide survey of Behcet's disease in Japan. *J Ophthalmol* 1975; 192:278.
86. Schreiner DT, Jorizzo JL. Behcet's Disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin* 1987;5:769-78.
87. Arbesfeld SJ, Kurban AK. Behcet's disease: New perspectives on an enigmatic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:767-79.
88. Stratigos AJ, Laskaris G, Stratigos JD. Behcet's disease. *Semin Neurol* 1992;12:346-57.
89. Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, et al. Complex Aphthosis: a forme fruste of Behcet's syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1985;13:80-4.
90. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled, and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behcet's patients. *Int J Dermatol* 1998;37:839-842

91. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memisoglu HR, Basaran E. Histological and immunofluorescence findings of non follicular papulopustular lesions in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1056-60.
92. Kose AA. Direct Immunofluorescence in Behçet's Disease: A Controlled Study with 108 Cases. *Yonsei Med J* 2009;50:505-11.
93. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesion in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol* 2000;22:379-90.
94. Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS. Erythema nodosum like lesions in Behcet syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 1989;16:259-65.
95. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabal M, Yazganoglu K D, Disci R, Erzengin D, Azizlerli G. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:919-21.
96. Koc Y, Gullu I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-10.
97. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behcet's disease: extragenital ulcers. *Acta Derm Venereol* 1992;72:286.
98. <http://www.turkdermatoloji.org.tr/icerik.php?id=108>. (son ulaşım tarihi 29.06.2016)
99. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 1997;38:380-9.
100. Nazzaro P. Cutaneous manifestation of Behçet's disease: Clinical and histological findings. *Int Symp on Behçet's Disease Rome* 1966; 15-41.
101. Sobel JD, Haim S, Shaffir A, Gellei B. Cutaneous Hiperreactivity in Behçet's disease. *Dermatologica* 1973; 146: 350-6.
102. Sharquie KE, Al-Araji A, Hatem A. Oral pathergy test in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2002;146:155-74.

103. Fahrizadeh M. Oral Mukozada Paterji Testi Uygulamasının Behçet Hastalığındaki Yeri. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 1992.
104. Davatchi, Fereydoun. Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clinical rheumatology* 2011;173:1151-5.
105. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat MC et al. Epidemiology of Behcet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996; 35: 618-20.
106. Gilhar A, Winterstein G, Turani H, Landau J, Etzioni A. Skin hyperreactivity response (pathergy) in Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:547-52.
107. Akbay G, Aydın M, Astarıcı M, Ekşioğlu M. Comparison of clinical and histopathologic findings of pathergy test with disposable/sharp and nondisposable/blunt needles in Behçet's disease. *Turk J Med Sci* 2009; 39 (1):47-51
108. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: Innately useful? *Arch Dermatol Res* 2010;302:155-68.
109. Budak-Alpdogan T, Alpdogan O, Direskeneli H et al. Skin hyperreactivity of Behcet's patients (pathergy reaction) is also positive in interferon alpha-treated chronic myeloid leukaemia patients indicating similarly altered neutrophil functions in both disorders. *Br J Rheumatol* 1998;37:1148-51.
110. Bi XL, Gu J, Yan M, Gao CF. A case of Sweet's syndrome with slack skin and pathergy phenomenon. *Int J Dermatol* 2008;47:842-4.
111. Awan F, Hamadani M, Devine S. Paraneoplastic Sweet's syndrome and the pathergy phenomenon. *Ann Hematol* 2007;86:613-4.
112. Hsu PJ, Huang CJ, Wu MT. Pathergy in atypical eosinophilic pustular folliculitis. *Int J Dermatol* 2005;44:203-5.

113. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behcet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:91-5.
114. Aral O, Dilsen N, Konice M. Positive skin pathergy reactivity as a genetic marker of Behcet's disease. In: Lehner T, Barnes C, (eds). *Recent advances in Behcet's disease*;1986:173-5.
115. Kaklamani V, Vaiopoulos G, Kaklamanis P. Behcet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217.
116. Oguz O, Serdaroglu S, Tuzun Y, Erdogan N, Yazici H, Savaskan H. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) associated with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1992;31:645-6.
117. Cho KH, Shin KS, Sohn SJ, Choi SJ, Lee YS. Behcet's disease with Sweet's syndrome-like presentation-a report of six cases. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:20-4.
118. Armas JB, Davies J, Davis M, Lovell C, McHugh N. Atypical Behcet's disease with peripheral erosive arthropathy and pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:177-80.
119. Golan G, Beerli R, Mevorach D. Henoch-Schonlein purpura-like disease representing a flare of Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:1198-9.
120. Cornelis F, Sigal-Nahum M, Gaulier A, Bleichner G, Sigal S. Behcet's disease with severe cutaneous necrotizing vasculitis: response to plasma exchange-report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:576-9.
121. Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, et al. Behcet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Rheumatol* 1998;25(12):2469-2472.
122. Liao YH, Hsiao GH, Hsiao CH. Behcet's disease with cutaneous changes resembling polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 1999;140:368-9.
123. King R, Crowson AN, Murray E, Magro CM. Acral purpuric papulonodular lesions as a manifestation of Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1995;34:190-2.

124. Lakshampal S, Tani K, Lie JT et al. Pathologic features of Behçet's syndrome. *Hum Pathol* 1985;16:790-5.
125. Azizlerli G, Özarmağan G, Övül C, Saylan T, Örgü C. Behçet Olgularımız. Saylan T, Övül C, Özarmağan G (eds) II. Behçet Günü, İstanbul (1984).
126. Dilşen N, Konige M. Risk factors for vital organ involvement in Behçet's disease. In: Godeau P, Wechsler B (eds). *Behçet's Disease* 1993;165-9.
127. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Godeau P, Wechsler B (eds). *Behçet's Disease* 1993; 145-151.
128. Gharibdoost F, Davatchi F. Clinical manifestations of Behçet's disease in Iran. In: Godeau P, Wechsler B (eds). *Behçet's Disease* 1993; 153-157.
129. Özbalkan Z, Bilgen ŞA. Behçet Hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006;37:14-20.
130. Michaelson JB, Friedlaender MH. Behçet's disease. *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30:271-80.
131. Ben Ezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986;70:589-92.
132. Alpsoy E. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Türkderm* 2003;37:92-9.
133. Yazıcı H, Tuzlacı M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1981;40:558-9.
134. Siva A, Kantarci O, Saip S, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248:95-103.
135. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behçet's Syndrome: A prospective study. *Arch Neurol* 1989;46:265-9.
136. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-81.
137. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:629-37.

138. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8:192–204.
139. Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245:197-205.
140. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behcet's disease. *Eur J Neurol* 2007; 14: 729–737.
141. Örmeci N. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Türkderm* 2009; 43: 61–4.
142. Yeşilot N, Shehu M, Oktem-Tanör O, Serdaroğlu P, Akman-Demir G. Silent neurological involvement in Behçet's Disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 65–70.
143. Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease:A review. *Neurologist* 2005; 11: 80–9.
144. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P. Sevenyear follow-up neurological involvement in Behcet syndrome. *Arch Neurol* 1996; 53:691-4.
145. O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behcet's disease. *Am J Med* 1976; 61:170-8.
146. Saip S, Siva A. Nöro-Behçet Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 32–41.
147. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 24–31.
148. Park JH, Han MC, Bettmann MA. Arterial manifestations of Behcet disease. *Am J Roentgeno* 1984; 143: 821-5.
149. Kırımlı Ö, Pabuccu T. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Kardiyovasküler Behçet. *J Int Med Sci* 2007; 3: 36–9.
150. Korkmaz C. Behçet Hastalığında Damar ve Diğer Organ Tutulumları. *J Int Med Sci* 2005; 1: 42–7.

151. Akdağ-Köse A, Kayabalı M, Sarıca R, Kaymaz R, Azizlerli G. Pulmonary artery involvement in Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:419-22.
152. Chen JC, Bongard F, Klein SR. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. *Am J Surg* 1990; 160:207-11.
153. Kraft C, Schuettfort G, Weil Y, et al. Thrombosis of the inferior vena cava and malignant disease. *Thromb Res* 2014; 134:668-73.
154. Rajani R, Melin T, Björnsson E, et al. Budd–Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival - an 18-year experience. *Liv Int* 2009;29: 253–9.
155. Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35: 2510–20.
156. Bayraktar Y, Soylu AR, Balkanci F, et al. Arterial thrombosis leading to intestinal infarction in a patient with Behçet's disease associated with protein C deficiency. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2556-8.
157. Chubachi A, Saitoh K, Imai H, et al. Case report: intestinal infarction after an aneurysmal occlusion of superior mesenteric artery in a patient with Behçet's disease. *Am J Med Sci* 1993;306:376-8.
158. Bayraktar Y, Balkanci F, Kansu E, al. Cavernous transformation of the portal vein: a common manifestation of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1476-9.
159. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:858-62.
160. Gurgun C, Ercan E, Ceyhan C, et al. Cardiovascular involvement in Behcet's disease. *Jpn Heart J* 2002;43:389-98.
161. Huycke EC, Robinowitz M, Cohen IS, et al. Granulomatous endocarditis with systemic embolism in Behcet's disease. *Ann Intern Med* 1985;102:791- 3.

162. Huong D, Wechsler B, Papo T, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;22:2103-13.
163. Huong DL, Wechsler B, Papo T, et al. Endomyocardial fibrosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1997;56:205-8.
164. Vanhaleweyk G, el-Ramahi KM, Hazmi M, et al. Right atrial, right ventricular and left ventricular thrombi in (incomplete) Behcet's disease. *Eur Heart J* 1990;11:957-9.
165. Rolland JM, Bical O, Laradi A, et al. False aneurysm of the left ventricle and coronary aneurysms in Behcet disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;86:1383-5
166. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 201–7.
167. Choi IJ, Kim JS, Cha SD, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behçet's disease. *Dis Colon Rectum* 2000;43:692-700.
168. Iida M, Kobayashi H, Matsumoto T, et al. Intestinal Behçet disease: serial changes at radiography. *Radiology* 1993;188:65-9.
169. Lee CR, Kim WH, Cho YS, et al. Colonoscopic findings in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:243-9.
170. Köklü S, Yüksel O, Onur I, et al. Ileocolonic involvement in Behçet's disease: endoscopic and histological evaluation. *Digestion* 2010;81:214-7.
171. Korman U, Cantasdemir M, Kurugoglu S, et al. Enteroclysis findings of intestinal Behcet disease: a comparative study with Crohn disease. *Abdom Imaging* 2003;28:308-12.
172. Kobayashi K, Ueno F, Bito S, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol* 2007;42:737-45.

173. Chung SY, Ha HK, Kim JH, et al. Radiologic Findings of Behçet syndrome involving the gastrointestinal tract. *Radiographics* 2001;21:911-24.
174. Yi SW, Cheon JH, Kim JH, et al. The prevalence and clinical characteristics of esophageal involvement in patients with Behçet's disease: a single center experience in Korea. *J Korean Med Sci* 2009;24:52-6.
175. Bottomley WW, Dakkak M, Walton S, Bennett JR. Esophageal involvement in Behçet's disease: Is endoscopy necessary? *Dig Dis Sci* 1992;37:594-7.
176. Takada Y, Saigenji K. Is intestinal Behçet's disease in fact an enterocolitis or an ulcer disease and is steroid treatment useful or harmful? *J Gastroenterol* 2003;38:1015-6.
177. Altıparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ON. Glomerulonephritis in Behçet's disease: report of seven cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2002; 21:14-8.
178. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:317-37.
179. Akpolat T, Diri B, Oguz Y. Behçet's disease and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:888-91.
180. Cetinel B, Obek C, Solok V, Yaycioglu O, Yazici H. Urologic screening for men with Behçet's syndrome. *Urology* 1988; 52: 863-5.
181. Sarica K, Süzer O, Gürler A, Baltacı S, Özdiler E, Dincel C. Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur Urol* 1994; 27: 39-42.
182. Tracy CR, Steers WD, Costabile R. Diagnosis and management of epididymitis. *Urol Clin North Amer* 2008;35:101-8.
183. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. *Klinik Romatoloji El Kitabı*. 1.baskı 2003:473-99

184. Azizlerli G, Sarica R Juvenile Behçet's syndrome. In Bridges S L, Ball G W (Eds.) *Vasculitis* 2008;491-495.
185. Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I, et al. Clinical and demographic evaluation of Behçet disease among different paediatric age groups. *Br J Ophthalmol* 2009;93:83-7.
186. Ammann AJ, Johnson A, Fyfe GA, Leonards R, Wara DW, Cowan MJ. Behçet's syndrome. *J Pediatr* 1985;107:41-3.
187. Bahabri SA, Al-Mazyed A, Al-Balla S, El-Ramahi L, Al-Dalaan A. Juvenile Behçet's disease in Arab children. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:331-5.
188. Shafaie N, Shahram F, Davatchi F, Akbarian M, Ghaibdoost F, Nadji A. Behçet's disease in children. *Excerpta Med* 1993:381-3.
189. Shafaie N, Shahram F, Davatchi F, Akbarian M, Ghaibdoost F, Nadji A. Iran's aspect of Behçet's disease in children, 7th international conference on Behçet's disease 1997:125-29.
190. Stringer DA, Cleghorn G, Durie PR, et al. Behçet's syndrome involving the gastrointestinal tract. *Diagn Radiol* 1986;16:131.
191. Vlymen WJ, Moskowitz PS. Roentgenographic manifestations of esophageal and intestinal involvement in Behçet's disease in children. *Pediatr Radiol* 1981;10:193-196.
192. Shang Y, Han S, Li J, Ren Q, Song F, Chen H. The clinical feature of Behçet's disease in Northeastern China. *Yonsei Med J* 2009; 50: 630-6.
193. Baykan M, Çelik Ş, Erdöl C, et al. Behçet's disease with a large intracardiac thrombus: a case report. *Heart* 2001; 85:7.
194. Onder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:126-36.
195. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 968-76.

196. Gilhar A, Winterstein, G, Turani H, Landau L, Etzioni A. Skin hyperreactivity response (pathergy) in Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1989;31: 547–52.
197. Gul A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1995;132: 901–7.
198. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behcet's syndrome: Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:205–14.
199. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1998;37:929–33.
200. Köse AA, Sarıca R, Azizlerli G, Ovül C, Kural Z. Behçet hastalarında paterji bulgularının karşılaştırılması. In: Gunes AT, Avcı O, Ozkan S, Fetil E (ed). XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi, III. Uluslar arası TURKOD kurultayı, Bildiri Kitabı. Doğruyol Ofset. İzmir, 1996; 190-3.
201. Luderschmidt C, Wolff HH, Scherer R. Aphthae: histologic, immunofluorescent and immuno-electron microscopic study of their pathogenesis. *Hautarzt* 1981; 32: 364-9.
202. Reimer G, Luckner L, Hornstein OP. Direct immunofluorescence in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *Dermatologica* 1983; 167:293-8.
203. Curth H O. Behçet's syndrome, abortive form (?); recurrent aphthous oral lesions and recurrent genital ulcerations. *Arch Derm Syphilol* 1946; 54: 481.
204. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease. Evaluation of the International Criteria for Behçet's disease (ICBD) *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2006;24:13.
205. Davatchi F. Diagnosis/Classification Criteria for Behçet's Disease. *Pathology Research International*. 2012;2012:607921.
206. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2806-12.

207. Yazici H, Basaran G, Hamuryudan V, et al. The ten-year mortality in Behcet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 139–144.
208. Yazici H, Yurdakul S, Tuzun Y, 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: 783–9.
209. Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26: 138-40.
210. Yazıcı H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs* 1991; 42: 796- 804.
211. Conklin RJ, Blasberg B. Common inflammatory diseases of the mouth. *Int J Dermatol* 1991; 30:323-35.
212. Bang D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:401-10.
213. Merchant HW, Gangarosa L P, Glassman AB, Sobel R E. Betamethasone-17-benzoate in the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 45: 870-5.
214. Thompson AC, Nolan A, Lamey PJ. Minor aphthous oral ulceration: a double-blind cross-over study of beclomethasone dipropionate aerosol spray. *Scott Med J* 1989;34: 531-2.
215. Eisen D, Lynch DP: Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001; 68: 201-6.
216. Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 425-9.
217. Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration: A trial of chlorhexidine gel. *Br Dent J* 1976; 141: 118-20.

218. Chadwick B, Addy M, Walker DM. Hexitidine mouthrinse in the management of minor aphthous ulceration and as an adjunct to oral hygiene. *Br Dent J* 1991;171:83-6.

219. Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration: A double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Br Dent J* 1987;162: 106-10.

220. Guggenheimer J, Brightman VJ, Ship II. Effect of chlortetracycline mouthrinses on the healing of recurrent aphthous ulcers: a double-blind controlled trial. *J Oral Ther Pharmacol* 1968; 4: 406-8.

221. Henricsson V, Axell T. Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouthrinse or Zendium dentrifice. *Acta Odontol Scand* 1985; 43:47-52.

222. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978; 7: 376-82.

223. Kerr AR, Drexel CA, Spielman AI. The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 685-94.

224. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulcerations of Behçet's disease: A randomised, placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 529-32.

225. Greer Ro JR, Lindenmuth JE, Juarez T, Khandawala A. A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 51:243-8.

226. Binnie WH, Curro FA, Khandawala A, Van Inwegen RG. Amlexanox oral paste: a novel treatment that accelerates the healing of aphthous ulcers. *Compend Contin Educ Dent* 1997;18:1116-24.

227. Khandawala A, Van Inwegen RG, Charney MR, Alfano MC. 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers: II. Pharmacokinetics and

demonstration of clinical safety. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:231-8.

228.Collier PM, Neill SM, Copeman PWM. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992;126:185-8.

229.Conklin RJ, Blasberg B. Common inflammatory diseases of the mouth. *Int J Dermatol* 1991; 30:323-35.

230.Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula Al-KF, Rusella L, Eckert GJ. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84:356-61.

231.Alli N, Karakayalı G, Kahraman I, Artuz F. Local intralesional therapy with rhGM-CSF for a large genital ulcer in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1997; 136: 639 40.

232.Yerebakan O, Bacanlı A, Parmaksizoglu B, Yilmaz E, Alpsoy E. Topical granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behçet's disease. 11th International Conference on Behçet's Disease ; Antalya-Turkey; 28-31 October 2004.

233.Hamuryudan V, Yurdakul S, Rosenkaimer F, Yazici H. Inefficacy of topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome: a randomized, double blind trial. *Br J Rheumatol* 1991; 30:395-6.

234.Ergun T, Gurbuz O, Yurdakul S, Hamuryudan V, Bekiroglu N, Yazici H. Topical cyclosporine-A for treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1997; 36: 720.

235.Taylor LJ, Walker DM, Bagg JA. Clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1993; 175: 125-9.

236.O'Duffy. Behçet's syndrome. *N Eng J Med* 1990; 322: 326-8.

237. Ben-Cherit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 48-59.
238. Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M. Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1981;104: 67-9.
239. Mizushima Y, Matsumura N, Mori M. Chemotaxis of leucocytes and colchicine treatment in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 1979;6:108-10.
240. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematol* 1980;65:399-402.
241. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686-92.
242. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I: Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192:125-8.
243. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29:267-79.
244. De Merieux P, Spitler LE, Paulus HE. Treatment of Behçet's syndrome with levamisole. *Arthritis Rheum* 1981;24:64-70.
245. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E. Interferon alpha-2a in the treatment of Behçet's disease: A randomized placebo-controlled and double blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.
246. Tsambaos D, Eichenberg D, Goos M. Behçet's syndrome: treatment with recombinant leucocyte alfa-interferon. *Arch Dermatol Res* 1986;278:335-6.
247. Alpsoy E, Yilmaz E, Basaran E. Interferon therapy for Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:617-9.
248. O'Duffy JD, Calamia K, Cohen S. Interferon-a treatment of Behçet's disease. *J Rheumatol* 1998;25:1938-44.

249. Boyvat A, Sisman-Solak C, Gurler A. Long-term effects of interferon alpha 2a treatment in Behçet's disease. *Dermatology* 2000;201:40-3.
250. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S. Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:1098-100.
251. Azizlerli G, Sarica R, Kose A, Ovul C, Kavala M, Kayabali M. Interferon a-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192:239-41.
252. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* 1986;146:878-81.
253. Hamuryudan V, Mat C, Saip S. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-50.
254. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-5.
255. Matsuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G: Doublemasked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989 20;1:1093-6.
256. Assaad-Khalil SH. Low-dose cyclosporin in Behçet's disease: follow-up controlled study with emphasis on extraocular manifestations and neuro-Behçet's disease. In O'Duffy JD, Kokmen E (Eds.): *Behçet's Disease. Basic and Clinical Aspects*, New York, Marcel Dekker 1991;603-12.
257. Avcı O, Gurler N, Gunes AT: Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:796-7.
258. Cantini F, Savcarani C, Niccoli L. Treatment of thrombophlebitis of Behçet's disease with low dose cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:391-2.
259. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF: Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:973-8.

260. Goosens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001;60:637.
261. Traviss P, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bella L. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001; 49: 725-8.
262. Robertson LP, Hickling P. Treatment of refractory orogenital ulceration of Behçet's syndrome with infliximab. *Rheumatol* 2001;40:473-4.
263. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001; 358: 295-6.
264. Hatemi G, Silman A, Bang D et al. EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.
265. Ben Ezra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc* 1988; 20:136-43.
266. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet' syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:241-3.
267. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989;1:1093-6.
268. Kilmartin D J, Forrester J V, Dick A D .Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporin A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 1998; 6:101-9.
269. Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:423-31.

270. Kotter I, Eckstein AK, Stubiger N, Zierhut M. Treatment of ocular symptoms of Behcet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:488–94.
271. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behcet uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:288–294.
272. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* 2004; 140:404–6.
273. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31:1362–8.
274. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007; 46:736–41.
275. Okada AA, Goto H, Ohno S, Mochizuki M. Ocular Behcet's Disease Research Group of Japan. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behcet disease. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:592–8.
276. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, et al. A single infliximab infusion vs. corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behcet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology* 2011; 50:593–7.
277. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Eye* 2007; 21:824–5.
278. Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin SH. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18:226–32.
279. Mesquida M, Hernandez MV, Llorenc V, et al. Behcet disease-associated uveitis successfully treated with golimumab. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 21:160–2.

280. Gu I A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:563–6.
281. Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E, et al. Canakinumab in a patient with juvenile Behcet's syndrome with refractory eye disease. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1591–2.
282. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2013; 120:777–87.
283. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994; 33:48–51.
284. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *Am J Med* 2004; 117:867–70.
285. Baki K, Villiger PM, Jenni D, et al. Behcet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1531–2.
286. Endo LM, Rowe SM, Romp RL, et al. Pulmonary aneurysms and intracardiac thrombi due to Behcet's disease in an African-American adolescent with oculocutaneous albinism. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1537–9.
287. Schreiber BE, Noor N, Juli CF, Haskard DO. Resolution of Behcet's syndrome associated pulmonary arterial aneurysms with infliximab. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:482–7.
288. Tuzun H, Hamuryudan V, Yildirim S, et al. Surgical therapy of pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:733–5.
289. Aroussi AA, Redai M, El Ouardi F, Mehadji BE. Bilateral pulmonary artery aneurysm in Behcet syndrome: report of two operative cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1170–1.

290. Cantasdemir M, Kantarci F, Mihmanli I, et al. Emergency endovascular management of pulmonary artery aneurysms in Behcet's disease: report of two cases and a review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25:533–7.
291. Tuzun H, Seyahi E, Arslan C, et al. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behcet disease. *J Vasc Surg* 2012; 55:157–63.
292. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008; 27:201–5.
293. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2753–60.
294. Seyahi E, Hamuryudan V, Hatemi G, et al. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behcet's syndrome. *Rheumatol* 2007; 46:1213–4.
295. Dogan SM, Birdane A, Korkmaz C, et al. Right ventricular thrombus with Behcet's syndrome: successful treatment with warfarin and immunosuppressive agents. *Tex Heart Inst J* 2007; 34:360–2.
296. Kaneko Y, Tanaka K, Yoshizawa A, et al. Successful treatment of recurrent intracardiac thrombus in Behcet's disease with immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:885–7.
297. Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behcet's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:290–310.
298. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:769–74.
299. Shugaiv E, Tuzun E, Mutlu M, et al. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behcet's disease with parenchymal involvement: presentation of four cases. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:64–7.

300. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, et al. Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999; 106:586–9.
301. Kotter I, Gunaydin I, Batra M, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications: results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006; 25:482–6.
302. Du LT, Fain O, Wechsler B, et al. Value of 'bolus' cyclophosphamide injections in Behcet's disease: experience of 17 cases. *Presse Med* 1990; 19:1355–8.
303. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:61–70.
304. Urbaniak P, Hasler P, Kretzschmar S. Refractory neuro-Behcet treated by tocilizumab: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:73–5.
305. Jung YS, Hong SP, Kim TI, et al. Early versus late surgery in patients with intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:65–71.
306. Jung YS, Hong SP, Kim TI, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:38–45.
307. Jung YS, Cheon JH, Hong SP, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:750–757.
308. Hatemi I, Hatemi G, Erzin Y, et al. Characteristics, treatment and outcome of gastrointestinal involvement of Behcet's syndrome: experience in a dedicated center. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:391.

309. Lee JH, Cheon JH, Jeon SW, et al. Efficacy of infliximab in intestinal Behçet's disease: a Korean multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:1833-8.
310. Sanjon BJ, Friederich PW, Simioni P et al. The Risk of abortion and stillbirth in antitrombin protein C and Protein S deficient women. *Thrombosis and Haemostasis* 1996;75:387-388.
311. Hiwarkar P, Stasi R, Sutherland G, Shannnon M. Deep vein and intracardiac thrombosis during the post partum period in Behçet's disease. *Int J Hematol* 2010; 91: 679-686.
312. Akpolat T, Koç Y, Yeniay I, et al. Familial Behçet's disease. *Eur J Med* 1992;1:391-5.
313. Davatchi M, Akbarian F, Shahram ME, Tebbi C, Chams H. Iran Behçet's Disease Dynamic Activity Measure (IBDDAM). 12th European Congress of Rheumatology 1991.
314. Seyahi E, Yazici H. Pregnancy and Behçet's disease: comment on the article by Noel et al. *Arthritis and Rheumatism* 2013; 65: 3007-8.
315. McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: Interactions between nuclear factor KB and steroid receptor signaling pathways. *Endocr Rev* 1999;20:435-9.
316. Landers DV, Brinsin RA, Pavia CS. Reproductive immunology. In: Stites DP (ed.) *Basic and Clinical Immunology* 1991: 91-120.
317. Karuse PJ, Ingardia CJ, Pontius LT. Host defence during pregnancy: Neutrophil chemotaxis and adherence. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 274-5.
318. Naccasha N, Gervasi MT, Chaiworapongsa T, et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1118-23.

319. Whitacre CC, Reingold SC, O'Loorey PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999; 283: 1277-8.
320. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwatz V, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:1-6.
321. Cetari AN, Botelho Vieira Filho JP, Yonenaga Y, Magnelli N, Imada J. A case of human reproductive anomalies possibly induced by colchicine treatment. *Rev Bras Biol* 1965; 25:253.
322. Ferreira NR, Buoniconti A. Trisomy after colchicine therapy. *Lancet* 1968;2:1304.
323. Antonelou M, Braha N. Transient neonatal Behçet disease. *BMJ Case Reports* 2013. doi:10.1136/bcr-2012-007589

8.EKLER

Ek:1 Çalışma Grubu (ÇG) Behçet Hastası takip formu

Hasta No:

Ad Soyad:

Doğum tarihi:

Behçet Dosya no:

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Tanı anında mevcut bulgular:

Juvenil Hasta:

Ailesel Hasta:

Gebelik öncesi 9 aylık periyod skoru:

Gebelik ilk 3 ay skoru:

Gebelik ikinci 3 ay skoru:

Gebelik üçüncü 3 ay skoru:

Gebelik sonrası 9 aylık periyod skoru:

Eşlik eden hastalıklar:

Bebek ek hastalık:

Gebelik Komplikasyonları:

Ek 2: Kontrol Grubu (KG) Behçet Hastası Takip Formu

Hasta No:

Ad Soyad:

Doğum tarihi:

Behçet Dosya no:

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Tanı anında mevcut bulgular:

Juvenil Hasta:

Ailesel Hasta:

İlk 9 aylık periyod skoru:

İkinci 9 aylık periyod skoru:

Üçüncü 9 aylık periyod skoru:

Eşlik eden hastalıklar:

9.ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı: Süleyman İzzet Karahan

Doğum Yeri: İstanbul

Doğum Tarihi: 04.07.1988

Ev Adres: Martı Sitesi C5 B Blok D:17 Ataköy 7.-8. Kısım/Bakırköy/İstanbul

Uyruğu: T.C.

Telefon: 05068756260

e mail:izzetkarahan@yahoo.com.tr

TIPTA UZMANLIK ALANI

Deri ve Zührevi Hastalıklar

EĞİTİM BİLGİLERİ

1994-2002: Bahçeşehir Koleji

2002-2005: Sakıp Sabancı Anadolu Lisesi

2005-2006: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-2011: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR:

2011-2012: Mardin Derik Devlet Hastanesi (pratisyen hekim)

2012-2016: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (Tıpta uzmanlık öğrencisi)

YABANCI DİLLER

İngilizce: Çok iyi

İspanyolca: İyi

Fransızca: Az

KATILDIĞI KONGRE VE TOPLANTILAR

- Malign melanomda tedavi algoritmaları, Mayıs 2012, İstanbul
- Kırmızı yüze güncel bakış, Temmuz 2012, İstanbul
- 21. Lütfü Tat simpozyumu, Kasım 2013, Ankara
- Summer school of photodermatology, Temmuz 2014, Brescia
- 9. Ege Dermatoloji Günleri, Mayıs 2014, Marmaris
- 22. Lütfü Tat Simpozyumu, Kasım 2015, Ankara
- 8. Dermatoloji kış okulu, Aralık 2015, Antalya

KONGRELERDE POSTER SUNUM

- Algün Polat Ekinci, Süleyman İzzet Karahan, Zeynep Yılmaz, Nesimi Büyükbabani, Can Baykal. Propiltiourasil kullanımına bağlı vaskulit: Farklı seyir gösteren iki olgu. 22. Lütfü Tat Simpozyumu, Kasım 2015, Ankara (P0328)
- Can Baykal, Nesimi Büyükbabani, İzzet Karahan, K Didem Yazganoglu. Localized pemphigus vulgaris on the cheek: a diagnostic challenge. EADV, Kasım 2014, Amsterdam (P253).
- Süleyman İzzet Karahan, Nesimi Büyükbabani, Algün Polat Ekinci, Can Baykal. Nadir bir olgu: Porokeratozis pitikotropika. 9. Ege Dermatoloji Günleri, Mayıs 2014, Marmaris (P212).
- Süleyman İzzet Karahan, K. Didem Yazganoğlu, Nesimi Büyükbabani, Can Baykal. Serebriform nevus sebaceus: Nadir bir morfolojik variant. 21. Lütfü Tat simpozyumu, Kasım 2013, Ankara (P0403).

YARDIMCI ARAŞTIRMACI OLARAK KATILDIĞI ÇALIŞMALAR

- M11-810, M11-812. Hidradenitis süpürativada adalimumab tedavisinin etkinliği (Güzin Özarmağan ile).

ÜYE OLDUĞU MESLEKİ DERNEK VE KURULUŞLAR

- Türk Dermatoloji Derneği