



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

AİLEVİ BEHÇET OLGULARININ KLİNİK VE DEMOGRAFİK

ÖZELLİKLERİ

(Güneydoğu Marmara Bölgesi)

Dr. Zübeyde CEYLAN KALIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2015



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AİLEVİ BEHÇET OLGULARININ KLİNİK VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ
(Güneydoğu Marmara Bölgesi)**

Dr. Zübeyde CEYLAN KALIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU

BURSA - 2015

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce özet.....	iv
Giriş... ..	1
Genel bilgiler	1
Etyopatogenez.....	3
Klinik.....	7
Histopatoloji.....	18
Laboratuar bulguları.....	19
Seyir ve Prognoz.....	19
Tanı.....	20
Materyal-metod.....	22
Bulgular.....	24
Tartışma ve sonuç	27
Kaynaklar.....	32
Teşekkür.....	41
Özgeçmiş.....	42

ÖZET

Behçet Hastalığının etyopatogenezi tam olarak bilinmese de genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel ve bireysel immünolojik faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Etyolojide genetik faktörlerin rolünü destekleyen önemli bir unsur hastalığın aile bireylerinde görülebilme özelliğidir. Ailevi olgu sıklığı dünya genelinde %2-5 olarak bildirilmiş iken, Orta Doğu ülkelerinde bu oran %15'e ulaşmaktadır. Ailevi birikimin juvenil başlangıçlı olgularda daha sık olduğu bildirilmektedir. Behçet Hastalığının temel klinik bulguları oral aft, genital ülser, üveit, eritema nodozum, papülopüstüllerden oluşmaktadır. Ailevi olguların klinik bulguları hakkında detaylı bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet merkezinde izlenen Ailevi Behçet olgularının sıklığını saptanması ve klinik ve demografik özelliklerinin sporadik olgularla karşılaştırmayı amaçladık.

1995-2014 yılları arasında Behçet merkezinde takip edilen hastaların verilerine Behçet merkezi dosya arşiv kayıtlarından ve hastalardan detaylı aile anamnezi ile ulaşıldı. Sadece birinci derece akrabalar- kardeş, anne, baba, çocuk- Ailevi Behçet olarak kabul edildi. Hasta dosyaları ve arşiv kayıtlarından elde edilen yaş, cinsiyet, belirtilerin ilk ortaya çıkış yaşı, tanı anındaki yaş gibi klinik ve demografik veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Verilerine ulaşılan 840 Behçet hastasının 33'ünün 36 adet birinci derece akrabasında Behçet Hastalığı tespit edildi. Birinci derece akrabalarından 12'sinin(12/36) klinik bulgularına ulaşıldı. Verilerine ulaşılan 45 ailevi olgunun 23'ü kadın, 22 erkekti. Belirtilerin başlangıç yaşı 7 ile 45 arasında değişirken, ortalama: 22.17 ± 9.069 olarak bulundu. Ailevi Behçet prevalansı olgularımızda % 3.9 olarak saptandı. HLA B5 pozitifliği %86.6(26/30), göz tutulumu %26.6, genital ülser %82.2, eritema nodozum %60 olguda saptandı. Nörolojik tutulum hiçbir hastada yok iken 2 hastada vasküler tutulum mevcuttu.

Çalışmamızda genital ülser, eritema nodozum ve HLAB5 pozitifliği, ailevi olgularda sporadik olgulara göre yüksek bulundu. Göz tutulumu sporadik olgularda daha yüksek idi. Ailevi olgularda göz tutulumunun sporadik olgulara göre daha az saptanmasının nedeni erken tanıyla tedavi altında üveit ataklarının engellenmiş olması olabilir.

Ailevi olguların yakın takibi erken tedavi ile hastalığa bağlı oluşacak ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Bununla beraber bu bulgu farklı populasyonlarda geniş serili çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, ailevi Behçet hastalığı

SUMMARY

Clinical and Demographical Characteristics of Familial Behcet's disease (Southeast Marmara Region)

Behcet's disease (BD) is a chronic, relapsing, systemic vasculitic disorder characterized mainly by mucocutaneous lesions, ocular, articular and vascular as well as other organ involvements. The aetiology of BD remains unknown, but the most widely held hypothesis of the disease etiopathogenesis is that an altered immune response triggered by an infectious agent or by an autoantigen in a genetically suspected host. An important element supporting the role of genetic factors in the etiology of the disease is the ability to be seen in family. Familial aggregation of the disease has been reported mainly from Turkey and Japan in literature. While the frequency of familial cases have been reported worldwide as 2-5%, in the Middle East this rate reaches 15%. Familial accumulation is reported to be more frequent in juvenile-onset cases. There is no detailed study of familial cases about clinical findings. In this study, determining the incidence of familial Behcet cases followed in the Behcet polyclinic and comparing its clinical and demographic characteristics with sporadic cases were aimed.

Data related to Behcet patients who were followed up in our Behcet polyclinic between the years 1995-2014 were collected from the archive records and were achieved by a detailed family history. Only first degree relatives (brother, sister, mother, father, children) was considered as familial Behcet's disease. Clinical and demographic variables (age, gender, age of onset of the first symptoms, age at diagnosis etc.) were analyzed from patient's data.

Behcet's disease has been detected in 36 first-degree relatives of 33 patients among 840 Behcet's disease patients. Clinical findings of all 33 patients with Behcet's disease have been obtained.. Clinical findings of only 12 of 36 relatives were obtained.. *23 patients were female and 22 were male.* The age of onset of symptoms were between 7 and 4 (mean 21,09). In our patients, the incidence of familial Behcet's disease was determined as 4.6%.

HLA B5 positivity rate in ocular involvement, genital ulcers, erythema nodosum was determined as 86.6%(26/30), 26.6%, 82.2%, 60%, respectively. None of the patients had neurological involvement, but two cases had vascular involvement.

In our study, skin lesions such as genital ulcers and erythema nodosum and HLA B5 frequency have been found higher in familial cases. Uveit have been found higher in sporadic cases.

In conclusion, close follow up of the familial cases, is important for the prevent and early treatment of the potential serious complication of the disease. This finding needs to be supported with the further studies from different populations with large series.

Key words: Behçet's disease, familial Behçet's disease.

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklitin görüldüğü üç semptomdan oluşan bir kompleks olarak tanımlanmıştır (1). Tanımlandığı tarihten bu yana etyopatogenezi kesin olarak açıklanamamakla beraber zaman içinde hastalarda saptanan yeni bulgularla kapsamı çok genişlemiştir. Behçet hastalığı; oral ve/veya genital ülserasyonlar, deri lezyonları ve iltihabi göz bulgularının ön planda olduğu ancak pek çok sistemi tutabilen kronik, tekrarlayan ataklarla seyreden sistemik vaskülitik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (2-7) .

Hulusi Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan örnekler başka yazarlar tarafından da bildirilmiştir (5). Ancak bu üçlü kompleksin bir sendromun parçası olduğu terimi ilk olarak bir Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ortaya konulmuştur (2-10). Hulusi Behçet 1924 yılında rekürren aftöz stomatit (RAS), genital ülser, eritema nodozum ve görme bozukluğu olan bir hasta görmüş, 1930'da ikinci, 1936'da üçüncü hastasına rastladıktan sonra bu bulguların özgün bir hastalığa bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bu düşüncesini 1937'de "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" ve "Dermatologische Wochenschrift" dergisinde yazmış, aynı yıl Paris Dermatoloji Derneği'nin toplantısında açıklamıştır. 1947'de Cenevre'de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde Zürih Tıp Fakültesi'nden Profesör Mischner'in önerisi ile bu yeni tablo "Morbus Behçet" olarak adlandırılmıştır. Daha sonra "Behçet sendromu", "Behçet trisemptomu" isimlerini almıştır. Günümüzde ise çoğunlukla "Behçet hastalığı" terimi kullanılmaktadır (2-5,8-10).

1979 yılında Hamza ve arkadaşları (11) Behçet hastalığını, en önemli bulguları oküler, deri, eklem, sinir ve vasküler sistemlerde olmak üzere multisistemik bulgularla seyreden ve histopatolojik olarak vaskülit gösteren bir oral aftozis olarak tanımlamışlardır. Tüm bunlar, dünya çapında, hastalığın değişik bulgularının bir araya getirilerek tanı kriterlerinin oluşturulamadığını yansıtmaktadır. Kriterleri netleştirmek ve tedavinin

etkinliğini belirlemek amacıyla, 1986 yılında Ben Ezra (12) Behçet hastalığını dört türde sınıflandırmayı uygun görmüştür: Oküler, internal, nöro ve kombine Behçet hastalığı.

Behçet hastalığının tanısı 1990 yılından beri Uluslararası Çalışma Grubu'nun belirlediği tanı kriterlerine göre başka bir klinik açıklaması olmayan tekrarlayan oral ülserasyona; genital ülserasyon, göz lezyonları, deri lezyonları ve paterji testi pozitifliği bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi ile konulmaktadır (7).

Bütün dünyada görülebilen BH'nın sıklığı Japonya, Kore ve Çin gibi Uzak Doğu ülkeleri ile Türkiye, Yunanistan ve İran gibi Akdeniz bölgesi ve Orta Doğu ülkelerinin bulunduğu tarihi ipek yolu coğrafyasında belirgin bir artış göstermektedir. Yine bu ülkelerde mukoza, göz, deri bulguları ve paterji pozitifliği gibi sık görülen bulgular ile sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem gibi sistemik ve az görülen hastalık bulgularının görülme oranları, yaş ve cinsiyete göre şiddeti, başlangıç yaşı gibi sonuçlar farklılıklar göstermektedir (2-6,13-14).

Türkiye 100.000 popülasyonda 80-370 olgu ile en yüksek prevalansa sahip ülkedir (13,17,18). Japonya, Kore, Çin, İran, Suudi Arabistan'da prevalans 100.000'de 13.5-20 olgu arasında değişirken batı ülkelerinde daha düşüktür. İngiltere'de 100.000'de 0.64 ve Amerika'da 100.000'de 0.12-0.33 olarak bildirilmiştir. Almanya'da Türk kökenli vatandaşlarda prevalans 100.000'de 21'dir ki bu, Türkiye'den daha düşük, Alman kökenlilerden daha yüksektir (Almanlar'da 100.000'de 0.42-0.55) (16). İlk olarak Demirhindi ve arkadaşları (17) Silivri'nin Fener köyü ve çevresinde yaptıkları çalışmada prevalansı 80/100.000 olarak saptamışlar, daha sonra Yurdakul ve arkadaşları (18) Ordu'nun Çamaş nahiyesinde yaptıkları çalışmada prevalansı 370/100.000 oranında bildirmişlerdir. İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından İstanbul ve ilçelerinde yapılan epidemiyolojik araştırmada BH prevalansı 42/10.000 olarak bildirilmiştir (19).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 20-40 yaş arasındadır. Türk Behçet hastalarında ortalama başlangıç yaşı 23,3 iken, diğer ülkelerde başlangıç yaşı daha ileri bulunmuştur. Çocukluk çağında ve ileri yaşlarda çıkışı daha

nadirdir. Çocuklardaki prevalansı %2 olarak bildirilmiştir (20,21). Son yıllarda çocuk hasta sayısında bir artış gözlenmektedir (2,3,22). Neonatal dönemde de bildirilen vakalar vardır (22,23-26). Hastalık belirtilerinin başlangıcı ile tanıyı sağlayan bulguların ortaya çıkışı arasındaki süre uzun olabilir. Bu nedenle çocukluk çağına tanı konulan olgu sayısının az olduğu düşünülmektedir (26).

Değişik ülkelerden yayınlanan serilerde hastalığın cinsiyete göre dağılımında farklılıklar görülmektedir. Türkiye, İran ve Kuveyt'ten yayınlanan serilerde erkek hastalar sayıca fazla iken; Almanya, Kore ve Amerika'da kadın üstünlüğü göze çarpmaktadır (2-5,13,14,16).

Her iki cinsi eşit olarak etkilemesine rağmen bazı çalışmalarda erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü ve ayrıca erkek ve genç yaşta hastalarda daha şiddetli bir seyirin olduğu savunulmuştur. Behçet hastalığı özellikle 15-25 yaş arası genç erkeklerde kadınlara ve yaşlı hastalara göre daha ağır seyredebilmektedir (20,23,27-33).

Ailevi geçiş şekli kesin olarak ortaya konmasa da birçok ailevi olgu vardır veya en azından ailede tekrarlayan oral aft hikayesi saptanabilir (13). Orta Doğu ülkeleri dışında aile sıklığı % 2-5 iken Orta Doğu ülkelerinde bu oran %10-15'tir (16).

Etyopatogenez

Etyolojisi tam olarak bilinmeyen BH'nın etyopatogenezinde genetik yatkınlık, mikrobiyal etkenler, çevresel faktörler ve immün regülasyonda bozukluk üzerinde durulmaktadır. Ancak üzerinde en çok durulan hipotez hastalığın viral, bakteriyel ya da diğer bir antijen ile tetiklenen ve genetik olarak predispozisyon gösteren kişilerde ortaya çıkan bir multisistemik hastalık olduğudur (2-5,34,35,42).

Behçet hastalığında viral etyoloji ilk olarak Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüş, ancak daha sonraki çalışmalarda belli bir virüs izole edilememiştir. 1980 yılında Behçet hastalarında Herpes simplex virüs (HSV) proliferasyonuna karşı bir interferans olduğu gözlenmiştir. Daha sonraki yıllardaki çalışmalarda PCR ile HSV-1 DNA fragmenti tespit edilmiştir. Bugün

için BH'da HSV'nin rolü, virüsün direkt etkisinden daha çok T-hücre immün regülasyonuna olan etkisiyle açıklanmaktadır. Vaskülitik hastalıklarda hepatit A, B, ve C virüslerinin etyolojide rolleri olduğu bilinmesine rağmen Behçet hastalığında gösterilememiştir (36).

Behçet hastalığının etyolojisinde streptokokların rolü üzerinde de araştırmalar yapılmaktadır. Hasta lenfositlerinin streptokokal antijenlerle inokülasyonu sonucu interferon gamma, interlekin (IL)-1, IL-6, IL-8 gibi PMNL(polimorfonükleer lökosit) aktive edici faktörlerin salgılandığı gösterilmiştir. *Streptokokus sanguis* ve *S.salivarius* da etyolojide suçlanmıştır (2-4,33,35,42). Farklı tip streptokokların hepsinde bulunan ortak bir antijenik determinantın hastalıktan sorumlu olabileceği sürülmüştür; ancak yakın zamana kadar bu ortak determinant kanıtlanamamıştır. Son yıllarda bir grup hastada streptokokal antijenlerin intradermal enjeksiyonu ile hastalığın aktive olması ve bir deri reaksiyonunun gözleendiği ortaya konulmuştur (37).

Behçet hastalığının patogeneğinde suçlanan HSV ve çeşitli streptokoklar gibi farklı mikroorganizmalar arasındaki ortak antijenik paydayı ısı şoku proteinlerinin oluşturabileceği ve insan ile ısı şoku proteinlerinin çapraz reaksiyonunun patogeneğden sorumlu olabileceği iddia edilmektedir (38).

Behçet hastalığında temel patolojinin sistemik bir vaskülit olduğu düşünölmektedir. Endotel hücrelerinin IL-1, TNF ve liposakkaritler ile uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil adezyonu, Behçetli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Aynı şekilde IL-8 ve diğer sitokinlerin de nötrofil aktivasyonundan sorumlu olduğu dikkat çekmiştir. Dermal endotelyal ve infiltre hücrelerdeki nitrik oksit (NO) sentetaz ekspresyonu çok büyük miktarlarda NO üretimine neden olmaktadır. Behçet hastalığında da NO düzeylerinin yüksek olduğunu saptayan çalışmalar vardır . Endoteli etkileyen faktörlerin en önemlileri perivasküler yerleşimli mononükleer hücrelerden salınan sitokinler ve nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleridir. Behçet hastalığında nötrofillerin endotel hücre yüzeyine daha fazla tutunduğu bildirilmektedir. E-selektin endotel hasarının bir göstergesidir. BH'da E-selektinin yüksek olduğu gösterilmiştir (39).

Behçet hastalığında çeşitli immünolojik bozukluklar bildirilmiştir. Bunlar serumda dolaşan immünkomplekslerin varlığı, akut faz proteinleri ve C9'un serum düzeylerinin yüksekliği, oral mukozaya karşı otoantikörlerin varlığı, kemotaksisin azalması, periferik lenfositlerin alt gruplarında dengesizliğin olması, periferik 'naturel killer' hücre aktivasyonunun eksikliği ve B-hücre stimülasyonunun fazlalığıdır. BH'da beta-2 mikroglobulin seviyeleri de artmıştır. Ayrıca BH'da anti-sitoplazmik antikörler (ANCA) da araştırılmış, ancak ANCA'ların BH etyopatogenezinde rol oynamadığı bildirilmiştir. Aynı şekilde antikardiyolipin antikörleri üzerinde durulmuş, ancak bunlarda da bir ilişki belirlenememiştir (40).

Aktif BH'da monositlerden spontan TNF- α , IL1, IL-6 ve IL-8 sekresyonunun sağlıklı kontrollerden ve Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalardan anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür. Hastaların % 64'ünde plazma IL-10 düzeyleri artmış bulunmuş. BH'da incelenen sitokinler, patogeneizde ağırlıklı olarak Th1 lenfositlerin rol oynadığını göstermektedir. Aktif dönemdeki BH'larında spontan olarak salgılanan B hücrelerinin sayısı artmaktadır (2-5,37,41,42).

Nötrofil hiperaktivitesinin hastalık patogenezinde çok önemli bir rolü olduğu yıllardır söylenmektedir. Behçet hastalarında nötrofil kemotaksisi artmıştır. Aktif BH'da nötrofillerin spontan olarak artmış oranda süperoksit ürettiği görülmüştür (40).

Otoimmün bir hastalık olduğunu düşünenler vardır. Ancak bu sınıf hastalıklarda görülen ek bulguların olmayışı, spesifik otoantikörlerin yokluğu, kendisinde ve ailesinde otoimmün hastalıkların sıklığında artış olmaması ve otoimmün hastalıklarda görülen HLA allellerinin görülmeşi gibi nedenlerden dolayı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmemektedir (40,42).

Oto-inflamatuar hastalıklar arasında yer alması gerektiğini söyleyenler mevcuttur. Ancak bu grup hastalıklarda görülen mutasyonlara rastlanmaması, BH'nın diğer oto-inflamatuar hastalıklardan daha sık görülmesi ve zamanla şiddetinin azalması bu teorinin aleyhinde bulgulardır (42).

Th-1 tipi T hücre cevabı doku hasarında önemli rol oynar. Ancak T hücre yanıtının spesifik uyarılar sonucu mu, yoksa nonspesifik nedenlerden dolayı mı oluştuğu bilinmemektedir. Çeşitli infeksiyöz ajanlara artmış duyarlılık, insan HSP60 ekspresyonunun artması spesifik immün yanıtı düşündürür. Bunun yanında doğal immün yanıt hücreleri tarafından yoğun miktarda pro-inflamatuar sitokin üretimi nonspesifik immün yanıt lehinedir. Son zamanlarda ön plana çıkan görüş patogeneizde hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtın rol oynadığı yönündedir (2-5,40,42) .

Yapılan aile çalışmaları BH'nın genetik bir riskinin olduğunu göstermiştir. Genetik geçiş birden fazla faktöre bağlıdır ve genellikle Mendelian geçiş modellerine uymaz. Çocuk Behçet Hastalarında yapılan bir çalışmada otozomal resesif bir geçiş olabileceği söylenmiştir (45).

Genetik geçişle ilgili çeşitli gen çalışmaları yapılmıştır. Hastalıkla en sık bağlantı HLA-B51 geniyle gösterilmiştir. Genetik geçiş için öne sürülen HLAB51' in patogeneздеki rolü net değildir . Bazı ailelerde ve bazı bölgelerde özellikle HLA-B51 olmak üzere HLA-B5 ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (2,43). HLA B51 ile ilişkili peptidlerle ortak epitopu bulunan bir antijenin çapraz reaksiyon verebileceği ve BH'daki immünolojik mekanizmayı tetikleyebileceği hipotezi üzerinde durulmuş, retinal S antijeni ile HLA B51 arasındaki ilişki buna örnek olarak verilmiştir (2-3,40,42). Genetik geçişin Behçet hastalığına katkısının %20 den az olduğu tahmin edilmektedir (44). Bu durumda çevresel nedenlerin yanında başka genetik belirteçlerin bulunması da beklenir. Altıncı kromozomdaki 6p22-23 bölgesi potansiyel bir adaydır (30). Öncü bir tüm gen taraması MHC sistemi dışında genlerin de risk oluşturabileceğini düşündürmüştür (42).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada ailevi birikimin ölçüsü kardeşlerde rekürrens riski yüksek bulunmuş ve bu sonuç genetik faktörlerin hastalık ekspresyonunda çok önemli bir rol oynadığının kanıtı olarak sunulmuştur (44).

Özel bir coğrafik dağılım göstermesi, ailevi olguların varlığı, Uzak Doğu ve doğu Akdeniz ülkelerinde insidansının yükseldiği ve HLA-B5

birlikteliğinin BH'nın etyolojisinde çevre ve genetik faktörlerin önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir (2-5,40,42).

Sonuç olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle, bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği, hücrel ve humoral immünitede meydana gelen bozukluklar ve bunun sonucunda efektör mekanizmalarla gelişen immünolojik inflamasyon BH'nın patogenezinden sorumlu gözükmektedir.

Behçet hastalığı tanımlandığı günden bu yana 70 yıldan fazla zaman geçmesine ve immünolojik çalışmalar 40 yıldan fazladır yoğun olarak sürdürülmesine rağmen hala hastalığın immünopatogenezi ile ilgili kesin bilgilerin elde edildiğini söylemek güçtür. Bugün için BH etyopatogenezini arayan hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir.

Klinik

BH'nın tekrarlayan oral aft, genital ülserler ve iridosiklit üçlü semptom kompleksi ile tanımlanmasından sonra geçen sürede farklı organların tutulduğu bir klinik spektruma sahip olduğu gözlenmiştir. Hastalığın klinik bulguları mukokutanöz, kas-iskelet, oftalmolojik, vasküler, santral sinir sistemi ve diğer organ tutulumlarını içermektedir (2-7).

Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülser olarak bildirilmiştir (%47-86). Yine genital ülser (%0-18) ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodozum benzeri lezyonlar (%0-19) başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir. Deri paterji reaksiyonu hastalığa özgü bir bulgudur. Ancak coğrafik olarak belirgin farklılıklar göstermekte ve pozitifliği toplumdan topluma değişmektedir (2-6,13,14).

Oral aft

Hemen her hastada bulunmakla birlikte, bu belirtiyi hiç göstermeksizin, hastalığın diğer bulgularını gösteren olgular bildirilmiştir (50). Bununla birlikte diğer bulgular ortaya çıkmadan yıllarca oral aft yakınması bulunan hastalar sık olarak görülebilmektedir (2-4).

Oral ülser, tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir. Hastalığın başlangıcında veya herhangi bir döneminde en sık saptanan bulgudur ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden elde ettiği verilere göre hastaların %97- 99'unda bulunmaktadır. Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine yerleşirler. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Ağrı en önemli semptomdur ve zaman zaman beslenme güçlüğüne yol açabilir. Oral ülserler, yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içinde hızla ülsere olurlar. Böylece oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülserler gelişir. Genelde 1-4 hafta devam eder. Lokal travmalar yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu) (2-6).

Toplumda tekrarlayan oral aft prevalansı %5-60 arasındadır. Sayıca bir veya birden fazla, haftalar veya aylar içinde tekrarlayan ağrılı oral aftlar Behçet hastalığının habercisi olabilir (23).

Oral mukoza ülserleri 3 grupta incelenir:

Minör ülserler: (%75-85) Hastalığın seyrinde en sık görülen tiptir. Tek ya da çok sayıda çapları 1 cm'den küçük (sıklıkla 3-6 mm) olan ve genellikle 1-2 hafta içinde sikatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne, daha seyrek olarak diş eti, sert damak ve dil dorsal yüzüne yerleşim gösterirler. Sayıları oldukça değişkendir.

Majör ülserler: (%10-15) İlk defa 1911 yılında Sutton tarafından 'periadenitis mukoza nekrotika rekürans' olarak adlandırılmıştır. Görünüm olarak minör ülserlere benzemekle birlikte çapları 1 cm'den büyük olup, 10-40 gün veya daha uzun sürede sikatris bırakarak iyileşir. Oral mukozada herhangi bir lokalizasyonda görülebilirler. Bölgesel ağrılı adenopati eşlik edebilir. Genellikle az sayıda olan majör ülserler, minör ülserlere göre daha derin yerleşimlidir (2-6).

Herpetiform ülserler: (%5-10) Sayıları 100'e ulaşabilen, 1-2 mm çaplı,

yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Daha nadir görülen herpetiform ülserler, genellikle sikatris bırakmadan iyileşir (2-7).

Genital ülser

Behçet hastalarında genital ülser görülme sıklığı %74-97 arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık olarak görülmektedir. Genital ülserler kadınlarda vulvada ve labium majuslarda görülür. Ağrılı olabilir ancak nadiren kadın hastalarda asemptomatik de olabilir. Serviks ve vajinaya da lokalize olabilecekleri gözönünde bulundurulmalıdır. Erkeklerde genellikle skrotum ve peniste görülür. Üretrada da gözlenebilir. Aynı zamanda her iki cinsten perineye, anüs çevresine, gluteal bölgeye ve genitokrural kıvrımlara yerleşebilirler (2-5,46).

Oral afta benzer görünümde dirler fakat onlar kadar sık görülmezler . Genellikle papülopüstül şeklinde başlar ve hızla ülser olurlar. Oral ülserlere göre daha derindirler ve daha az sıklıkla tekrarlama özelliği gösterirler. Kadınlarda vulvada derin destrüksiyona yol açabilirler. Hastalarda sistemik ateşle beraber bölgesel lenf bezlerinde büyüme görülebilir (47). Lezyonların iyileşmesi 10 gün ile 4 hafta arasında değişmekte olup %70 olguda sikatris kalmaktadır. Oral ve özellikle genital ülserlerin ilk ortaya çıkışında, ayırıcı tanıda herpes virüs düşünülmesi ve gerekli görülürse PCR ya da kültür ile virus araştırılmalıdır (2-4,23).

Göz bulguları

Behçet hastalığında göz tutulumu, sıklığının ve morbiditesinin yüksek olması nedeni ile ayrı bir öneme sahiptir. Göz tutulum sıklığı Türkiye'deki serilerde %37-47 (48,49,51) olmasına karşın İran ve Japonya'da % 70'e yakındır (14). Erkeklerde, genç erişkinlerde ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve daha hafiftir (20). Göz tutulumu erkeklerde kadınlardan 2 kat daha fazla bildirilmiştir (50,51).

Göz lezyonları genellikle BH'nın ilk bulgularından ortalama 2-3 yıl sonra ortaya çıkar, fakat bu süre 14 yıla kadar uzayabilmektedir (51).

Hastalığın gözdeki doğal seyri, alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler çoğu kez, bazen ön, bazen de arka üveit ağırlıklı panüveit ve/veya retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkar. Göz tutulumu bulunan hastaların ancak % 10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur (2-6,51).

Spesifik deri belirtileri

Behçet hastalığında deri bulguları hastalığın başlangıcında ve/veya seyri sırasında sık görülen lezyonlardır. Uluslararası Çalışma Grubu'na göre tanı kriteri olarak kullanılan deri bulguları; eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid almayan hastalarda akneiform lezyonlar ve paterji reaksiyonudur. Ayrıca hastalığın seyri sırasında deride Sweet hastalığı benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenozum, afta benzer ekstragenital ülserasyonlar, gezici yüzeyel tromboflebitler de görülebilir (2-7).

Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Nodüler deri lezyonlarının sıklığı Türk hastalarda birçok çalışmada farklı değerlerde bulunmuşsa da ortalama % 50 oranında gözlenir. Kadınlarda daha sık bulunmuştur. Eritema nodozum benzeri lezyonlar özellikle alt ekstremitelere lokalize olurlar. Subkutan yerleşimli olan bu lezyonlar ağrılıdır ve sayıları birkaç taneden onlarcaya kadar değişebilir. Eritemli lezyonlar lokal ısı artışı gösterir ve ortalama 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeksizin geriler. Özellikle koyu tenlilerde daha belirgin olmak üzere lezyonların yerlerinde pigmentasyon bırakarak, bazen skuamlanarak kaybolduğu gözlenir. Lezyonlar daha az sıklıkla kalça, yüz ve boyun lokalizasyonu gösterebilir. Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt etmek zordur. Nodositelerin birleşip plak yapabilmesi, daha az kızarıklık, ağrı ve şişlik yapması ve nadir de olsa ülserleşebilmesi şeklinde klinik farklılıklar görülebilir (2-6,20,52). Histolojik olarak da klasik eritema nodozumda vaskülit görülmez ve septal yerleşimlidir. Ancak Behçet hastalığının nodüler lezyonlarında sıklıkla vaskülit eşlik eder. Behçet hastalarında görülen pannikülitlerin % 23-40'ı septal, %20-30'u lobüler

pannikülit özelliğindedir. Granülomatöz reaksiyon ile seyreden pannikülitlerin ve nonspesifik pannikülitlerin oranı %27 olarak bildirilmiştir (28,53).

Papülopüstüler lezyonlar: Hastalığın en sık rastlanan deri belirtilerindedir. Olguların % 65-96'sında gözlenmekte ve erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Papülopüstüler lezyonların ayırımı özellikle BH tanısı alacak hastalarda önem taşımaktadır. Uluslararası Çalışma Grubu papülopüstüler lezyonları ikiye ayırmıştır. Eritemli zeminde follikülit veya steril püstüllerle karakterize iki tipi mevcuttur. Birinci tip yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapular bölgelerde görülen, akne lezyonlarına benzeyen, 0.5-1 cm çapında püstül olmayan papüller şeklindedir. İkinci tip genellikle ekstremitelerde, gövdede yerleşen öncelikle papül daha sonra 24-48 saat içinde püstüle dönen lezyonlardır (7,54). Folliküler lezyonların bu tanım içine alınması nedeniyle birçok olguda akne vulgaris ile karışabilmektedir. Papülopüstüler lezyonların BH'na özgü bir bulgu olmadığı ve ortalama lezyon sayısı ve anatomik lokalizasyonun (gövde, ekstremiteler) tanıda daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Behçet hastalığı tanısı için sadece parafolliküler yerleşimli papülopüstüler lezyonların dikkate alınması ve özellikle bu lezyonların varlığında BH tanısı alacak hastalarda histopatolojik inceleme yapılması önemlidir. Papülopüstüler lezyonlarda lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon gösterilmesi ile bu lezyonların BH'da tanı kriteri olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (2-7,52).

Paterji testi

Hastaların nonspesifik uyarana karşı oluşturdukları inflamatuvar deri yanıtıdır. İlk kez Blobner (55) tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. Literatürde yer alması ise 1942 yılında Hulusi Behçet'in Jensen'in gözlemlerini olduğu gibi aktarması ile olmuştur (56).

Hastaların önkol fleksör yüz derilerine 20-Gauge enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Reaksiyonun oluşabilmesi için, iğnenin dermise kadar inecek derinlikte ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir (2-7). 24 saatte belirginleşip 48

saatte maksimum olan reaksiyonda önce eritemli bir halka ile çevrili, 1-2 mm'lik bir papül belirir. Öyle kalabildiği gibi çoğu kez 1-5 mm'lik bir steril püstül haline döner. Endurasyon olmaksızın eritem oluşumu pozitif olarak kabul edilmez. Bu reaksiyon sıklıkla hastalığın alevlenme dönemlerinde gözlenir. Künt iğnelerle paterji testi uygulandığında pozitiflik oranının arttığı bildirilmiştir. İşlem öncesi cerrahi temizlik yapılması ise paterji reaksiyonunu azaltmaktadır (57-60).

Paterji fenomeni sadece deriye sınırlı değildir. Göz cerrahisini izleyerek üveit atağının gelişmesi, artrosentez sonrası sinovit görülmesi, arter içine yapılan cerrahi işlemler veya travma sonrası anevrizma oluşumu paterji fenomeninin değişik sunumları olarak kabul edilebilmektedir (2-3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda oral paterji testi, cilt paterji testine alternatif olarak sunulmaktadır. Oral mukozaya uygulanan prick test sonrası oluşan püstül veya aftın BH'nın oral aftını temsil etmesi ve bu testin değerlendirilmesinde ölçüye gerek duyulmamasından dolayı daha avantajlı olduğu iddia edilmektedir (61,62).

Paterji pozitifliği Behçet hastalığının majör tanı kriterleri arasında olmakla birlikte patognomonik değildir. Çünkü rekürren idyopatik aftöz ülserasyon, iridosiklit, idyopatik eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, herpes genitalis, romatoid artrit, spondiloartropati ve kronik myeloid lösemi gibi hastalıklarda da paterji fenomenine rastlanmaktadır (59,60).

Pozitif paterji testinde oluşan papülopüstüler lezyon spontan oluşan papülopüstüler lezyonlara benzer. Papülopüstüler lezyonları olan hastalarda paterji pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (63).

Diğer deri belirtileri

Kütanöz tromboflebitik lezyonlar venöz tutulumun en sık görülen şeklidir. Önce tromboze olan ven zamanla skleroze olma eğilimindedir. Biyopside dermis veya subkutan dokuda merkezi yerleşimli tromboze venin görülmesi ile yüzeysel tromboflebit tanısı kesin olarak konulabilir. Klinik olarak eritema nodozum ile karışabilen yüzeysel tromboflebit erkeklerde daha sık

görülen bir bulgudur. Eritemli, hassas, lineer yerleşimli subkutan lezyonlar şeklinde görülür (2-7).

Deri tutulumunun bir diğer klinik görünümü ekstragenital ülser olup hastaların % 3'ünde gözleendiği ve çocuk hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Lezyon klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzer. Kenarları zımba ile delinmiş gibi keskin ve ödemlidir. Çevresi eritemli, tabanı sarı renkte ve derin ülerdir. Tekrarlayıcı niteliktedir ve skarla iyileşebilir. Bacaklar, inguinal bölge, koltuk altları, meme ve boyun gibi alanlara lokalize olabilir (64).

Sweet sendromu benzeri, pyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpuralar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve abseler görülebilen diğer deri belirtileri arasındadır. Ayrıca pernio benzeri deri belirtileri, poliarteritis nodosa benzeri lezyonlar ve akral yerleşimli papülonodüler belirtiler de bildirilmiştir. Hastalık için spesifik olan deri belirtilerinin lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde histolojik bulgulara sahip olmaları gerektiği öne sürülmüştür (2-7).

Deri ve mukoza belirtileri BH'nın tanısını sağlayan, hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan semptomlar oldukları için hastaların çoğunda ciddi organ tutulumundan önce ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle deri ve mukoza belirtilerinin iyi değerlendirilmesi, hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (2-3).

Diğer Sistem Tutulumları

Kas iskelet sistemi: Hastalığın ilk tarifini 1937 yılında yapan Hulusi Behçet, 1940 yılında hastalarında eklem tutulmasının oldukça sık görüldüğünü bildirmiştir. Literatürdeki serilerde eklem tutulma oranı, olguların Oftalmoloji, Dermatoloji, Genel Dahiliye ve Romatoloji bilim dallarında incelenmiş olmalarına göre %25-70 arasında değişmektedir. Tüm serilerin ortalamaları alındığında romatolojik tutulmanın olguların yarısında mevcut olduğu görülür (2-7).

Uluslararası Behçet Çalışma Grubunun tanımladığı tanı kriterlerinin içinde yer almamakla birlikte eklem tutulumu oral ve genital ülserlerden sonra en sık izlenen bulgulardan biridir (7,52,59).

Behçet hastalarında eklem tutulması 4 şekilde olabilir; artralji, periferik artrit, sakroileit ve ankilozan spondilit . En çok tutulan büyük eklemler diz ve ayak bileği eklemleridir. Bunları sırası ile el bileği ve dirsek izler. Bazı çalışmalarda oligoartiküler, bazı çalışmalarda da monoartiküler tutulum daha sık bulunmuştur (2-7,65). Eklem tutulması asimetrik olmakla birlikte simetrik tutulum da görülebilir. Behçet hastalığı seronegatif spondilartritlerden biri olmakla birlikte normal populasyonla karşılaştırıldığında Behçet hastalarındaki sakroileit prevalansında bir fark bulunmamıştır (18,23,27).

Behçet hastalarında miyozit de olabilir ve genellikle lokaldir. Jeneralize olgularda kas enzimleri yükselebilir. Kas iskelet sistemi bulgularından biri de steroid kullanımına bağlı olmaksızın gelişen aseptik kemik nekrozudur. Bu muhtemelen vaskülit ile ilişkilidir (2-4,65).

Santral Sinir Sistemi: Behçet hastalığında nörolojik tutulum ilk olarak 1941 yılında tanımlanmış ve ilk otopsi vakası 1944'te bildirilmiştir (66).

Behçet hastalarında, nörolojik tutulum prevalansı düşük olmasına rağmen morbidite ve mortalitesi yüksektir. Yurdumuzda sinir sistemi tutulumu sıklığı için %5,3-7,6 gibi oranlar verilmektedir (49,67).

Sinir sistemi tutulumu BH'da en ciddi tablolardan biridir. "Nöro-Behçet hastalığı" terimi sadece santral sinir sistemi tutulumlarında kullanılmaktadır. Periferik sinir sistemi semptomları ile BH arasında bir ilişki gösterilememiştir. Nöro-Behçet hastalığı, parankimal ve non-parankimal tutulum olarak ikiye ayrılır. Parankimal tutulum, olguların %82'sini oluşturur ve kötü prognoz göstergesidir. En sık beyin sapı olmak üzere, bazal ganglionlar, diensefalik yapılar, internal kapsül gibi parankim dokuları etkilenir. Nan-parankimal tutulum ise olguların % 18'ini oluşturur ve prognozu daha iyidir. Büyük arter tıkanmaları, anevrizma, hemoraji gibi vasküler tutulumlar ile karakterize olduğundan vasküler BH olarak tanımlanabilir (2-5,66,67).

Behçet hastalığında nörolojik belirtiler, baş ağrısı, meningoensefalit, nöbet, serebral venöz tromboz, kranial sinir felçleri, serebellar ataksi, hemipleji ve benign intrakranyal hipertansiyon gibi etkilenen bölgeye göre değişir. Bu belirtiler BH'nın başlangıcından itibaren 1-10 yıl arasında gözlenebilir. BH'nda intrakranyal hemoraji ve serebral anevrizma tanımlanmıştır ve bunlar da mortalite nedeni olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, serebral venöz trombozun teşhisinde ve serebral vaskülitin ilerlemesini gözlemek için kullanışlı, noninvaziv bir metoddur (66,67).

Kardiyovasküler sistem: Behçet hastalığı arter ve venleri etkileyen bir sistemik vaskülitir. Damar tutulumu sık gözlenen ve hastalığın prognozunu belirleyen önemli bir belirtidir. Patolojik olarak venöz veya arteriyel tıkanma, ven genişlemesi ve arteriyel anevrizma olmak üzere 4 tip lezyon tanımlanmıştır. Behçet hastalığı her boy damarı tutabilmekle beraber patolojisinden sorumlu olan küçük damar vaskülitidir (2-7,69).

Patogeneizde; endotel harabiyeti ön plandadır. Aktif dönemde özellikle media ve adventisyada nötrofil ve lenfositten zengin yoğun bir iltihabi hücre infiltrasyonu, daha ileri dönemlerde ise elastik liflerde azalma, intima ve adventisyada fibröz kalınlaşma ve vasa vazorumların tıkanması görülür (2-5,43,69).

Behçet hastalığında ven tutulumu arter tutulumundan daha sıktır ve hemen hemen tüm venler tutulabilir. Hastaların %20-40'ında özellikle bacaklarda yüzeysel tromboflebit ve/veya derin ven trombozuna rastlanır.

Tromboflebit sıklıkla tekrarlayıcı ve gezici karakterdedir. En sık görülen ven lezyonu yüzeysel tromboflebittir. Yüzeysel tromboflebit görülen hastalarda büyük venlerde tıkanma daha sık saptanmaktadır. Tıkanma en sık bacak venlerinde ve daha sonra vena cava inferior ve superiorda görülmekle birlikte dural sinüsler, vena axillaris, vena brachialis, vena porta ve diğer venler de tıkanabilir. Yüzeysel venler deri altında sert nodüller veya kordonlar şeklinde palpe edilebilir. Her büyüklükteki venin tutulabildiği Behçet hastalığında venüllerde endotelde şişme, ven duvarı ve ven çevresinde ödem ve ven

duvarında mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmıştır. İltihabi reaksiyon arteriyollerden çok postkapiller venülleri etkilemektedir. Damar tutulumu olan hastalarda Von Willebrand faktöründe artış saptanması bu hastalarda endotel hasarı varlığını desteklemektedir (69).

Arter tutulumu ise koroner arterlerden aortaya kadar çap farkı gözetmeksizin oluşmaktadır. Arter tutulumu, venöz tutulumu göre daha seyrek olmakla birlikte, sonuçları daha ciddidir. En sık aorta, daha sonra sırası ile pulmoner arterler, femoral arterler, popliteal, subklavya ve karotis arterleri tutulur. Arter tutulumu, anevrizma oluşumu veya arter tıkanması şeklindedir. Anevrizma oluşumu sık görülür ve gerek rüptür tehlikesi gerekse de cerrahi girişim sonrası nüksün sık olması nedeni ile daha tehlikelidir (69).

Behçet hastalığındaki kardiyak bulgular miyokard infarktüsü, perikardit, endokardit, aort ve mitral yetmezliğine neden olan kapak anomalilerini içerir. Ventriküllerin endomiyokardiyal fibrozisi Behçet hastalığının vaskülitinin sonucudur ve intraventriküler tromboz ile komplike olabilir (2-3,69).

Gastrointestinal Sistem: Behçet hastalığında gastrointestinal (GİS) tutulum toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir ve Japonya'da (%20) Türkiye'den çok daha sıktır. Türkiye'de tutulum oranı % 0-5 oranında bildirilmiştir (68).

Behçet hastalarında GİS tutulumu dudaklardan anüse kadar tüm bölgelerde görülebilir. Gastrointestinal tutulum özofagus, terminal ileum ve çekumda saptanabilen ülserlerle karakterizedir. Hastalarda boğaz ağrısı, ağız kokusu, kulağa yansıyan ağrı, odinofaji, karın ağrısı, orofarenkste ağrı, mukuslu ve kanlı diyare, iştahsızlık, bulantı, kabızlık, tenezm, ağrılı defekasyon, anüste ağrı ve rektal kanamalar görülebilir (2-7,68).

Aftların perforasyonla sonuçlanması operasyon gerektirebilir, fakat diğer bölgelerde tekrarlayan ülserlerden dolayı sınırlı yararlı etkisi vardır. BH'ndaki kolitin tanısında birçok araştırmacı HLA-B27 spektrumunun bir parçası olduğuna inanılan inflamatuvar barsak hastalıklarının dışlanması gerektiğini ileri sürer (68).

Genitoüriner Sistem: Behçet hastalığında renal tutulum sıklığı ile ilgili literatürde %0-55 gibi değişik veriler bulunmaktadır (71). Amiloidoz, renal vasküler tutulum ve glomerulonefrit, renal Behçet hastalığının temel sebepleridir. Bu tutulum şekillerinde renal yetmezliği olan Behçet hastası sayısı çok azdır. Akpolat ve ark. (70) Türkiye'deki diyaliz hastalarından %0,07'sinin Behçet hastası olduğunu bildirmişler ve Behçet hastalarında renal yetmezliğin en önemli sebebinin amiloidoz olduğunu belirtmişlerdir. Yine Akpolat ve ark. (71) Behçet hastalığı ve amiloidoz, glomerulonefrit, renal vasküler hastalık ve interstisyel nefrit gibi spesifik renal hastalığı olan hasta grubunda, amiloidozun en önemli prognostik faktörlerden biri olduğunu, erkek cinsiyetin daha yüksek risk oluşturduğunu ve renal tutulumun tahmin edilenden daha fazla olabileceğini belirtmişlerdir. Behçet hastalarında normal renal fonksiyonlarla beraber proteinüri ve mikroskopik hematüri de bildirilmiştir (2-5,70,71).

Behçet hastalarında nadir görülen bir bulgu da epididimittir. Olguların %4-8'inde izlenebilir ve ağrı-ödem şeklindeki klinik bulgular 1-2 hafta kadar devam edebilir. Orşit, penil ven trombozu, idrar retansiyonu, geçici veya tekrar eden üretrit Behçet hastalığının alt genital traktı etkileyen diğer bulguları olabilir. Hematüri, mesane ülseri veya nekrozu şeklinde mesane tutulumları olabilmektedir. Hidrosel, varikosel, sistit, mesane rüptürü, prostat büyümesi, rektovezikal ve rektovajinal fistül gibi komplikasyonlar da Behçet hastalarında bildirilmiştir (2-5,72)

Pulmoner sistem: Pulmoner tutulum nadir olmakla birlikte, trakeobronşiyal ülserasyonlar, plörezi, embolizm, pulmoner arteriyel anevrizma, pnömonitle birlikte oluşan parankimal değişiklikler ve fibrozis Behçet hastalarında gözlenen pulmoner bulgulardır. Pulmoner tutulumun, büyük ve küçük damarları etkileyen immün kompleks vaskülitisi aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (2-5,42).

Amiloidoz: Kronik inflamatuvar birçok hastalığın komplikasyonu olarak gelişen sekonder amiloidoz BH'da da görülür. En çok böbrek amiloidozu

dikkati çekmekle birlikte dalak, barsak, meme, kalp, böbrek üstü bezleri, tiroid ve damar duvarlarında da amiloid depolandığı bildirilmiştir (2-5,42,70).

Juvenil Behçet hastalığı: BH tanı kriterlerini 16 yaşından önce tamamlayanlar Jüvenil Behçet Hastası (JBH) olarak kabul edilirler ve tüm olguların %2'sini oluştururlar (73).

Hastalık genellikle 12 yaşlarında kendini gösterir. Erişkinlerde olduğu gibi hastalığın en önemli başlangıç bulgusu oral aftöz lezyonlardır. Aile öyküsü erişkinlerden daha belirgindir. Göz tutulumu ve vasküler tutulum erkeklerde sık ve şiddetli olup kız çocuklarında genital bölge lezyonlarına daha fazla rastlanmaktadır . Jüvenil Behçet hastalarında yüzeysel tromboflebit ve eklem bulgusu erişkinlere göre daha az gösterilmiştir. Klinik olarak jüvenil dönemde prognoz daha iyidir (73,74).

Yenidoğan ve hamilelikte Behçet Hastalığı: Yenidoğan döneminde bildirilen birçok Behçet olgusu vardır. Bu bebeklerin annelerinde de Behçet hastalığı saptanmaktadır. Doğumda oral ve genital ülser, periungual yerleşimli püstül ve nekrotik deri ülserleri bulunur. Bütün bebeklerde hastalık kendini sınırlar ve 6 hafta içinde tamamen kaybolur (22,25,26).

Gebelik hastalık aktivitesini etkilemez. Düşük veya diğer gebelik komplikasyonlarının sıklığında artış yoktur (75).

Behçet hastası annelerde çocuğun yakın takibi ve monitörizasyonu önerilmesine rağmen, birçok çalışmada Behçet hastası anne çocuklarında normal kontrollere göre doğum komplikasyonları ve konjenital anomali açısından farklılık saptanmamıştır (24,75).

BH'nda seyrek olarak; pankreatit, ateş, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati olabilir (2-5).

Histopatoloji

Behçet hastalığının tüm organlardaki ortak histopatolojik bulgusu vaskülit ve trombozudur. En önemli histopatolojik değişiklik nötrofilik vasküler reaksiyon veya lökositoklastik vaskülitir (2-5,42). Eski lezyonlarda ise

lenfositik vaskülitte rastlanabilmektedir Vaskülit, nötrofillerin karyoreksisi, eritrosit ekstravazasyonu ve postkapiller venüllerin fibrinoid nekrozu ile lökositoklastik vaskülit şeklinde; veya nötrofilik infiltrat ile çevrili fibrinoid nekrozlu, nükleer kalıntılar ve eritrosit ekstravasasyonu olmayan düşük derecede nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde olabilir. Son yıllarda yapılan klinikopatolojik analizlerde baskın histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu doğrulanmıştır. Paterji lezyonlarının histopatolojik incelemesinde; lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görüldüğü gibi nötrofilik vasküler reaksiyon gözlenir. Bu histopatolojik bulgular BH'nın patogenezinde yer alan immun kompleks aracılı vaskülit teorisini vurgular (2-7, 23,42,76).

Laboratuvar bulguları

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hafif derecede kronik hastalık anemisi, sedimantasyon ve CRP yüksekliği tespit edilmekle birlikte, bu bulgular klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermez. Romatoid faktör ve antinükleer antikörler negatiftir (2-7,12,20).

Seyir ve prognoz

BH nöksler ve remisyonlarla seyreden sistemik bir hastalıktır. Ne nökslerin ne de remisyonların süresi önceden kestirilemez. Genellikle oral ve genital ülserasyon, artrit ve deri lezyonları ilk ortaya çıkan bulgulardır. Nörolojik ve oküler tutulum ise hastalığın başlangıcından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkma eğilimi gösterir. Hastalık gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyretme eğilimindedir (2-7,23).

Behçet hastalığı özellikle körlüğe yol açabileceği için göz tutulumlarında morbiditesi yüksektir (14). Ciddi ve sık tekrarlayan oral ve genital ülserasyonlar hastaların hayatını güçleştirici bir faktör olmaktadır.

Hastalığın mortalitesi genelde düşüktür ve sıklıkla akciğer veya santral sinir sistemi kanaması, barsak perforasyonu ve amiloidoz ile ilişkilidir (2-7,69,72).

Tanı

Spesifik laboratuvar testlerinin veya histolojik bulguların yokluğu BH'nın tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir. Mason ve Barnes Kriterleri 1969 (77), Japon Kriterleri 1987 (78), O'Duffy Kriterleri 1974 (79), Cheng ve Zhang Kriterleri 1980 (80) ve Dilşen Kriterleri 1986 (81'den naklen) gibi değişik zamanlarda değişik ülkelerde kullanılmış tanı kriterleri bulunmaktadır. Günümüzde 1990 yılında çalışmalarda ortak bir dil oluşturmak amacıyla Uluslar arası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanımladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır (7) (Tablo 1).

Tablo-1.Behçet hastalığında Uluslar arası Çalışma Grubu Kriterleri*

Oral ülserasyon	Bir yıllık periyod içerisinde hekim ya da hasta tarafından gözlenen en üç kere atak geçirmiş olma
Genital ülserasyon	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülser veya sikatris
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit, veya biomikroskopik muayenede vitreusta hücre:veya hekimin saptadığı retinal vaskülit
Deri lezyonları	Hekim ya da hastanın tanımladığı eritema nodozum, hekimin saptadığı psödofolikülit veya püstüler lezyonlar; veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastalarda akneiform noduller
Pozitif paterji testi	24-48 saatte hekimin gözlediği

* Bulgular diğer klinik hastalıklarla açıklanamadığında uygulanır.

Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülsere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin bulunması gereklidir.

Klinik bulgular; etnik ve coğrafik farklılıklar gösterebilmektedir. Ailevi ve sporadik Behçet hastaları arasında farklılık olup olmadığını incelemek amacıyla kliniğimizde son 20 yılda BH tanısı almış ve halen izlenmekte olan hastalarımızda ailevi ve sporadik BH'nın klinik ve demografik özelliklerini, görülme sıklığını belirlemek ve karşılaştırmak için bu çalışmayı planladık.

MATERYAL-METOD

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Multidisipliner Behçet polikliniğinde 1994-2014 yılları arasında Behçet hastalığı tanısıyla takip edilen 967 hasta dosyası geriye dönük olarak incelendi. Yeterli veriye ulaşılan 840 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümüne Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet tanısı konulmuştu. Hastaların verilerine Behçet merkezi dosya arşiv kayıtlarından ve hastalardan detaylı aile anamnezi ile ulaşıldı. Sadece birinci derece yakınlar (kardeş, anne, baba, çocuk) ailevi Behçet olarak kabul edildi.

840 Behçet hastasının 33'ünün 36 adet birinci derece yakında Behçet hastalığı vardı. Birinci derece yakınlarından 12'sinin klinik bulgularına ulaşıldı.

Hasta dosyaları ve arşiv kayıtlarından; yaş, cinsiyet, belirtilerin ilk ortaya çıkış yaşı, tanı anındaki yaş ve klinik bilgilerine ulaşıldı. Klinik özelliklerden oral aft, genital ülser, papülopüstüler lezyon, nodüler lezyon, paterji reaksiyonu, göz tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu, kas-iskelet sistemi tutulumu, kardiyovasküler sistem tutulumu, genitoüriner sistem tutulumu ve diğer organ ve sistem belirtileri yönünden incelendi. Hastaların ilk tanı anındaki bulguları incelendi, diğer sistem tutulumları; ilgili bölümlere konsülte edilen hastalarda Behçet hastalığının organ tutulumu kabul edilenler dahil edildi.

Kontrol grubu olarak ailevi olmayan Behçet hastaları içinden ailevi Behçet olguları ile benzer cinsiyet ve yaşta rastgele 45 hasta seçildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package For Social Scienses (SPSS) for Windows Version 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)

Sürekli değişkenler; ortalama, standart sapma, maksimum-minimum değerleriyle birlikte verildi. Kategorik değişkenler; çapraz tablolarla verilip iki grup arasındaki farklılıkları pearson ki-kare ve Fisher'in ki-kare testi kullanıldı.

İkili Grupların ortanca ve ortalamalarının karşılaştırılmasında student **t** testi kullanıldı. Çalışmada anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplam Olgular

Toplam 840 hastanın 464'ü erkek (%55.2), 376'sı kadındı (%44.7). hastaların yaşları 87-14 arasında değişmekteydi. Ailevi Behçet hastalığı öyküsü olmayan 795 olgunun 353'ü kadın, 442'si erkekti. E/K oranı 1.25 saptandı. Hastalarda belirtilerin başlangıç yaşı 6-64 (ort: 25,64± 9,246), tanı yaşı 10-67 (ort: 30,48±10,217) olarak saptandı.

Çalışmaya alınan 840 hastanın hepsi Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı konulduğu için oral aft %100 bulundu. Diğer tanı kriterlerinden ikinci sıklıkta (%76.78) genital ülser, üçüncü sıklıkta (%61.42) papülopüstüler lezyonlar, dördüncü sıklıkta (%57.26) paterji reaksiyonu, beşinci sıklıkta (%46.78) nodüler lezyon, daha az olarak (%37.85) göz tutulumu tespit edildi. Diğer organ tutulumları olarak; vasküler tutulum %14.64, kas-iskelet sistemi % 50.83, nörolojik tutulum %6.19, GİS % 0.83, renal tutulum %1.07 olarak bulduk (tablo-2).

Tablo 2: Behçet Hastalarının Klinik Özellikleri

	Hasta sayısı %	K %	E %
Oral ülser	840 (100)	376 (44.76)	464 (55.23)
Genital ülser	645 (76.78)	284 (44.03)	361 (55.96)
Göz lezyonu	318 (37.85)	130 (40.88)	188 (59.11)
Deri lezyonu			
Eritema nodozum	393 (46.78)	206 (52.41)	187 (47.58)
benzeri lezyon			
Papulopüstül	516 (61.42)	192 (37.20)	324 (62.79)
Pozitif paterji testi	481 (57.26)	196 (40.74)	285 (59.25)
Vasküler tutulum	123 (14.64)		
Tromboflebit	62	10 (16.12)	52 (83.87)
Diğer vasküler	61	24 (39.34)	37(60.65)
semptomlar			

Artralji -Artrit	427 (50.83)	208 (48.71)	219 (51.28)
Nörolojik tutulum	52 (6.19)	20 (38.46)	32 (61.53)
Gastrointestinal tutulum	7 (0.83)	3 (42.85)	4 (57.14)
Renal tutulum	9 (1.07)	1(11.11)	8 (88.88)

Ailevi Behçet Olguları

Çalışmada Ailevi Behçet prevalansı % 3.9 saptandı. Klinik verilerine ulaşılan Ailevi behçet hastalarının 23'ü kadın, 22'si erkekti. Yaşları 19 ila 68 arasında değişmekteydi. Hastalarda belirtilerin başlangıç yaşı 7-45 ort:22.17±9.069), tanı yaşı 9-52 (ort:24.8±10.194) olarak saptandı.

Hastalarda oral aft %100, genital ülser %82.2, üveit %26.6, eritema nodozum % 60, papülopüstül %77.7, pozitif paterji testi %48.8, tromboflebit %4.4, artralji-artrit %%57.7, GİS tutulum %2.2 olarak saptanırken hiç nörolojik ve renal tutulum saptanmadı. HLA B5(B51) olguların %86.6'sında pozitif bulundu (26/30)(Tablo-3).

Ailevi Olmayan Kontrol Grubu

Kontrol grubu ailevi Behçet olguları ile eşdeğer cinsiyet ve yaşta rastgele seçilen 45 hastadan oluşmakta(yaş:17-67)olup , belirtilerin başlangıç yaşı 8 - 56 (ort:24.62±10.188), tanı yaşı 13-62 (ort:28.07±10.443) olarak saptandı.

Hastalarda oral aft %100, genital ülser %80, üveit % 46.6, eritema nodozum % 53.3, papülopüstül % 66.6, pozitif paterji testi % %64.4, tromboflebit %2.2, artralji-artrit %75.5, nörolojik tutulum % 4.4, renal tutulum %2.2 iken hiç GİS tutulum yoktu. HLA B5 pozitifliği %64.4 saptandı.

İki grup arasında anlamlı p değeri üveit (p=0,049) ve HLA B5'te (p=0,033) saptandı. (Tablo 3).

Tablo 3 : Ailevi ve sporadik Behçet olgularının klinik özellikleri

	Ailevi Behçet olguları(n=45)	Sporadik Behçet olguları(n=45)	p değeri(<0.05)
Oral aft	45 (%100)	45 (%100)	-
Genital ülser	37(%82.2)	36(%80)	0,788
Üveit	12(%26.6)	21(%46.6)	0,049
Eritema nodozum	27(%60)	24(%53.3)	0,523
Papülopüstül	35(%77.7)	30(%66.6)	0,239
Pozitif paterji testi	22(%48.8)	29(%64.4)	0,136
Tromboflebit	2(%4.4)	1(%2.2)	0,557
Artralji-artrit	26(%57.7)	34(%75.5)	0,074
Nörolojik tutulum	0	2(%4.4)	0,153
GİS semptom	1(%2.2)	0	0,315
Renal semptom	0	1(%2.2)	0,315
HLA B5/B51	%86.6	%64.4	0,033
Belirtilerin başlangıç yaşı	7-45 (ort:22.17±9.069)	8 -56 (ort:24.62±10.188)	0,244
Tanı yaşı	9-52 (ort:24.8±10.194)	13-62 (ort:28.07±10.443)	0,147

TARTIŞMA VE SONUÇ

Behçet hastalığı tanımlandığı tarihten bu yana etyopatogenezi kesin olarak açıklanamamakla beraber yapılan pek çok çalışmayla kapsamı çok genişletilmiştir. Üzerinde en çok durulan konu; hastalığın genetik olarak yatkınlık gösteren kişilerde viral, bakteriyel veya başka faktörlerin tetiklediği immün regülasyonda bozukluk sonucu oluştuğu şeklindedir (2-5,42). Genetik yatkınlık için en önemli kanıtı 1973 yılında Ohno ve arkadaşları (82) Japon Behçet hastalarında doku grubu antijenlerinden HLA-B5 sıklığının arttığını saptayarak ortaya koymuşlardır. Daha sonra birçok etnik grupta aynı ilişkinin varlığı doğrulanmıştır. Behçet hastalığı tüm dünyada genellikle aynı HLA birlikteliğini gösterir. Bundan yola çıkılarak hastalığın Asya ülkelerine eski göçebe Türk kavimleri tarafından İpek Yolu boyunca HLA-B51'in aktarılmasıyla yayıldığı şeklinde ilginç bir hipotez de ileri sürülmüştür. Bugün HLA-B51 Behçet hastalığı için dünya çapında genetik bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (83). Bazı ailelerde ve bazı bölgelerde özellikle HLA-B51 olmak üzere HLA-B5 ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (2-5,43-44). HLA B51 ile ilişkili peptidlerle ortak epitopu bulunan bir antijenin çapraz reaksiyon verebileceği ve BH'daki immünolojik mekanizmayı tetikleyebileceği hipotezi üzerinde durulmuş, retinal S antijeni ile HLA B51 arasındaki ilişki buna örnek olarak verilmiştir(42,43). Genetik geçişin Behçet hastalığına katkısının %20 den az olduğu tahmin edilmektedir (44). Bu durumda çevresel nedenlerin yanında başka genetik belirteçlerin bulunması da beklenir.

Etyolojide genetik faktörlerin rolünü destekleyen diğer önemli bir etken hastalığın ailevi birikimidir. Ailesel öyküsünün özel coğrafik bölgelerde olması BH patogenezinde genetik faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir (45). Yapılan çalışmalarda ailesel birikimin jüvenil Behçet hastalarında yüksek oranda olduğu gösterilmiştir(84).

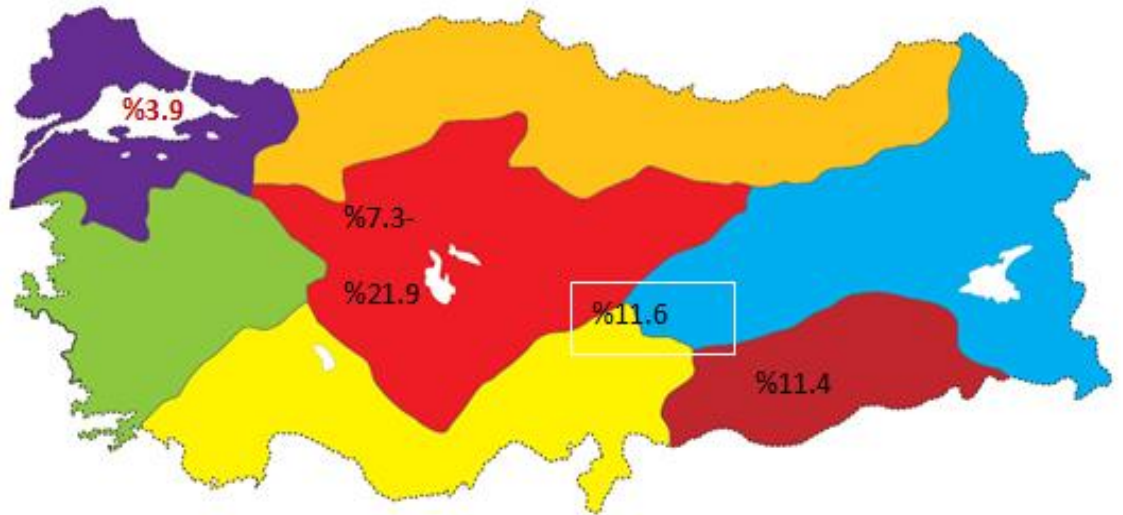
Behçet hastalığı Mendelian kalıtım modeline uyan bir genetik hastalık olmaması ve hastaların büyük bir çoğunluğunu aile öyküsü olmayan sporadik olgular oluşturmasına rağmen bazı raporlarda pediatrik Behçet hastalarında

Mendelian kalıtımın olabileceği öne sürölmektedir(42,44). Ailesel BH daha çok Türkiye ve Japonya'dan bildirilmiştir. Gül ve arkadaşlarının (45) yaptığı çalışmada kardeşlerde Behçet hastalığı gelişme oranı %4.2 olarak tespit edilmiştir ve Türkiye'deki ailesel birikimi 11.4-52.5 olarak tahmin etmektedir. Behçet hastalığı için bu değer Türkiye'deki diğer kompleks genetik hastalıklardan daha yüksektir. Birkaç gen örneğin MHC class-1, ısı çok proteinleri, TNF, faktör-5 leiden mutasyonu, ICAM, VEGF gibi bazı gen polimorfizmlerinin BH ile ilişkisinden şüphelenilmektedir .Bunların rolü tam olarak aydınlatılamamıştır, bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (85).

Literatürde 1956'da Sezer'in, 1960'da Berlin'in, 1968'de Fowler ve arkadaşlarının (86), 1969'da Mason ve Barnes'in (77) ilk olgu bildirimlerini diğerleri izlemiştir. Mason ve Barnes aynı zamanda aile bireyleri arasında Behçet hastalığının bulunmasını minör tanı kriteri olarak kendilerine ait tanı kriterleri içine de almışlardır (77). Gülbay ve arkadaşları (87) 2011'de aynı aileden 4 olgu (2 erkek kardeş ve 2 kuzen), Yılmaz ve Çimen (88) 2010'da aynı aileden 4 olgu (3 erkek, 1 kız kardeş) bildirmiştir. Ancak bunlar izole gruplar şeklinde olup hastalığa ait sabit kalıtım şekli bulunmamaktadır.

Hastalık ve bulgularının aile içindeki prevalansının saptanması için ilk tarama çalışması 1978'de Chamberlain tarafından düzenlenmiştir (89). Yirmi bir hastadan oluşan bu seride ailevi olgu bulunmamış, birinci derece akrabalarda oral aft ve genital ülser oluşumu izlenmiş. Aoki ve arkadaşları 1978'de 223 hasta arasından 5 ailede 10 ailevi olgu (prevalans %2.2), Dilşen ve arkadaşları 133 hasta içinden 2 ailede 4 olgu (prevalans %1.5) bildirmişler (90'den naklen). 1992 'de Akpolat ve arkadaşları (91)137 kişilik hasta grubunda 12 olguyla hastalığın ailevi prevalansını %8.7 olarak bildirmiştir. Azizlerli ve arkadaşları (92) 1993'de 1784 hastada yaptıkları çalışmada 20 aileye ait 47 hasta saptayarak hastalığın ailevi prevalansını %1.12 olarak bildirmiştir. 1997'de Bursa'da yapılan bir çalışmada ailevi prevalans %7.5 olarak saptanmış (93). Karıncaoğlu ve ark. (84) 2008'de yaptığı jüvenil ve yetişkin başlangıçlı Behçet hastalarını karşılaştırdığı çalışmada ailevi prevalansı jüvenil başlangıçlı olgularda %19, yetişkin başlangıçlı hastalarda %10.3 olarak bildirmişerdir.

Çalışmamızda 840 hastalık seride 33 aileye ait 36 birinci derece yakında Behçet hastalığı saptadık. Behçet hastalığının ailevi prevalansı çalışmamızda %3.92 olarak bulduk. 1997’de Gürler ve ark. (94) 2147 kişilik hasta serisinde Behçet hastalarının klinik bulgularının analizini yaptıkları çalışmada 157 ailede 1.derece yakınlarda ailevi Behçet hastalığı tespit edip ailevi prevalansı %7.31 olarak buldular. Alpsyoy ve ark. (95) 661 kişilik çok merkezli hasta serisinde Behçet hastalarının klinik özelliklerini inceledikleri çalışmada ailevi prevalansı %11.6 olarak bildirdiler. Balta ve ark. (96) klinik ve demografik özelliklerini inceledikleri 521 kişilik hasta serisinde ailevi prevalansı %21.9 olarak bildirdiler. Sula ve ark. (97) Güneydoğu Türkiye’de klinik ve demografik özelliklerini inceledikleri 132 kişilik hasta serisinde ailevi prevalansı %11.4 olarak bildirdiler (Tablo 4). Literatürde ailevi ve sporadik Behçet hastalarının klinik özellikleri karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık.



Şekil 1:bölgelere göre ailevi Behçet hastalığı prevalansı

Tablo-4: Çalışmaların karşılaştırmalı verileri

	Gürler ve ark (94)	Alpsoy ve ark (95)	Sula ve ark (96)	Balta ve ark (97)	Karıncaoğlu ve ark. (84)	Çalışmamız
Yıl	1976-1997	2007*	2005-2009	2014*	2008	1994-2014
Sayı	2147	661	132	521	83 ¹ /536 ²	840
E/K	0.68	1.11	0.73	0.81	0.8 ¹ /1.2 ²	1.23
Prevalans	%7.3	%11.6	%11.4	%21.9	%19 ¹ , %10.3 ²	%3.9

*Çalışmanın yayınlandığı tarih
¹Jüvenil Behçet hastaları
²Yetişkin Behçet hastaları

Çalışmamızda ailevi Behçet hastalığının prevalansı ülkemizde bildirilen diğer çalışmalardaki oranlardan daha düşüktür. Bu bulgu çalışmamızın spesifik olarak ailevi Behçet olgularını irdeleyen bir çalışma ile ilişkili olabileceği gibi genetik yatkınlığın ve coğrafik bölgelerin hastalık etyopatogenezi üzerine etkisini gösterebilir. İç Anadolu bölgesinden bildirilen oranlar yüksek iken Doğu, Güneydoğu ve Akdeniz bölgesinden bildiren oranlar daha düşük ve Marmara bölgesinden bizim bildirdiğimiz çalışmada ise en düşük saptandı.

Ailevi olgularda literatürle uyumlu olarak daha erken belirti ve tanı yaşı saptandı (98). Tüm sporadik olgularda erkek/kadın oranı 1.25 iken ailevi olgularda 0.95 olarak saptandı.

Türkiye’de Türsen ve ark. (52) 2003’te yayınladıkları Ankara bölgesinde yapılan 2313 hastalık bir seride erkek/kadın oranı 1,03 olarak bildirilmiştir. Azizlerli ve ark. (99) 2003 yılında yayınladıkları İstanbul bölgesindeki çalışmada ise kadın erkek oranı %48,5 kadın, %51,5 erkek şeklindedir. E/K oranını belirlemek için yapılan çalışmalarda, incelenen grubun büyüklüğü ile çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmektedir. Örneğin oküler tutulum ve vasküler tutulum erkeklerde siktir, bu nedenle göz veya damar cerrahisi kliniklerinden bildirilen sonuçlarda erkeklerdeki sıklık daha yüksek çıkmaktadır (100).

Ailevi Behçet olgularının diğer sporadik olgulara göre daha ciddi seyrettiğine ilişkin görüşler varsa da genel kanı fark olmadığı yönündedir (92). Biz de ailevi olguların klinik bulgularını kontrol grubuyla

karşılaştırdığımızda ailevi olguların daha şiddetli olduğu ile ilgili bir veri saptamadık (Tablo-2).

Ailevi olgularla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda anlamlı fark olarak ailevi olgularda HLA B51/B5 pozitifliğinin daha yüksek olması iken kontrol grubunda üveit sıklığının yüksek olması olarak saptandı (Tablo-2).

Soylu ve ark. (101) yaptığı çalışmada HLA B5/B51 pozitifliği ile göz tutulumu ve ataklarının sıklığı arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Maldini ve ark. (102) HLA-B51/B5 ile klinik bulgular arasındaki ilişkiyi inceledikleri derleme ve meta-analiz çalışmasında, HLA-B51/B5 pozitifliği olanlarda genital ülser, göz tutulumu ve deri bulgularının prevalansının %7-13 oranında daha fazla, GİS tutulum prevalansının %30 daha az oranda olduğunu saptamışlardır. Matsuki ve ark.(103) dirençli göz atakları olan Behçet hastalarında HLA sınıfı antijenler ile arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, HLA-B51 pozitifliği ile birlikte HLA DQw3 pozitifliğinin bulunduğu hastalarda tedaviye direnç ve kötü prognoz gözlenmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine HLA-B51/B5 pozitifliği yüksek olan ailevi Behçet olgularında göz tutulumunu, sporadik olgulara göre anlamlı olarak daha az saptadık (Tablo-3). Bunun bir nedeni olarak erken tanıyla tedavi altında üveit ataklarının engellenmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan ailevi Behçet olgularının klinik bulgularını irdeleyen çalışmaların azlığı, bu konuda doğru karar vermek için erken olduğunu ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu gündeme getirmiştir.

Sonuç olarak ailevi olguların yakın takibi, erken tedavi ile hastalığa bağlı oluşabilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından önem arz etmekte olup, bu bulgu geniş serili çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Behçet H, Uber rezidierende aphthöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Monatsschr Wochenschr* 105: 1152-1157, 1937.
2. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet sendromu. Tüzün Y, Güner M.A, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V.A (editorler). *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:913-927.
3. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. Maddison PJ, Isenberg DA, Woop, Glass DN (editors). *Oxford Textbook of Rheumatology*. . Baskı, Oxford: Oxford University Press, 1998:1394- 1402.
4. Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist AB, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8. Baskı, New York: Mc Graw-Hill, 2012: 2033-2042.
5. Dilşen N, Azizlerli G, Akman G. Behçet Hastalığı. *Aktüel Tıp Dergisi* 2:62 (1997).
6. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37(2):92-99.
7. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080.
8. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J* 1997; 38:327-332.
9. Tat AL. Hocam Hulusi Behçet. *Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı* 1985;5:393-395.
10. İncedayı CK. Behçet hastalığı. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1968;5:783-805.
11. Hamza M, Ayed K, Ben Ayed H. Maladie de Behçet. In "Maladie dSystemique" 668:686 (1986).
12. Ben Ezra D. The ocular viewpoint of Behçet's Disease. In *Behçet's Disease. Basic and Clinical Aspects*, New York, (1985), sayfa: 93.

13. Tuzun Y, Yurdakul S, Cem Mat M, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Tuzun B, Yazici H. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol.* 1996 Sep;35(9):618-20.
14. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T. Ve ark. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. Ed. Godeau P, ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub. 1993; 145-51.
15. İdil A, Gürler A, Boyvat A, Çalışkan D, Özdemir O, Işık A. Behçet's disease prevalence study over 10 year age in park health center. 8 th International Congress on Behçet' disease. Reggio Emilia, Italy (1998).
16. 37. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and Europe. *Yonsei Med J* 38:411 (1997).
17. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, Dayıoğlu N, Tüzün Y, Altaç M, Or H, Müftüoğlu A, Yurdakul S, Pazarlı H, İlkü B, Ertaç S, Orhan M. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde tanınmasında kullanılabilir bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Dergisi* 12:414 (1981).
18. Yurdakul C, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Özyazgan Y, Pazarlı H, Yazıcı H. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 15:822 (1988).
19. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, Gül A, Kulaç M, Tunç R, Tuğal Tutkun İ, Dişçi R, Urgancıoğlu M. Point - prevalence of Behçet's disease in İstanbul, Turkey: Preliminary report. 9 th International Conference on Behçet's Disease. *Yonsei Med. J* 41:29 (2000).
20. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. Gümüşiş G, Doğanavşargil G, (ed). *Klinik Romatoloji*, 1. Baskı. İstanbul: Deniz matbaası, 423-439, 1999.
21. Barlas S. Behçet's disease. An insight from a vascular surgeon's point of view. *Acta Chir Belg* 1999 Dec;99(6):274-81.
22. Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophth Strab* 1998; 35 (3): 159-61
23. Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1):1-18; quiz 19-20

24. Kari JA, Shah V, Dillion MJ. Behçet' disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; 40 (8): 993-8
25. Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, From L. Neonatal Behcet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40(5): 509-12
26. Lewis MA, Priestley BL. Transient neonatal Behcet's disease. *Arch Dis Child* 1986; 61 (8): 805-6
27. Dilsen N. History and development of Behçet's disease. *Rev Rhum (English Edition)* 1996; 63 (7-8): 512-9
28. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. Mode of presentation and multisystem involment in Behcet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol* 1998; 25 (8): 1566-9
29. Aytekin S, Harman M, Pınar ÖZ, Akdeniz S, Aktaş M, Derici M. Behçet hastalarında klinik belirtilerin sıklığı. 13. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu poster kitabı. Ankara 1997 ss 259-263
30. Sakane T. New perspective on Behçet's disease. *Int Immunol* 1997; 14(1):89-96.
31. Whallett AJ, Thurairajan G, Hamburger J, Palmer RG. Behçet's disease: a multidisciplinary approach to clinical care. *QJM* 2000; 93 (6): 385
32. Atmaca LS, idil A, Batioglu F. A descriptive study on Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scan* 1996; 74 (4): 403-6
33. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalance and severity of manifestations of Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 43:783 (1984).
34. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clin Immunol*, 2000; 96: 174-86.
35. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. *T Klin Dermatoloji*, 2000; 10: 37-43.
36. Ilter N, Şenol E, Gürer MA, Öztaş M. Behçet's disease and HCV infection. *Int J Dermatol*, 2000; 39: 396-7.

37. Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001; 15: 126-36.
38. Direskeneli H. Stres proteinleri ve Behçet hastalığı. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 72-5.
39. Karakuzu A, Kot S, Atasoy M, Umudum Z, Şahan F. Behçet hastalığında E-selektin ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri. *Türkderm*, 2001; 35: 187-190.
40. Arca E, Gür A.R, Behçet Hastalığı. *T.Klin.Tıp Bilimleri* 2003,23:261-268.
41. Gül A. Behçet hastalığı'nın immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 76-9.
42. Fresko İ. Behçet sendromunda patogenez. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editör. *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 915-7.
43. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):996-1002.
44. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Sep-Oct;19(5 Suppl 24):S6-12
45. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:622-625
46. Masuda K, İnaba G, Mizushima H, Yaoita H. Anation-wide survey of Behçet's disease in Jaya. *J Ophtalmol* 19:278 (1975).
47. Hamza M, Ben Ayed H, Sohier R, Betuel H. Frequence de l'antigene HLAB5 au cours de la maladie de Behçet. *Nouv. Presse. Med*. 1978;7:3263.
48. Azizlerli G, Özarmağan G, Övül C, Saylan T, Örgüç C: Behçet Olgularımız. Editörler: Saylan T, Övül C, Özarmağan G, II. Behçet Günü, İstanbul (1984).
49. Dilşen N, Konige M ve ark. Risk factors for vital organ involvement in Behçet's disease. *Behçet's Disease'de Ed. Godeau P, ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub*. 1993; 165-169.
50. Şengün A. Behçet Hastalığı. Akbatur HH, Şengün A (editörler). *Behçet Hastalığı Endolftalmiler ve Üveitler*. 2002; Atlas kitapçılık: 81-98.
51. Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:390-394

52. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-51
53. Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS 3rd. Erythema nodosum like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 16:259-65 (1989).
54. Gul A, Esin S, Dilsen N. ve ark. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. *Behçet's Disease'de*. Godeau P, Ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub. 1993; 343-7.
55. Blobner F. Zur rezidiverenden Hypopyoniritis. *Z Augenheilkunde*, 1937; 91:129-139.
56. Behçet H. Trisemptom kompleks veya sendrom veya Morbus Behçet nasıl tespit edilmiştir? *Deri hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 1942; 9: 2663-2488
57. Dilsen N, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gul A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:823-825.
58. Fresko I, Yazici H, Bayramiçli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1993 Aug;52(8):619-20.
59. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 1997 Dec;38(6):380-9.
60. Nazzaro P. Cutaneous manifestation of Behçet's disease. Clinical and histological findings. *Int Symp on Behçet's Disease Rome*, 1966; 15-41
61. Sharquie KE, Al-Araji A, Hatem A. Oral pathergy test in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2002;146:155-174.
62. Tüzün Y. Behçet hastalarında oral ve genital lezyonlar ile non spesifik aşırı duyarlılığın histopatolojisi. Doçentlik tezi. İstanbul. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi *Deri Hastalıkları ve Frengi Kürsüsü*, 1981.
63. Alpsoy E, Aktekin M, Er H et al. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int. J Dermatol* 1998; 37: 839-42.

64. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol.* 1992 Aug;72(4):286.
65. Benamour S. Rheumatic manifestations of Behçet's disease. *Ann Med Interne.* 1999;31:77-91
66. Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; 122 (Pt 11): 2171-82.
67. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neur-Behçet syndrome. *Handb Clin Neurolo.* 2014;121:1703-23
68. Espinosa G, Cervera R, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(8):614-6.
69. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul İ. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome a controlled study. *Ann Rheum Dis* 55:208 (1996). 76.
70. Akpolat T, Diri B, Oguz Y et al. Behcet's disease and renal failure. *Nephrol. Dial.Transplant.* 2003; 18: 888-91.
71. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I et al. Renal Behcet's disease: a cumulative analysis. *Semin. Arthritis Rheum* 2002; 31: 317-37.
72. Cetinel B, Obek C, Solok V et al. Urologic screening for men with Behçet's syndrome. *Urology* 1998; 52: 863-5.
73. Erdi H, Gürler A. Jüvenil Behçet Hastalıklarının Klinik Özellikleri. *Turk J Dermatol* 1994; 4:75-80.
74. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adultonset disease. *Rheumatology (Oxford).* 1999 May;38(5):457-62.
75. Marsal S, Falgá C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997 Feb;36(2):234-8.
76. Onder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Mar;15(2):126- 36.
77. Mason RM, Barnes CG. Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969;28: 95-103.

78. Behçet's Disease Research Committee of Japon (1972) quoted by Shimizu T. Clinicopathological studies on Behçet's disease in: Dilşen N, Konice M, Ovul C eds. Behçet's Disease Amsterdam Excerpta Medica international congress series no: 469: 1979; 9-43.
79. O'Duffy JD. Suggested criteria for diagnosis of Behçet's disease. J Rheumatol 1974; 32: 18.
80. Cheng Zhang. X-Q (Çince). Chinese J Int Med 1980;19: 15.
81. Geyik N. Behçet hastalığı tanı kriterler kümülerinin perfonmas karşılaştırılmaları, Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, 1996
82. Ohno S et al. HLA B5 and Behçet's Disease. Lancet,1973;15:1383-1384 .
83. Mizuki et al. Association of HLA B51 and lack of class 2 alleles with Behçet's disease. Tissue Antigens 1992;40:22-30.
84. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, Usta A, Kandi B, Durusoy C, Seyhan M, Utaş S, Sarıcaoglu H, Ozden MG, Uzun S, Tursen U, Cicek D, Donmez L, Alpsoy E. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol. 2008 Apr;58(4):579-84. Epub 2007 Nov 28.
85. Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R. New allele frequency database: <http://www.allelefreqencies.net>. Tissue Antigens 61: 403-407, 2003.
86. Goolamalı SK, Cornaish JS, Hassanyeh F, Stephens A. Familial Behçet's syndrome. Br J Dermatol 1976;95:637-642.
87. Gülbay B, Acıcan T, Erçen Diken Ö, Pinar Önen Z. Familial Behçet's disease of adult age: a report of 4 cases from a Behçet family. Intern Med. 2012;51(12):1609-11. Epub 2012 Jun 15.
88. Yılmaz S, Cimen KA. Familial Behçet's disease. Rheumatol Int. 2010 Jun;30(8):1107-9.
89. Chamberlain MA. A family study of Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1978 Oct;37(5):459-65

90. Yazıcı H. Behçet Hastalığı (Etyopatogenez) . Deri Hast Frengi Arş 1982;16(4):145-152.
91. Akpolat et al. Familial Behçet's disease. Eur J Med 1992;1(7):391-395
92. Azizlerli ve ark. Behçet hastalığında ailevi vakalar. 4. Ulusal Behçet hastalığı kongresi, 14-15 Aralık 1993, İstanbul.
93. E.Ü. Okumuş, Behçet Hastalığında Ailevi Tutulum. 1997, Tez Çalışması, Bursa.
94. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J. 1997;38(6):423-427.
95. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, Kandi B, Buyukkara S, Keseroglu O, Uzun S, Tursen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. Br J Dermatol. 2007 Nov;157(5):901-6.
96. Balta I, Akbay G, Kalkan G, Eksioglu M. Demographic and clinical features of 521 Turkish patients with Behçet's disease. Int J Dermatol. 2014 May;53(5):564-9.
97. Sula B, Batmaz I, Ucmak D, Yolbas I, Akdeniz S. Demographical and Clinical Characteristics of Behçet's Disease in Southeastern Turkey. J Clin Med Res. 2014 Dec;6(6):476-81.
98. Fresko I et al. Genetic anticipation in Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 1998;57:45-48
99. Azizlerli G, Kose AA, Sarıca R et al. Prevalance of Behçet's disease in İstanbul, Turkey. Int. J. Dermatol. 2003;42:803-6
100. Gürler A, İdil A, Boyvat A, Çalışkan D. AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Behçet merkezine 1976-1997 yılları arasında başvuran 2175 olgunun cinse göre ilk semptom başlama yaşının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 2000;10:83-6.
101. Soylu M, Ersöz TR, Erken E, The association between HLA-B5 and ocular involvement in Behçet's disease in southern Turkey. Acta Ophthalmol (Copenh). 1992 Dec;70(6):786-9.

102. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systemic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology(Oxford)*. 2012;51(5):887-900

103. Matsuki K. ve ark. HLA antigens in Behçet's disease with refractory ocular attacks. *Tissue antigens* 1987;29:208-213

TEŞEKKÜR

Bugünleri nasip eden Rabbime sonsuz şükürler olsun. Küçüklüğümde beri hep kızım doktor olsun deyip beni her konuda destekleyen ama kızının doktor oluşunu dünya gözüyle göremeyen CANIM ANNEME, desteğini esirgemeyen babama ve tüm aileme, her an desteğiyle, sevgisiyle yanımda olan can yoldaşım eşim Volkan'a, evimin neşesi yavrum Mustafa Zübeyir'e teşekkür ederim.

Dermatoloji uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde, tezimin oluşmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu'na; bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım hocam Sayın Prof.Dr. Emel Bülbül Başkan'a; mesleki eğitimimde büyük katkıları olan ve desteğini esirgemeyen hocam Sayın Prof.Dr. Şükran Tunalı'ya; bilgi ve tecrübelerini daima paylaşan hocam Sayın Doç. Dr. Kenan Aydoğan'a; sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Dermatoloji Anabilim Dalı çalışanlarına; dermatopatolojik deneyimlerini her zaman paylaşan Doç. Dr. Şaduman B. Adım'a, tezimin istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Uz.Dr. Serkan Yazıcı'ya ve Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Güven Özkaya'ya, mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm hastalarıma teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

25.09.1984'de Kurtalan'da doğdum. İlkokulu Batman Cengiz Topel İlkokulu'nda; orta öğrenimimi Batman 60.yıl İlköğretim Okulu'nda; lise öğrenimimi Malatya Özel Turgut Özal Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2008 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2008 Eylül-2009 Ağustos tarihleri arasında Batman Eğitim Merkez Sağlık ocağında mecburi hizmetimi yaptım. Ağustos 2009'da Uludağ Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Halen aynı bölümde eğitimime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.

