

Kadın Behçet hastalarında fertilité, gebelik ve doğum verilerinin değerlendirilmesi

The evaluation of fertility, pregnancy and birth data in female Behçet's patients

● Sakina Gahramanova¹, ● Tahir Saygın Ögüt², ● Funda Erbasan², ● Bengisu Aslan², ● Mustafa Ender Terzioğlu², ● Veli Yazısız²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

*Klinik çalışmanın özeti "IX. Romatolojide Yaklaşımlar ve Profesörlerle Yuvarlak Masa Toplantıları" adlı bilimsel kongrede bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: Behçet hastalığı (BH) mukokutanöz bulgular ile birlikte sistemik organ tutulumları olan, reproduktif çağıdaki kadınları da etkileyen enflamatuvar bir hastalıktır. BH'nin diğer enflamatuvar hastalıklar gibi fertilité üzerine etkilerinin olması muhtemeldir. Bu çalışmanın amacı, BH tanısı alan kadınlarda, BH'nin doğurganlık, gebelik ve doğum süreçleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: İki yüz yetmiş dört kadın Behçet hastasının evlilik, doğurganlık ve gebelik öyküleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. BH tanısından önce (n=450), sonra (n=113) gerçekleşen toplam 563 gebeliğin verileri analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 39,8 yıl idi. Infertilité oranı %2,3 (n=5) saptanmıştır. Yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebelik oranı %1,4 (n=3) idi. BH tanısından sonra 3 ve ≥4 gebelik gerçekleşen hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede azdır (p<0,001). BH tanısından önce %24,8 olan düşük oranı, tanıdan sonraki gebeliklerde %17,4 idi, fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. İntrauterin ölüm (%6,2'ye karşın %2,2, p=0,027) ile düşük doğum ağırlıklı bebek oranı (%8,8'e karşın %3,8, p=0,024) BH tanısından sonraki gebeliklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. İntrauterin ölüm ve fetal komplikasyon, gebelik öncesi steroid kullanımı ile ilişkili bulundu. Sezaryen ile doğum oranı tanıdan sonraki gebeliklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Sonuç: BH olan kadınlarda, hastalığın doğurganlık üzerine etkisi olmadığı ancak maternal ve fetal komplikasyon için risk artışı olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, fertilité, kadın

Abstract

Objective: Behçet's disease (BD) is an inflammatory disease that also affects women of reproductive age, with mucocutaneous findings and systemic organ involvement. Like other inflammatory diseases, BH is likely to have effects on fertility. The aim of this study is to investigate the effects of BH on fertility, pregnancy and birth processes in women diagnosed with BD.

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

Results: The mean age of the patients included in the study was 39.8 years. Infertility rate was determined as 2.3% (n=5). The pregnancy rate with assisted reproductive techniques was 1.4% (n=3). The number of patients who had 3 and ≥4 pregnancies after the diagnosis of BD was statistically significantly less (p<0.001). The miscarriage rate, which was 24.8% before the diagnosis of BD, was 17.4% in the pregnancies after the diagnosis, the difference was not statistically significant. Intrauterine death (6.2% vs. 2.2%, p=0.027) and low birth weight infant rate (8.8% vs. 3.8%, p=0.024) were statistically significantly higher in pregnancies after BD diagnosis. Intrauterine death and fetal complications were associated with pre-pregnancy steroid use. The rate of cesarean section was found to be statistically significantly higher in pregnancies after diagnosis (p<0.001).

Conclusion: In women with BD, it seems that the disease has no effect on fertility, but there is an increased risk for maternal and fetal complications.

Keywords: Behçet's disease, fertility, women

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Veli Yazısız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 505 314 99 01 E-posta: drvyazisiz@yahoo.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3176-4850

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 16.06.2023

Atıf / Cite this article as: Gahramanova S, Ögüt TS, Erbasan F, Aslan B, Terzioğlu ME, Yazısız V. The evaluation of fertility, pregnancy and birth data in female Behçet's patients. Ulus Romatol Derg 2023;15(3):120-128



©2023 Yazar. Türk Romatoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

©2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society for Rheumatology.

This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.



Giriş

Behçet hastalığı (BH) sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezindeki yollar tam olarak bilinmemekle birlikte immünolojik anormallikler rol oynamaktadır. Klinik belirtileri arasında oral aft, genital ülser, papülopüstüller ve nodüler deri lezyonları, eklem tutulumu, kalıcı körlüğe neden olabilen üveit, vasküler olaylar, nörolojik ve gastrointestinal tutulumlar vardır.^[1]

BH prevalansının en yüksek olduğu bölge Akdeniz havzasıdır. En yüksek prevalans Türkiye'den bildirilmektedir. İran ve Japonya'da da prevalansı yüksektir. Hastalık genç erişkinleri etkilemekte, özellikle 20-30 yaşlarında tanı konulmaktadır. Hastalığın *HLA-B51* (insan lökosit antijeni-B51) genleri ile ilişkisi ortaya konulmuştur.^[2]

Literatürde BH ve fertilitate ile ilgili bazı çelişkili bilgiler vardır. Jadaon ve ark.^[3] yaptığı bir çalışmada, gebeliğin BH'nin seyri üzerinde negatif bir etkisinin olmadığı ancak düşük riski ve sezaryen doğum oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Gungor ve ark.^[4] yaptığı başka bir çalışmada ise sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında düşük doğum ağırlıklı bebek ve düşük görülme oranının arttığı görülmüştür. Bir başka çalışmada ise gebelik komplikasyonlarının artmadığı sonucuna ulaşılmıştır.^[5] BH'nin neonatal ve obstetrik komplikasyonlarını inceleyen bir diğer çalışmada gebelik sürecinde hastalık semptomlarında alevlenme olan gebelerde komplikasyon riskinin daha fazla olduğu görülmüştür.^[6] BH'nin gebelik seyri üzerinde olumsuz etkileri olmadığını, gebeliğin BH aktivite ve seyrini etkilemediğini gösteren incelemeler de yayınlanmıştır.^[7-9]

Bu çalışmada, tek bir merkezde takip edilen, BH olan kadınlarda fertilitate, gebelik ve doğum ile ilgili verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (04.03.2020 tarih/KAEK: 207 sayılı karar). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden yazılı izin alındıktan sonra hastaların verilerine ulaşıldı ve dosyaları incelendi.

Hastalar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2014- 31 Aralık 2021 tarihleri arasında değerlendirilen ve BH tanısı alan 18 yaş üzeri hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Tarama için yazılım sistemine kayıtlı International Classification of Disease (ICD) kodlamaları kullanıldı. BH için ICD kodu M35.2 idi. Toplam 400 kadın hastaya M35.2 kodu girilmişti.

BH tanı kodu alan toplam 400 kadın hastadan verileri eksik olan 126 hasta çalışmadan çıkarıldı. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterlerine^[10] göre BH tanı kriterlerini karşılayan 274 kadın hastanın evlilik, gebelik ve doğum öyküleri değerlendirildi.

Hastalığın ilk semptom başlangıç tarihi, tanı tarihi, klinik bulguları, kullanılan ilaçlar, gebelik sayısı ve gebelik tarihleri, gebelikte hastalık süreci, komplikasyonları ve aile öyküsü sorgulandı. Vizite gelen hastalarla yüz yüze görüşme, diğer hastalarla telefon görüşmesi yoluyla bilgiler elde edildi. Hastaların gebelikleri BH tanısından önce ve sonra olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirildi.

Yirmi haftadan önce olan gebelik kayıpları düşük, 20 haftadan sonraki gebelik kayıpları ise ölü doğum olarak kabul edildi. Doğum kilosu 2.500 gram ve altında olan bebekler düşük doğum ağırlıklı, 4.500 gram ve üzeri bebekler ise kilolu bebek olarak kabul edildi. Otuz yedinci haftadan önce gerçekleşen doğumlar ise erken doğum olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 23 (Statistical Package of Social Science) programı kullanıldı. Çalışma popülasyonunun genel özelliklerini sunmak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Veriler toplam sayı ve yüzdelik dilimlerle tanımlandı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma olarak hesaplandı, sayısal değişkenler ortanca (median) değer [çeyrekler arası genişlik], kategorik değişkenler sayı (%) ile ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher's Exact test, sayısal (sürekli) değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. P değeri <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kohorttaki hastaların 58'i (%21,2) hiç evlenmemişti. Evlilik gerçekleştiren 216 kadında BH'nin fertilitate, maternal, fetal ve neonatal komplikasyonlar üzerindeki etkisi, gebelik sürecinde hastalığın seyri analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 39,8 yıldır. Hastalığın ilk semptomlarının görüldüğü yaş 26,3 yıl; tanı alma yaşı ise 29,8 yıl idi. Ortalama tanı gecikme süresi 3 yıldır. Elli yedi (%20,8) hastada BH aile öyküsü vardı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Toplam 202 hastada 563 gebelik gerçekleşmiştir. Gebelik oluşmayan 72 hastanın 58'i (%21,2) hiç evlilik yaşamamış, 20 (%7,3) hasta eşinden ayrılmış, 196 (%71,5) hasta halen

evliydi. Dokuz (%4,16) hastanın gebelik istemi olmamış, 5 (%2,3) hastada infertilite teşhisi konulmuştu. Üç (%1,4) hasta yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 274 hastanın tamamında mukokutanöz bulgular vardı. Yüz yirmi beş (%46,0) hastada üveit öyküsü vardı; 77 (%35,6) hastada tek, 46 (%21,2) hastada ise çift taraflı tutulum saptanmıştı. Yirmi dört (%8,8) kadın hastada vasküler tutulum vardı. Nörolojik tutulum 18 (%6,6) hastada, gastrointestinal tutulum ise 12 (%4,4) hastada görülmüştür. Yüz elli dört (%56,2) hastada eklem tutulumu vardı.

BH tanısından önce 169 hastada 450 gebelik, hastalık tanısından sonra 69 hastada 113 gebelik gerçekleşmiştir. Yüz otuz dört hasta ise sadece tanıdan önce, 35 hasta hem tanı öncesi hem tanı sonrası, 34 hasta ise sadece tanıdan sonra gebelik yaşamıştır. Fertilite ile ilgili veriler Tablo 2’de gösterilmiştir. BH tanısından önce 39 (%23,1) hastada 1 gebelik, 55 (%32,1) hastada 2 gebelik, 33 (%12) hastada 3 gebelik, 42 (%19,5) hastada 4 veya daha fazla gebelik tespit edilmiştir. BH tanısından sonra 35 (%50,7) hastada 1, 25 (%36,2) hastada 2 gebelik, 8 (%11,6) hastada 3 gebelik, 1 (%1,5) hastada 4 veya daha fazla gebelik oluşmuştur. Tanı sonrası gebelik sayısı, tanıdan önceki gebelik sayısına göre daha düşüktü. BH tanısından sonra hastaların çoğu bir veya iki gebelik yaşamıştır. ≥ 3 gebelik gerçekleşen hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$).

BH tanısından önce 42 hastada (%24,8), BH tanısından sonra 12 (%17,4) hastada düşük saptanmıştır. Düşük oranı açısından gebelik öncesi ve sonrası gebelikler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tanıdan önce gebelik gerçekleşen 11 hastada (%6,5), tanıdan sonra gebelik gerçekleşen 7 (%10,1) hastada intrauterin ölüm görülmüştür. İntrauterin ölüm oranları açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,027$). Tanı öncesi gebe grubunda 3 (%1,8) hastada ölü doğum gerçekleşmiş iken tanıdan sonraki grupta ölü doğum saptanmamıştır (Tablo 2).

Çalışmamızda tanıdan önce 450, tanıdan sonra 113 gebelik olmak üzere toplam 563 gebelik sonuçları incelenmiştir. Bu gebeliklerin 351’i (%62,3) normal doğumla, 140’i

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen Behçet hastası kadınların (n=274) demografik özellikleri

Yaş, yıl (Ort. \pm SD)	39,8 \pm 13,4	
İlk semptom yaşı, yıl (Ort. \pm SD)	26,3 \pm 9,9	
Hastalık tanı yaşı, yıl (Ort. \pm SD)	29,8 \pm 10,4	
	(n)	(%)
Ailede Behçet hastalığı	57	20,8
Evlilik		
Evli	196	71,5
Boşanmış	20	7,3
Evlenmemiş	58	21,2
İnfertilite*	5	2,3
IVF*	3	1,4
Gebelik Sayısı		
0	72	26,3
1	33	12,0
2	67	24,5
3	48	17,5
4	31	11,3
5	12	4,4
6	9	3,3
8	2	0,7
Klinik Bulgular		
Mukokutanöz	274	100
Oral aft	274	100
Genital ülser	241	88
Akne	84	30,7
Paterji pozitifliği	81	29,6
Eritema nodozum	123	44,9
Göz tutulumu	125	46,0
Vasküler tutulum	24	8,8
Derin venöz trombus	16	5,8
Pulmoner tromboembolizm	5	1,8
Diğer damar	8	2,9
Nörolojik tutulum	18	6,6
Gastrointestinal tutulum	12	4,4
Eklem tutulumu	154	56,2

IVF: *In vitro* fertilizasyon, *Evlilik gerçekleştiren hastalar (n=216) dikkate alınmıştır

Tablo 2. Fertilite ile ilgili veriler

	BH tanısından önce		BH tanısından sonra		p
Gebelik gerçekleşen hasta sayısı (n)	169		69		
Gebelik sayısı	n	%	n	%	
1	39	%23,1	35	%50,7	
2	55	%32,5	25	%36,2	<0,001
3	33	%19,5	8	%11,6	
≥ 4	42	%24,8	1	%1,5	
Düşük	42	%24,8	12	%17,4	0,624
İntrauterin ölüm	11	%6,5	7	%10,1	0,456
Ölü doğum	3	%1,8	0	-	-

(%24,9) ise sezaryen doğumla gerçekleşmiştir. Tanıdan önceki gebeliklerde normal doğum oranı %68,4 (n=308) iken, tanıdan sonraki gebeliklerde bu oran %38,1'e (n=43) düşmüştür. Toplam 140 (%24,9) gebelik sezaryen doğumla sonuçlanmıştır. Tanıdan önceki gebeliklerde sezaryen ile doğum oranı %20,2 iken tanıdan sonraki gebeliklerde %43,4'e yükselmiştir. Sezaryen oranı tanıdan sonraki gebeliklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 3).

Tüm gebeliklerde düşük doğum ağırlıklı bebek ile sonuçlanan doğum sayısı 27 (%4,8) bulundu. Tanıdan önceki gebeliklerde düşük doğum ağırlıklı bebek oranı %3,8 (n=17) iken tanıdan sonraki gebeliklerde bu oran %8,8 (n=10) bulundu. Düşük doğum ağırlıklı bebek oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,024). Kılolu bebek (n=4) ve konjenital anomalili bebek (n=4) olgularının tümü tanıdan önceki gebeliklerde idi (Tablo 3).

Toplam 444 (%78,9) miadında doğumun 362'si (%80,4) tanıdan önceki, 82'si (%72,6) tanıdan sonraki doğumlarda kaydedildi. Miadında doğum oranı tanıdan önceki gebeliklerde daha yüksekti (p=0,043). Preterm doğum eylemi 20 (%3,6) gebelikte görüldü; bunların 13'ü (%2,9) tanı öncesi gebeliklerde, 7'si (%6,2) tanıdan sonraki gebeliklerdeydi (Tablo 3).

BH tanısından önceki gebeliklerde 51 (%11,3), BH tanısından sonraki gebeliklerde ise 20 (%17,8) olmak üzere toplamda 71 (%12,6) maternal komplikasyon gelişmişti.

Gebelikte hipertansiyon oranı BH tanısından sonraki gebeliklerde daha yüksekti. (%4,4'e karşın %0,7, p=0,010) Hiperemesis gravidarum, eklampsi, proteinüri ve gestasyonel diyabet açısından ise fark yoktu (Tablo 3).

Hastalara "Gebelikte hastalığınız nasıl seyretti?" sorusu yöneltildi. On dokuz hasta (%27,9) hastalık semptomlarında artış olduğunu, 25 (%36,8) hasta gebelik sürecinde hastalık bulgularında ciddi bir değişiklik olmadığını, 23 (%33,8) hasta ise semptomların azaldığını ifade etmiştir (Tablo 4).

Gebelik sürecinde kullanılan ilaçlar olarak BH tedavisinde kullanılan ilaçlar dikkate alınmış; ek vitamin takviyeleri değerlendirmeye alınmamıştır. Gebelik öncesi kolşisin kullanan hasta sayısı 97 (%85,8) iken steroid kullanan hasta sayısı 60 (%53,1), metotreksat kullanan hasta sayısı 2 (%1,8), azatiopürin kullanan hasta sayısı 33 (%29,2), biyolojik ajan (infliksimab) kullanan hasta sayısı 1'di (%0,9). Gebelik sürecinde ise 33 (%29,2) gebelikte kolşisin, 3 (%2,7) gebelikte steroid, 2 (%1,8) gebelikte azatiopürin kullanımı görülmüştür. Gebelik sürecinde metotreksat ve biyolojik ajan kullanımı olan gebelik kayıt edilmemiştir (Tablo 5).

Fetal komplikasyon gözlenen (n=19) hastaların ortalama tanı yaşı, gebelik yaşı ve tanı ile gebelik arasında geçen süreleri diğer hastalardan istatistiksel olarak farklı değildi. Benzer şekilde, tanıdan önceki gebelik sayısı, tanıdan sonraki median gebelik sayısı, ciddi organ tutulumu, vasküler tutulumlar, gebelikte kullanılan ilaçlar ve gebelik komplikasyonlarının

Tablo 3. Gebelik dönemi ile ilgili veriler

	Genel (n=563)		BH tanısından önce (n=450)		BH tanısından sonra (n=113)		p
	n	%	n	%	n	%	
Doğum şekli							
Normal	351	62,3	308	68,4	43	38,1	<0,001
Sezaryen	140	24,9	91	20,2	49	43,4	
Doğum zamanı							
Miad	444	78,9	362	80,4	82	72,6	0,043
Erken doğum	20	3,6	13	2,9	7	6,2	0,089
Fetal komplikasyon (Toplam)	75	13,3	55	12,2	19	16,8	0,195
Düşük	55	9,6	42	9,8	12	10,6	0,678
İntrauterin ölüm	17	3,0	10	2,2	7	6,2	0,027
Ölü doğum	3	0,5	3	0,7	0	-	1,000
Neonatal anormallikler (Toplam)	35	6,2	25	5,6	10	8,8	0,195
Düşük doğum ağırlıklı bebek	27	4,8	17	3,8	10	8,8	0,024
Kılolu bebek	4	0,7	4	0,9	0	-	0,588
Anomalili bebek	4	0,7	4	0,9	0	-	0,588
Gebelik komplikasyonları	71	12,6	51	11,3	20	17,8	
Hiperemesis gravidarum	53	9,4	43	9,6	10	8,8	0,068
Eklampsi	6	1,1	3	0,7	3	2,7	0,818
Hipertansiyon	8	1,4	3	0,7	5	4,4	0,099
Gestasyonel diyabet	4	0,7	2	0,4	2	1,8	0,010
Proteinüri	0	-	-	-	-	-	0,181

Tablo 4. Gebeliğin hastalık aktivitesi üzerine etkisi hakkında hastaların düşüncesi

	Behçet hastalığı tanısından sonra gebe kalan kadın sayısı (n=69)	
Hastalık bulguları arttı	19	%27,9
Hastalık bulguları değişmedi	25	%36,8
Hastalık bulguları azaldı	23	%33,8
Bilinmiyor	2	%2,9

Tablo 5. Behçet hastalığı tanısı aldıktan sonra gerçekleşen gebeliklerde ilaç kullanımı (n=113)

	Gebelik öncesi		Gebelikte	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Kolşisin	97	85,8	33	29,2
Kortikosteroid	60	53,1	3	2,7
Metotreksat	2	1,8	-	-
Azatiopürin	33	29,2	2	1,8
Biyolojik ajan	1	0,9	-	-

varlığı açısından yapılan karşılaştırmalarda da istatistiksel fark olmadığı görüldü (Tablo 6). Bebelik öncesi kolşisin ve immünoşüpresif ilaç kullanımları açısından fark gözlenmezken, gebelik öncesi steroid kullanımı fetal komplikasyonlar gözlenen gebeliklerde istatistiksel olarak daha yüksekti (17/19'a karşı 44/89, p=0,013).

Düşük ile sonuçlanan 12 gebelik vardı. Bu kadınların hastalık ve ilaç kullanımları açısından diğer BH kadınlardan farkı yoktu. İntrauterin ölüm saptanan 7 gebeliğin tümünde gebelik öncesi kortikosteroid kullanımı varken, diğer gebelerde bu oran %51,5 olup, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,015). Düşük doğum ağırlıklı bebek ile sonuçlanan gebeliklerin özellikleri ile diğer gebeliklerin özellikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 6).

Tartışma

Bu çalışma, tek merkezli retrospektif bir çalışma olup, BH olan kadınlarda infertilite oranları ile gebeliğin obstetrik ve neonatal sonuçları değerlendirilmiştir. BH tanısından önce 169 hastada, tanıdan sonra ise 69 hastada gebelik gerçekleştiği görülmüştür. Tanıdan önce 3 gebelik gerçekleşen hasta sayısı 33 (%19,5), ≥4 gebelik gerçekleşen hasta sayısı 42 (%24,8) saptanmıştır. Hastalık tanısından sonra ise 3 gebelik yaşayan hasta sayısı 8 (%11,6), ≥4 gebelik gerçekleşen hasta sayısı 1 (%1,5) saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p <0,001). Hastalık tanısından sonra 3 ve daha fazla gebeliği olan kadınların sayısının daha az olduğu görülmüştür. BH'nin fertilité üzerine etkisi olmadığı ancak gebelik sayısına etkisi olduğu sonucuna varılabilir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı alma yaşı 29,8 yıl olarak

Tablo 6. Fetal ve neonatal komplikasyonlar üzerine bazı değişkenlerin karşılaştırılması

	Fetal komplikasyonlar			Düşük			Intrauterin ölüm			Düşük doğum ağırlıklı bebek		
	(+) (n=19)	(-) (n=89)	P	(+) (n=12)	(-) (n=96)	P	(+) (n=7)	(-) (n=101)	P	(+) (n=10)	(-) (n=102)	P
Tanı yaşı, (yıl), (Ort. ± SD)	24,6±7,3	24,1±6,0	0,736	24,4±8,8	24,1±5,9	0,909	24,1±6,3	25,0±5,7	0,712	23,5±5,6	24,0±6,3	0,818
Gebelik yaşı, (yıl) (Ort. ± SD)	30,4±7,2	28,2±4,9	0,135	30,3±7,8	28,5±5,1	0,271	28,6±5,4	30,7±6,6	0,365	29,6±4,5	28,4±5,6	0,514
Tanı-Gebelik arası süre, (yıl) (Ort. ± SD)	5,9±4,5	4,0±3,8	0,063	5,8±4,8	4,1±3,8	0,184	4,2±4,0	6,2±4,4	0,240	6,1±5,9	4,2±3,8	0,166
Tanıdan önceki gebelik sayısı (Median: Min-Maks)	1 (0-1)	0 (0-6)	0,243	1 (0-2)	0 (0-6)	0,400	1 (0-2)	0 (0-6)	0,558	0 (0-2)	1 (0-6)	0,589
Tanıdan sonraki gebelik sayısı (Median: Min-Maks)	2 (1-3)	2 (1-4)	0,179	2 (1-3)	2 (1-4)	0,556	2 (1-3)	2 (1-4)	0,456	2 (1-2)	2 (1-4)	0,225
Ciddi organ tutulumları (n)	5	24	0,954	3	26	1,000	2	27	1,000	2	28	1,000
Vasküler tutulum (n)	3	12	0,792	2	13	0,672	1	14	1,000	1	15	1,000
Gebelikten öncesi kullanılan ilaçlar (n)												
Kolşisin	17	76	0,641	10	83	0,768	7	86	0,272	7	90	0,132
Kortikosteroid	15	44	0,013	8	51	0,374	7	52	0,015	4	56	0,385
İmmünoşüpresif	7	25	0,448	2	25	0,448	2	30	1,000	4	30	0,485
Gebelikte kullanılan ilaçlar (n)												
Kolşisin	8	22	0,125	4	26	0,734	4	26	0,092	2	31	0,721
Kortikosteroid	-	3	1,000	0	3	1,000	-	3	1,000	1	2	0,245
İmmünoşüpresif	-	2	1,000	0	2	1,000	-	2	1,000	1	1	0,170
Gebelik Komplikasyonu (n)	5	15	0,335	4	16	0,161	1	19	1,000	1	19	0,688

saptanmıştır. Bu nedenle yaş faktörünün hastalık tanısından sonra görülen gebelik oranlarında düşüşte önemli rol oynadığı düşünülebilir. Aynı zamanda hastalık tanısından sonra kadınların gebelikten korunma oranlarının artmasının da burada etkisi olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalar BH'nin erkek hastalarda cinsel disfonksiyona sebep olduğunu göstermiştir.^[11] Behçet hastalarında cinsel işlev bozukluğunun erkeklerde nörolojik ve vasküler (kavernoz ven trombozu ve endotel disfonksiyonun) tutuluma bağlı olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.^[12,13] Aynı zamanda azalmış vazodilatör nörotransmitter (NO) düzeylerinin Behçet hastalarında cinsel disfonksiyona sebep olabileceği gösterilmiştir.^[14] Kadın hastalarda genital ülserasyona bağlı ağrının, aynı zamanda genital ülserasyonun neden olduğu depresyon ve duygu durumu değişikliğinin kadınlarda cinsel işlevi önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir.^[15] Majör organ tutulumu olsun veya olmasın, Behçet hastalarında depresyon, anksiyete ve genel psikiyatrik rahatsızlık oranının artmış olduğu ve bu durumun kadınlarda cinsel arzu ve uyarılmayı negatif etkilediği kanıtlanmıştır.^[15,16]

Uzunaslan ve ark.^[17] tarafından yapılan 190 Behçet hastasının dahil edildiği sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yaptığı çalışmada Behçet hastalarının genel infertilite insidansında kayda değer bir artış olmadığı görülmüştür. Behçet hastalarında over rezervini değerlendiren çalışmada, 35 BH tanılı kadın hastanın FSH, LH, AMH, E2 ve prolaktin düzeyleri sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır.^[18] Bu çalışmanın aksine Mont'Alverne ve ark.^[19] tarafından daha az sayıda hasta ile yapılan çalışmada, Behçet hastalarının kanında AMH düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük görülmüştür. Bizim çalışmamıza dahil edilen 274 hastanın 72'si (%26,3) hiç gebelik yaşamamıştır. Elli sekiz (%21,2) hasta hiç evlilik yaşamamış olup, 9 (%4,16) hastada ise doğum kontrol yöntemi kullanımı yoluyla gebelik gerçekleşmemiştir. Çalışmamızda 5 (%2,3) hastada infertilite saptanmıştır. Üç (%1,4) hasta yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmıştır. İnfertilite saptanan 3 hastada talasemi majör, erken yaşta geçirilmiş histerektomi ve polikistik over sendromu nedeniyle gebelik oluşmamıştır. Behçet hastalarında infertilite oranlarını tartışan kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Uzunaslan ve ark.'nın.^[17] çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da infertilite oranının artmadığı görülmüştür.

Kolşisin Behçet hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolşisin kullanan 131 Behçet hastası üzerinde yapılan çalışmada 11 hastada oligospermi, 11 hastada ise amenore ve dismenore görülmüştür.^[20] Daha önce kolşisin kullanan gut hastaları ve hayvan modelleri

üzerinde yapılan çalışmalarda sitogenetik anomali saptanmış ve bu çalışmalara dayanarak kolşisin kullanımı gerekli olan gebelere amniyosentez önerilmiştir.^[21] Ancak sonradan yapılan çalışmalarda bu doğrulanmamış ve amniyosentez koşulu ortadan kaldırılarak gebelerde kolşisin düzenli kullanımına izin verilmiştir.^[22,23] Retrospektif yapılan diğer bir çalışmada kolşisin tedavisi altında olan 62 Behçet hastası incelendiğinde 23 hastada oligospermi, 2 hastada ise azospermi görülmüştür.^[24] Bu çalışmalardan farklı olarak Both ve ark.^[25] tarafından yapılan çalışmada düzenli kolşisin kullanımının fertilité üzerine negatif etkisi olmadığı gösterilmiştir. Kolşisin ve doğurganlık arasında ilişki olmadığı sonradan yapılan diğer çalışmalarda da kanıtlanmıştır.^[17] Kolşisin kullanımı olan 238 gebelikte teratojenite sonuçlarını tartışan bir çalışmada, kolşisinin teratojen olmadığı, ancak preterm doğum eylemi ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranının arttığı gösterilmiştir.^[26] Diğer bir çalışmada gebelik sürecinde kolşisin kullanan kadınlarda hastalık bulgularının azaldığı ve gebelik komplikasyon riskinin artmadığı görülmüştür.^[27] Çalışmamızda BH tanısı aldıktan sonra gerçekleşen 113 gebelikten 97'sinde (%85,8) gebelikte kolşisin kullanımı olduğu, 33 (%29,2) gebelikte de hamilelik sürecinde kolşisin kullanımına devam edildiği görülmüştür. Gebelik sürecinde bazı hastalar kendi isteği ile, bazıları ise doktorunun önerisi ile kolşisin kullanmayı bırakmışlardır. Önceki yapılan çalışmalara benzer şekilde kolşisin kullanımının fertilité üzerine etkisi olmadığı sonucuna vardık. Çalışmamızda gebelik sürecinde kolşisin kullanılan 33 gebelikte düşük doğum ağırlıklı ve konjenital anomalili bebek saptanmamıştır. Aynı zamanda çalışmamızda gebelik ve gebelik öncesi kolşisin kullanımı ile toplam fetal komplikasyonlar; düşük, intrauterin ölü doğum, gestasyon haftasına göre küçük bebek oranının da artmadığı görülmüştür. Bulgularımız, kolşisin tedavisinin kadın Behçet hastalarında gebelik öncesi ve gebelik süresince güvenle kullanılabilmesi yönündeki gözlemleri desteklemektedir.

Romatolojik hastalıkları olan kişiler arasında çok yaygın kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kadınlarda reversibl infertiliteye neden olduğu gösterilmiştir.^[28,29] Metotreksatın erkeklerde sperm anormalliklerine sebep olduğu olgu raporlarında gösterilse de kadınlarda fertilitéyi etkilemediği bilinmektedir.^[30] Bizim çalışmamızda NSAİİ ile ilgili değerlendirme yapılmamıştır. Gebelikten önce 2 (%1,8) hastada metotreksat kullanımı görülmüş, gebelik sürecinde ise metotreksata devam edilmemiştir. Metotreksat kullanan hastaların birinde 3, diğerinde 2 gebelik yaşanmıştır. Metotreksat kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle fertilité etkisi üzerine yorum

yapılamamıştır. BH tedavisinde kullanılan ek ajanlardan olan siklofosfamidin kadınlarda irrevesibl infertiliteye sebep olabileceği yayınlarda gösterilmiştir.^[31]

Çalışmamızda siklofosfamid kullanımı olan gebelik saptanmamıştır. Azatiopürin ve TNF-alfa inhibitörleri kadın fertilitasını etkilememektedir. Araştırmamızda, 33 (%29,2) hastada gebeliklerden önce azatiopürin kullanımı, 2 (%1,8) hastada ise gebelikte azatiopürin kullanıldığı saptanmıştır. Gebelik sürecinde azatiopürin kullanımı olan gebeliklerden biri düşük, diğeri ise medikal terminasyon ile sonuçlanmıştır. Çalışmamızda azatiopürin kullanımının fertilitate üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Azatiopürin kullanımının fetal ve neonatal komplikasyon üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da komplikasyon riskini artırdığını saptadık. Erenel ve ark.^[7] tarafından yapılan çalışmada 33 gebelik olgusu incelenmiş, steroid ve azatiopürin kullanan gebeliklerde herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Çalışmamızda toplam fetal komplikasyon ve intrauterin ölü doğum risk faktörleri analizinde komplikasyon görülmeyen grupta gebelik öncesi steroid kullanımı oranı yüksek saptanmıştır. Gebelikte steroid ve immünosüpresif ajan kullanımının ise fetal komplikasyon ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskini artırmadığı görülmüştür.

BH'de gebelik komplikasyonlarını değerlendiren çalışmaların birinde hastalık tanısından sonra gebe kalan kadınlarda düşük oranı değişmemiş; hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, prematürite, enfeksiyonlar, erken membran rüptürü ve tromboembolik olay insidansı yüksek bulunmuştur.^[3] Gungor ve ark.^[4] tarafından yapılan 94 Behçet hastası ve 298 gebelik sonuçlarının incelendiği retrospektif bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Behçet hastalarında düşük, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranının yüksek olduğu görülmüştür. 2018 yılında yayınlanan 12 milyon doğum arasında BH insidansı, hastalığın gebelikte seyri ile ilgili bir araştırmada erken doğum, buna bağlı olarak preterm bebek, sezaryen doğum ve postpartum venöz tromboembolik olayların insidansı yüksek bulunmuş, diğer majör obstetrik ve neonatal sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.^[32] Hastalığın gebelik üzerinde negatif etki yaratması konusunda destekleyici çalışmaların birinde, BH tanılı iki gebe hastaya ait plasentanın patolojik incelemesinde plasentada nekrotizan villus ve yoğun enflamasyondan oluşan çok sayıda nekroz alanları izlenmiştir. Aynı zamanda desudial dokuda da BH'nin organ tutulumunda görüldüğü gibi nötrofil ağırlıklı vaskülit bulguları görülmüştür. Placenta ve desudial dokuda görülen bu patolojik bulgular gebeliğin erken döneminde hastalık alevlenmesinin devam ettiğini,

fetal ve neonatal komplikasyonlara sebep olabileceği fikrini destekliyordu.^[33] BH ve gebelik ilişkisi ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada 23 Behçet hastasında 61 gebelik, BH tanısı olmayan rekürren oral ülseri olan 30 hastada 83 gebelik ve 20 sağlıklı kontrol grubunda 61 gebelik değerlendirmeye alınmış; çalışma sonucunda gruplar arasında gebelik komplikasyonları açısından anlamlı fark bulunmamış, konjenital malformasyon ve perinatal ölüm saptanmamıştır.^[5] Noel ve ark.'nın^[27] BH tanısı olan hastaların 76 gebelik durumunun incelendiği çalışmada 12 komplikasyon, 5 düşük, 1 HELLP sendromu ve 1 trombositopenisi olan olgu kaydedilmiştir. Diğer gebelik komplikasyonlarından intrauterin gelişme geriliği olgu serileri şeklinde literatürde bildirilmiştir.^[34] Retrospektif randomize kontrollü diğer bir çalışmada ise ölü doğum, preeklampsi, erken doğum ve intrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı oranlarının iki grup arasında benzer olduğu görülmüştür.^[35] Çalışmamızda BH tanısından önceki ve sonraki gebeliklerde düşük, intrauterin ölü doğum ve ölü doğum gibi komplikasyon yaşayan hasta sayısı arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

BH'de gebelik sürecinde hastalık gidişatını değerlendirme üzerine yapılan çalışmalarda, semptomlarda %27,3 oranında alevlenme olduğu tespit edilmiştir.^[9] Literatürde doğum sonrası prednizolon kullanımı gerektiren ciddi ve rekürren genital ve oral ülser olgu raporları da bildirilmiştir.^[36,37] Yetmiş altı gebelik durumunun incelendiği bir diğer çalışmada en sık oral aft ve genital ülser olmak üzere hastaların %35,5'inde semptomlarda artış olduğu saptanmıştır.^[27] Jadaon ve ark.'nın^[3] yaptığı araştırmada ise gebelik sürecinde remisyon görülme sıklığı (%70,2) semptomlarda alevlenme görülmesine göre (%15,5) anlamlı oranda yüksek izlenmiştir. BH tanısı olan iki gebede postpartum dönemde Budd-Chiari sendromu görülürken, başka bir gebede ise serebral venöz tromboz geliştiği bildirilmiştir.^[38,39] Bizim çalışmamızda ise 19 (%27,9) hastada hastalık semptomlarında artış görülmüş, 25 (%36,8) hastada stabil seyrettiği, 23 (%33,8) hastada ise semptomların azaldığı görülmüştür. Bir hastada gebelik sürecinde sinüs ven trombozu gelişmiş ve gebelik terminasyon ile sonuçlanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken bazı kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Birincisi, sağlıklı ve başka bir hastalık kontrol grubu yoktur. İkincisi, veriler retrospektif olarak toplanmış ve çoğunda hasta beyanı esas alınmıştır. Ayrıca, fetal komplikasyonlar üzerine paternal riskler değerlendirilmemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, tek merkez, retrospektif veri analizine dayalı bu incelememizin sonuçları, BH tanısı konulan kadınlarda doğurganlığın değişmediğini, intrauterin ölüm ve düşük doğum ağırlıklı bebek gibi fetal komplikasyonların arttığını göstermektedir. BH tanısı olan gebelerde sezaryen doğumun daha fazla tercih edildiği dikkati çekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (04.03.2020 tarih/KAEEK: 207 sayılı karar).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.A., V.Y., Dizayn: T.S.Ö., F.E., B.A., V.Y., Veri Toplama veya İşleme: S.G., T.S.Ö., F.E., Analiz veya Yorumlama: S.G., T.S.Ö., F.E., M.E.T., V.Y., Literatür Arama: S.G., T.S.Ö., B.A., Yazan: S.G., T.S.Ö., F.E., B.A., M.E.T., V.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Akdeniz N, Elmas ÖF, Karadağ AS. Behçet syndrome: A great imitator. *Clin Dermatol* 2019;37:227-39.
2. Gül A. Genetics of Behçet's disease: lessons learned from genomewide association studies. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:56-63.
3. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:939-44.
4. Gungor AN, Kalkan G, Oguz S, et al. Behcet disease and pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:617-9.
5. Marsal S, Falgá C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997;36:234-8.
6. Orgul G, Aktöz F, Beksac MS. Behcet's disease and pregnancy: what to expect? *J Obstet Gynaecol* 2018;38:185-8.
7. Erenel H, Davutoğlu EA, Özel A, Karşlı F, Korkmaz SÖ, Madazlı R. Behçet Hastalığı ve Gebelik: 33 Olgunun Gebelik Sonuçları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2017;51:318-21.
8. Gilio M, Tramontano G, D'Angelo S, et al. FRI0252 Behcet's Disease and Pregnancy: What is the Relationship? *BMJ Publishing Group Ltd*; 2015.

9. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A. The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol* 2003;30:499-502.
10. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
11. Hiz O, Ediz L, Gülcü E, Tekeoğlu I. Effects of Behçet's disease on sexual function and psychological status of male patients. *J Sex Med* 2011;8:1426-33.
12. Aksu K, Keser G, Günaydin G, et al. Erectile dysfunction in Behçet's disease without neurological involvement: two case reports. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1429-31.
13. Erdoğru T, Koçak T, Serdaroğlu P, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Evaluation and therapeutic approaches of voiding and erectile dysfunction in neurological Behçet's syndrome. *J Urol* 1999;162:147-53.
14. Orem A, Vanizor B, Cimşit G, Kiran E, Değer O, Malkoç M. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999;198:33-6.
15. Koçak M, Başar MM, Vahapoğlu G, Mert HC, Güngör S. The effect of Behçet's disease on sexual function and psychiatric status of premenopausal women. *J Sex Med* 2009;6:1341-8.
16. Taner E, Coşar B, Burhanoğlu S, Calikoğlu E, Onder M, Arıkan Z. Depression and anxiety in patients with Behçet's disease compared with that in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2007;46:1118-24.
17. Uzunaslın D, Saygın C, Hatemi G, Tascılar K, Yazıcı H. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:828-33.
18. Şahin A, Karakuş S, Durmaz Y, Yıldız Ç, Aydın H, Cengiz AK. Ovarian reserve is preserved in Behçet's disease. *Int J Rheum Dis* 2017;20:2070-6.
19. Mont'Alverne AR, Yamakami LY, Gonçalves CR, Baracat EC, Bonfá E, Silva CA. Diminished ovarian reserve in Behçet's disease patients. *Clin Rheumatol* 2015;34:179-83.
20. Mizushima Y, Matsumura N, Mori M, et al. Colchicine in Behçet's disease. *Lancet* 1977;2:1037.
21. Ferreira NR, Buoniconti A, Frota-Pessoa O. Colchicine therapy and aneuploid cells. *Rev Bras Pesqui Med Biol* 1973;6:141-8.
22. Shimoni Y, Shalev E. Pregnancy and complicated familial Mediterranean fever. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;33:165-9.
23. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:171-6.
24. Sarica K, Süzer O, Gürler A, Baltacı S, Ozdiler E, Dinçel C. Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur Urol* 1995;27:39-42.
25. Both T, van Laar JA, Bonte-Mineur F, van Hagen PM, van Daele PL. Colchicine heeft geen negatief effect op fertiliteit en zwangerschap [Colchicine has no negative effect on fertility and pregnancy]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4196.
26. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:144.e1-6.
27. Noel N, Wechsler B, Nizard J, et al. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum* 2013;65:2450-6.
28. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2001;76:957-61.

29. Bata MS, Al-Ramahi M, Salhab AS, Gharaibeh MN, Schwartz J. Delay of ovulation by meloxicam in healthy cycling volunteers: A placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Clin Pharmacol* 2006;46:925-32.
30. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980;116:215-7.
31. Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:219-32.
32. Lee S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Behcet's disease and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 12 million births. *J Perinat Med* 2019;47:381-7.
33. Hwang I, Lee CK, Yoo B, Lee I. Necrotizing villitis and decidual vasculitis in the placentas of mothers with Behçet disease. *Hum Pathol* 2009;40:135-8.
34. Guzelian G, Norton ME. Behçet's syndrome associated with intrauterine growth restriction: a case report and review of the literature. *J Perinatol* 1997;17:318-20.
35. Iskender C, Yasar O, Kaymak O, Yaman ST, Uygur D, Danisman N. Behçet's disease and pregnancy: a retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1598-602.
36. Farrag OA, Al-Suleiman SA, Bella H, Al-Omari H. Behçet disease in pregnancy. *Wiley Online Library*; 1987. p. 161-3.
37. Hurt WG, Cooke CL, Jordan WP, Bullock JP Jr, Rodriguez GE. Behçet's syndrome associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53(3 Suppl):31S-33S.
38. Bismuth E, Hadengue A, Hammel P, Benhamou JP. Hepatic vein thrombosis in Behçet's disease. *Hepatology* 1990;11:969-74.
39. Wechsler B, Génèreau T, Biousse V, et al. Pregnancy complicated by cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1627-9.