



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEHÇET HASTALIĞINDA, İNTERLÖKİN-1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ
(IL-1RA) GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Gül DURSUN

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Serbülent YİĞİT

TOKAT – 2016

BEHÇET HASTALIĞINDA, İNTERLÖKİN-1 RESEPTÖR
ANTAGONİSTİ (İL-1RA) GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 23/01/2016

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Başkan : Doç. Dr. Nevin KARAKUŞ
Üye : Yrd. Doç. Dr. Serbülent YİĞİT
Üye : Yrd. Doç. Dr. Ayşe Feyda NURSAL



Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Yönetim Kurulunun 04/01/2016 tarih ve 01-01 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü: Doç. Dr. Ömer ATEŞ

Mühür

İmza

T.C.
GAZIOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(29/01/2016)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Gül DURSUN

İmzası

ÖNSÖZ

Tez konusunun seçiminden çalışmaların yürütülmesi ve sonuçlandırılmasına kadar, rahatça çalışabilmem için her aşamada yardım ve desteklerini esirgemeyen danışmanım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Serbüent YİĞİT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında araştırılacak hasta grubunun oluşturulmasını sağlayan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Hocam Sayın Doç. Dr. Helin DENİZ DEMİR'e, çalışma boyunca fikir, bilgi ve önerilerinden yararlandığım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Hocam Sayın Doç. Dr. Hacı Ömer ATEŞ'e ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Hocam Sayın Doç. Dr. Aydın RÜSTEMOĞLU'na ve tezimin istatistik aşamasında büyük emekleri geçen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Hocam Sayın Doç. Dr. Nevin KARAKUŞ'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Nihan BOZKURT, Sayın Arş. Gör. Saime SEZER ve Sayın Arş. Gör. Emel ÖZSOY ENSARİ hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tezim boyunca benden yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Sayın Sümeyya Deniz ÇELİK'e teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca vermiş olduğu maddi ve manevi desteklerinden dolayı sevgili eşim Öğr. Gör. Dr. Ersin DURSUN'a teşekkür ederim. Bu zamana kadar hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde büyük emeği olan değerli Aileme ve sevgili kardeşim Giray KARATAY'a teşekkür eder ve şükranlarımı sunarım.

Gül DURSUN

TOKAT, 2016

ÖZET

BEHÇET HASTALIĞINDA, İNTERLÖKİN-1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ (IL-1RA) GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

Gül DURSUN, Yüksek Lisans Tezi

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, 2016

Behçet hastalığı (BH); multisistemik, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. BH; tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveitten oluşan üçlü semptomlu bir kompleks ile karakterizedir. Yapılan çalışmalarda, interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) düzeyinin otoimmün ve kronik iflamatuvar hastalıklar sırasında arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, IL-1RA gen polimorfizminin Behçet Hastalığı ile olan ilişkisini değerlendirmek için, 109 Behçet hastası ve 100 Behçet hastası olmayan sağlıklı kontrol DNA'ları polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile analiz edildi.

Hasta ve kontrollerin genotip ve alel sıklıkları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Behçet hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile IL-1RA geni VNTR polimorfizmi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak, Behçet hastalığı ile IL-1RA geni VNTR polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, IL-1RA, VNTR polimorfizmi

SUMMARY

INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST (IL-1RA) GENE POLYMORPHISM INVESTIGATION IN THE BEHCET'S DISEASE

Gül DURSUN, Master's Thesis

Gaziosmanpaşa University, 2016

Behcet's disease (BD) is a multisystemic, chronic, inflammatory disease. BD is a complex disease characterized by a triple complex of symptoms of recurrent oral aft, genital ulcers and uveitis. In studies, levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) were shown to be increased during autoimmune and chronic iflamatuar diseases. In our study, to evaluate the relationship between the IL1-RA gene polymorphism and Behcet's Disease; 109 Behcet's disease patients and 100 healthy (do not have Behcet's disease) control DNAs were analyzed by polymerase chain reaction (PCR).

When the patients and controls genotype and allele frequencies compared, statistically significant difference was not found between them. When the demographic and clinical characteristics of Behcet's disease patients compared with IL-1RA gene VNTR polymorphism, statistically significant relationship was not found.

As a result, statistically significant associating was not found between Behcet's disease and IL-1RA gene VNTR polymorphism in our study.

Key Words: Behcet's Disease, IL-1RA , VNTR polymorphism

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGE LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BEHÇET HASTALIĞI	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	5
2.1.3.1. <i>Genetik Faktörler:</i>	5
2.1.3.2. <i>Mikrobiyal Faktörler:</i>	7
2.1.3.3. <i>Isı Şok Proteinleri (İŞP):</i>	7
2.1.3.4. <i>İmmünolojik Değişiklikler:</i>	8
2.1.4. BH'de Klinik Bulgular.....	8

2.1.4.1. <i>Oral Afllar:</i>	8
2.1.4.2. <i>Genital Ülserler:</i>	9
2.1.4.3. <i>Göz Tutulumu:</i>	9
2.1.4.4. <i>Deri Lezyonları:</i>	10
2.1.5. Tanı	10
2.2. SİTOKİNLER	11
2.2.1. İnterlökin-1 (IL-1)	13
2.2.2. İnterlökin-1 Sinyal İletimi	14
2.2.3. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti (<i>IL-1RA</i>) Geni	16
2.2.4. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti Gen Polimorfizmi	18
2.2.5. <i>IL-1RA</i> VNTR Polimorfizminin Hastalıklarla İlişkisi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	22
3.2. YÖNTEM.....	24
3.2.1. Genomik DNA İzolasyonu	24
3.2.2. DNA'nın Kalitatif Tayini	26
3.3. POLİMERAZ ZİNCİR RREAKSİYONU (PZR) AMPLİFİKASYONU	27
3.3.1. <i>IL-1RA</i> Gen Polimorfizminde Uygulanan PZR Protokolü	27
3.3.2. PZR Ürünlerinin Elektroforezde Değerlendirilmesi.....	28
3.3.2.1. <i>Elektroforezde Kullanılan Solüsyonlar</i>	28
3.3.2.2. <i>%2'lik Agaroz Jel Hazırlanması (100ml)</i>	29

3.3.2.3. <i>PZR Ürünlerinin Agaroz Jele Yüklenmesi</i>	30
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	30
4. BULGULAR.....	32
4.1. DNA'NIN KALİTATİF TAYİNİ.....	32
4.2. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PZR) ANALİZLERİ.....	33
4.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ BULGULARI	34
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	56

KISALTMA VE SİMGE LİSTESİ

°C : Santigrat Derece

bç: Baz Çifti

BH: Behçet Hastalığı

dk : Dakika

DNA : Deoksiribonükleik asit

dNTP: Deoksinükleotit

EDTA : Etilendiamintetra Asetik Asit

EP: Endojenöz pirojen

EtBr : Etidyum Bromür

gr : Gram

HCl: Hidroklorik Asit

HLA: İnsan lökosit antijeni

IL: İnterlökin

IL-1: İnterlökin-1

IL-1 α : İnterlökin-1 alfa

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

IL-1RA: İnterlökin-1 reseptör antagonisti geni

IL-1RN: İnterlökin-1 reseptör antagonisti

IL-1RA1: İnterlökin-1 Reseptör Antagonistinin 4 tekrarlı aleli

IL-1RA2: İnterlökin-1 Reseptör Antagonistinin 2 tekrarlı aleli

IL-1RA3: İnterlökin-1 Reseptör Antagonistinin 3 tekrarlı aleli

IL-1RA4: İnterlökin-1 Reseptör Antagonistinin 5 tekrarlı aleli

IL-1RA5: İnterlökin-1 Reseptör Antagonistinin 6 tekrarlı aleli

IL-1RI: Tip 1 İnterlökin 1 reseptörü

IL-1RII: Tip 2 İnterlökin 1 reseptörü

IŞP : Isı şok proteini

kb: Kilo baz

µl : Mikrolitre

MgCl₂ : Magnezyum Klörür

MHC: Temel doku-uygunluğu bileşeni

MIC: MHC sınıf I Zinciri

mg: Miligram

ml : Mililitre

µl: Mikrolitre

mM : Milimolar

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

pH: hidrojen potansiyeli

PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

rpm: Dakikadaki devir

q: Kromozomun uzun kolu

TBE : Tris-Borat-Edta

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

UV: Ultraviyole

v : Volt

VNTR : Değişken Sayıda Ardışık Tekrarlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Sitokinlerin etkilerinin gösterimi	12
Şekil 2.2. İnterlökin-1'in sinyal iletiminin gösterimi.....	16
Şekil 2.3. İnsanda IL-1RA geninin 2. kromozomdaki lokasyonunun gösterimi.	16
Şekil 2.4. İnterlökin-1 reseptör antagonisti geninin ekzon bölgelerinin gösterimi	17
Şekil 2.5. IL-1RA geninin aminoasit dizisinin gösterimi	17
Şekil 2.6. IL-1RA'nın 2. introndaki gen polimorfizminin gösterimi	19
Şekil 4.1. IL-1RA geni PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görünüşleri.....	33
Şekil 4.2. Behçet Hasta Grupları ve Kontrol Gruplarında Genotip Frekanslarının Karşılaştırılması (hasta grubu n=109, kontrol grubu n=100).....	36
Şekil 4.3. Behçet Hasta Grupları ve Kontrol Gruplarında Alel Frekanslarının Karşılaştırılması	36

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Behçet Hastalığının ülkelere göre dağılımının gösterimi.....	4
Tablo 2.2. IL-1 gen ailesinin gösterimi.....	13
Tablo 3.1. Hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterlerinin gösterimi.....	23
Tablo 3.2. IL-1RA geni VNTR polimorfizminin analizinde kullanılan primerler ve hedef gen uzunluklarının gösterimi.....	27
Tablo 3.3. IL-1RA gen bölgesi için kullanılan PZR karışımının gösterimi.....	27
Tablo 3.4. IL-1RA gen bölgesi için kullanılan PZR programının gösterimi.....	28
Tablo 4.1. Behçet hasta grubu ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamalarına ait istatistiksel bulguların gösterimi.....	32
Tablo 4.2. Çalışmamızdaki Behçet hasta grubu ile kontrol grubunun IL-1RA gen polimorfizmindeki genotip ve alel dağılımının gösterimi.....	35
Tablo 4.3. Çalışmamızdaki Behçet hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin IL-1RA gen polimorfizmine göre değerlendirilmesi.....	38

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında oral aftlar, genital ülserler ve göz tutulumundan oluşan kompleks bir hastalık olarak tanımlanmıştır (URL-1, 2015). Daha sonra yapılan çalışmalarla birçok sistemi tutabilen kronik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (Alpsoy, 1998).

Behçet hastalığının neden kaynaklandığı henüz bilinmemektedir (URL-2, 2015). Günümüzde genetik yatkınlığı olan bireylere bakıldığında Behçet hastalığının, immünolojik değişikliklere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (URL-3, 2015). BH tanısı ancak “Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu” tarafından hazırlanan tanı kriterlerine göre konulmaktadır (International Study Group of Behçet’s Disease, 1990). Tanı kriterlerini tekrarlayan oral aft, tekrarlayan genital ülser, göz tutulumu, deri lezyonları ve pozitif paterji testi oluşturmaktadır. Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre, BH tanısı konabilmesi için, hastada tekrarlayan oral aftın dışında diğer kriterlerden en az ikisinin de olması gerekmektedir (International Study Group of Behçet’s Disease, 1990).

BH’daki inflamatuvar artış nedeni ile inflamasyon mekanizmasında görev alan gendeki, polimorfizmlerin, hastalığın gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (Alpsoy ve Akman, 2007). Bizim çalışmamızda, Behçet hastalığının kronik inflamatuvar bir hastalık olmasından yola çıkılarak interlökin-1 sitokin ailesinin alt üyesi olan interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) gen polimorfizmi çalışmaya incelenmiştir.

Dünya’da IL-1RA gen polimorfizmini inceleyen pek çok çalışma olmasına rağmen, Türkiye’de bu gen polimorfizmini inceleyen çalışma yok denecek kadar azdır

(Tüzün ve ark.'ları, 1996., Yurdakul, 1997). Bu çalışmada Behçet hastalığı ile IL-1RA genindeki 86 bç'lik VNTR polimorfizminin olası bir ilişkisi olup olmadığını araştırılıp sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Behçet Hastalığı (BH); kökeni bilinmeyen, kronik ve nadir görülen otoimmün bir hastalıktır (URL-4, 2015). BH, dünyada ilk kez 1937 yılında bir Türk doktoru olan Hulusi Behçet tarafından teşhis edilmiştir. Uluslararası literatürde BH veya BS (Behçet Sendromu) olarak isimlendirilen bir hastalıktır (URL-1, 2015). Belirtilerini ilk kez Hulusi Behçet tanımladığı için onun soyadı ile adlandırılmaktadır (URL-2, 2015).

BH; tekrarlayan oral aft, genital ülser ve üveitten oluşan üçlü semptomlu kompleks ile karakterize olan bir hastalıktır (Adamantiades, 1930). Önceleri üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanan BH'nın, daha sonra yapılan çalışmalarla tüm sistemleri etkileyebilen kronik multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (URL-2, 2015).

BH tanısı, birçok ülkeye göre farklılıklar göstermekle birlikte tanısı ancak tanı kriterleri kullanılarak konulmaktadır (URL-2, 2015). Bu tanı kriterleri "Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu" tarafından 1990 yılında yapılan çalışmayla Lancet dergisinde yayımlanmıştır (International Study Group of Behçet's Disease, 1990).

2.1.2. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı, dünyada en çok ülkemizde görülmesine rağmen bu konuyla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır (Tüzün ve ark.'ları, 1996.,

Yurdakul, 1997). BH prevalansı Kuzey Avrupa ve Amerika'da daha azken, antik İpek Yolu boyunca Doğu Akdeniz, Orta Doğu ve Doğu Asya ülkelerinde en yüksek düzeydedir (URL-4, 2015).

Ülkemizde BH prevalansı ile ilgili ilk çalışmayı Demirhindi ve ark.'ları 1981'de, İstanbul çevresindeki 9 bölgede 4940 kişide yapmışlardır. Çalışmalarının sonuçlarına göre BH prevalansı 10 000'de 8 olduğunu saptamışlardır. Yurdakul ve ark.'ları 1998'de, Ordu'nun Camaş bölgesinde yaptıkları başka bir çalışmada ise BH prevalansı erişkin toplumda 37/10 000 olarak bildirilmiştir. BH'nın görülmesindeki bu sıklık farkı bölgesel ve etnik farklılıklara göre açıklanmıştır (Önder, 2009). İdil ve ark.'ları 2002'de multidisipliner Ankara Park Sağlık Ocağı çalışmasında 10 yaş üzeri grupta BH prevalansı 11/10 000 olarak gösterilmiştir. Diğer antik İpek Yolu üzerindeki bölgelerle kıyaslandığında Türkiye en sık (8-37/10000) prevalansa sahiptir (Önder, 2009). Hastalığın sıklığı İran'da 1,67/10 000, Irak da 1,7/10 000, Suudi Arabistan'da 2/10 000, Çin'de 1,4/10 000 ve Japonya'da 2,2/10 000 oranında bildirilmektedir (Kaneko ve ark.'ları, 2003., Al-Rawi ve ark.'ları, 2003). (Tablo 2.1.)

Tablo 2.1. Behçet Hastalığının ülkelere göre dağılımının gösterimi (Eguia ve ark.'ları, 2006)

Ülkeler	Behçet Hastalığı Görülme Sıklığı (10 ⁴)
Suudi Arabistan	2
Filistin	>1
İran	1,67
Japonya	2,2
Fas	>1,5
Türkiye	10
İngiltere	0,05

BH, çoğunlukla 20-40 yaş arasında ortaya çıkmaktadır (URL-2, 2015). Hastalığın başlangıç yaşı Kore, Çin gibi Asya ülkelerinde 30 yaşın üstünde, Türkiye gibi Akdeniz ülkelerinde ise 30 yaşın altındadır (Verity ve ark.'ları, 2003., Khairallah ve ark.'ları, 2012). Hastalığın başlama yaşı Japonya'da 35,7 iken, Türkiye'de ise 23,3 olarak bildirilmiştir (Önder ve Gürer, 2007).

BH'nın cinsiyet dağılımı ile ilgili sonuçlar ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir (URL-5, 2015). Akdeniz ülkelerinde erkeklerde daha sık gözleendiği saptanmıştır (Önder, 2009). Amerika Birleşik Devletlerinde ise BH'nın kadınlarda daha sık olduğu gözlenmiştir (URL-5, 2015). Ancak kadın-erkek oranı aynı olan yayınlarda bildirilmiştir (Önder, 2009).

BH, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerde göz tutulumu ve nörolojik hastalıklar daha çok görülürken, kadınlarda ise eritema nodozum benzeri deri lezyonları daha çok görülmektedir (Önder ve Gürer, 2007).

2.1.3. Etyopatogenez

BH'nın nedeni ya da nedenleri tam olarak bilinmemektedir (Alpsoy, 1998). Hem genetik hem de çevresel faktörlerin BH'den sorumlu olabileceği düşünülmektedir (URL-3, 2015).

2.1.3.1. Genetik Faktörler:

Behçet hastalığında genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Akman ve Alpsoy, 2009). Temel Doku-Uygunluğu Bileşeni (*MHC*) gen bölgesinde bulunan insan lökosit antijeni (*HLA*)-B5 doku

uygunluğu antijeninin bir alt grubu olan *HLA-B51* ile BH'nın ilişkisi bilinmektedir (URL-6, 2015). BH ile *HLA-B51* arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (URL-7, 2016). Günümüze kadar farklı etnik kökenli insanlarda yapılan çalışmalarla bu güçlü ilişki kanıtlanmıştır (URL-7, 2016). *HLA* genleri sitogenetik olarak 6. kromozomda lokalizedir (Arayssi ve Hamdan, 2004). *HLA-B51* geninin Türkiye'de BH'daki pozitifliği %77 ve kontrollerde ise %26 olarak bulunmuştur (Verity ve ark.'ları, 1999). Dünyada ise *HLA-B51* geni, hastaların yaklaşık %60'ında saptanabilmektedir (URL-6, 2015). HLA-B bölgesi ile BH arasındaki ilişki bilinmesine rağmen, bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolü yaklaşık olarak %12-19'dur. Bu yüzden *HLA-B51* geni, tek başına hastalığın nedenini açıklamamaktadır. Çevresel faktörlerin veya başka genlerden kaynaklanabileceği düşünölmektedir (Alpsoy ve ark.'ları, 1998., Önder, 2009).

Son yıllarda BH ile ilgili çok sayıda gen polimorfizmi çalışılmıştır (Akman ve Alpsoy, 2009). Bu genler içerisinde, *HLA-B51*'e yakın komşuluk gösterenlerden tümör nekroz edici faktör (*TNF*) ve MHC sınıf I Zinciri ile ilişkili (*MIC*) genleri ile ilgili polimorfizmler üzerinde daha fazla çalışılmıştır (Akman ve Alpsoy, 2009). Ahmad T. ve ark.'ları 2003'te, İngiliz toplumunda yaptıkları bir çalışmada *TNF- α* gen polimorfizminin, *HLA-B51*'den bağımsız olarak Behçet hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.1.3.2. Mikrobiyal Faktörler:

Behçet hastalığının görülmesinde mikrobiyal faktörlerin neden olabileceğine ilk dikkat çeken hekimlerden birisi Doktor Hulusi Behçet'dir (Akman ve Alpsoy, 2009). Bu mikrobiyal faktörlerden bazıları antijenik özellikleri bakımından birbirine benzeyen herpes simpleks tip I virüsü (HSV), çeşitli streptokoklar ve hepatit virüslerdir (Chang ve ark.'ları, 2001., Ilknur ve ark.'ları, 2006). Birçok çalışmada bu faktörlerin BH ile ilişkisi araştırılmıştır. Fakat hastalığın kesin sebebi tam olarak gösterilememiştir (Yıldırım ve ark.'ları, 2009). Bakteri veya virüslerin BH'na direkt olarak değil, antijenlerden kaynaklanan immün bozuklukla hastalığa neden olabileceği düşünülmektedir (Bayvot, 2004).

2.1.3.3. Isı Şok Proteinleri (İŞP):

İŞP'ler; çevresel faktörler tarafından tetiklenirler ve hücre içi proteinleri denatüre olmaktan korumakla görevlidirler (Ergun ve ark.'ları, 2001). BH'na neden olabileceği gerekçesiyle araştırılan İŞP'ler, bakteri hücreleri dahil, maya ve protozoonlardan insana kadar her canlı hücrede bulunmaktadır (Akman ve Alpsoy, 2009). Son yıllarda yapılan çok sayıda araştırma sonuçlarına göre, bazı mikroorganizmalarda yer alan İŞP aminoasit dizilimleri ile insan hücrelerinde bulunan İŞP aminoasit dizilimlerinin homoloji gösterdiği saptanmıştır (Lehner ve ark.'ları, 1991).

2.1.3.4. İmmünolojik Değişiklikler:

BH'nin başlangıcında veya seyirinde immün sistemin önemli olduğu gösterilmiştir (Alpsoy ve Akman, 2007). BH'de çok sayıda sitokin [*TNF- α* , interlökin-1(*IL-1*), *IL-2*, *IL-6* vb.] ve bunların reseptörlerinin serum/plazma düzeyleri araştırılmış ve bu aracı moleküllerin etkinliği gösterilmiştir (Hamzaoui, ve ark.'ları, 1990., Hamzaoui ve ark.'ları 2002). Sitokinlerin düzeyinin, BH'nin aktif döneminde arttığı bilinmektedir (Akman ve Alpsoy, 2009). Sonuç olarak BH'nin oluşmasında immün sistemin birçok elemanı görev almaktadır (Akman ve Alpsoy, 2009).

BH'nin tüm lezyonlarının erken safhasında nötrofil düzeyinin artmış olduğu saptanmıştır (Akman ve Alpsoy, 2009). Yapılan bir çalışmada, Behçet hastalarında aktif lenfositlerin, nötrofilleri daha şiddetli uyardığı ve nötrofil kemotaksisinin daha yoğun olduğu bulunmuştur (Sahin ve ark.'ları, 1996). Bu nedenle BH'de nötrofillerin aktif olarak doku hasarlarına neden olduğu bilinmektedir (Sakane, 1997., Rizzi ve ark.'ları, 1997). BH'deki nötrofil aktivitesinin genetik ya da mikrobiyal faktörlerden kaynaklandığı hakkında kesinlik bulunmamaktadır. Bu iki faktöründe birlikte etki ettiği düşünülmektedir (Akman ve Alpsoy, 2009).

2.1.4. BH'de Klinik Bulgular

2.1.4.1. Oral Aftlar:

Oral aftlar, hemen hemen her hastada gözlenmektedir (URL-8, 2016). BH'nin ilk belirtisi olarak kabul edilmekte ve diğer bulgulardan önce görülmektedir (URL-2, 2015).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden elde ettiği verilere göre oral aft, hastaların %97-99'unda görülmektedir (International Study Group of Behçet's Disease, 1990). Aftların en yaygın bulunduğu bölgeler; dudak, dil, diş eti, yanak mukozası ve farinkstir (Marshall, 2004).

2.1.4.2. Genital Ülserler:

BH'nin Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'na göre %72-94'ünde görülen genital ülserler, oral aftlardan daha az görülmektedir (Marshall, 2004). Genital ülserin kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü gözlenmiştir (Masuda ve ark.'ları, 1975).

2.1.4.3. Göz Tutulumu:

BH'nin klinik bulguları arasında en ağır olanı gözlerde oluşmaktadır. Klinik bulgular arasında göz tutulumu hastaların yaklaşık %29-100'ünde görülmektedir (Zoubloulis, 1999). En sık görülen şekli üveittir. BH'nin gözde iltihaba yol açması olayına üveit adı verilmektedir. Üveit, bir veya iki gözde kızarıklık, ağrı ve bulanık görmeye neden olmaktadır (URL-3, 2015). Ülkemizde üveit bulgularının, yaklaşık %30'undan BH sorumludur (Tugal-Tutkun ve ark.'ları, 2007). Göz tutulumu erkek hastalarda daha sık ve ciddi olduğu gözlenirken, kadın hastalarda ise sonuçların daha iyi olduğu gözlenmiştir (Tursen ve ark.'ları, 2003).

2.1.4.4. Deri Lezyonları:

BH'nin %80'inde deri lezyonları görülmektedir (Eguia ve ark.'ları, 2006. URL-9, 2015). Birbirlerinden farklı deri lezyonları mevcuttur (Marshall, 2004). Bunlar; eritema nodozum benzeri lezyonlar ve akne benzeri papülopüstüler lezyonlardır. Akne benzeri lezyonlar ergenlik döneminden sonra görülmektedir. Eritema nodozum ise, genelde bacakların alt kısımlarında ortaya çıkan ağrılı ve cilde göre kabarık lezyonlardır (Marshall, 2004).

BH tanısında paterji testi kullanılmaktadır. Deri steril bir iğne ile delinir. 24-48 saat bekledikten sonra püstül veya papül benzeri lezyonlar oluşursa testin sonucu pozitif kabul edilmektedir (URL-10, 2015). Japon ve Türklerde paterji testinin pozitifliği %50-75 olarak saptanmıştır (Akman-Demir ve ark.'ları, 1996). Erkek hastalarda paterji testinin pozitifliğinin kadın hastalara göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir (Yurdakul ve ark.'ları, 1998).

2.1.5. Tanı

BH'ye özgü semptomlar ya da laboratuvar bilgileri olmadığı için tanı Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun önerdiği tanı kriterlerine göre konmaktadır (International Study Group of Behçet's Disease, 1990). BH Uluslararası Çalışma Grubu; yedi ülkede 12 merkezden aldığı 914 Behçet hastası verilerinden yola çıkarak tanı kriterleri oluşturmuştur (Sakane, 1997).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'na göre tanı kriterleri;

1. Tekrarlayan oral aft,
2. Tekrarlayan genital ülser,

3. Göz tutulumu,
4. Deri lezyonları,
5. Pozitif paterji testidir.

Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre BH tanısı konabilmesi için, hastada tekrarlayan oral aftın dışında diğer kriterlerden en az ikisinin de olması gerekmektedir (International Study Group of Behçet's Disease, 1990).

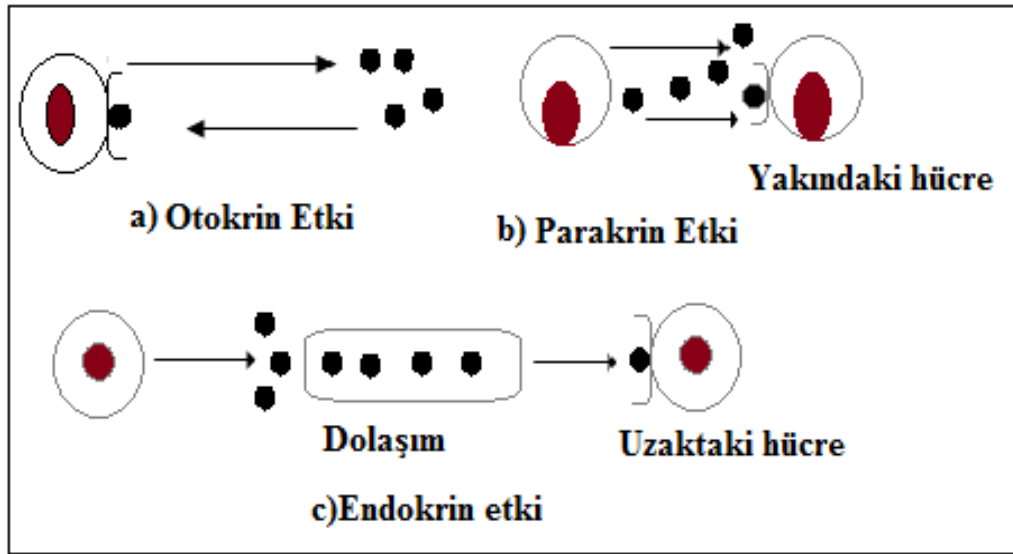
2.2. SİTOKİNLER

Hücrelerarası iletişimi sağlayan ve biyolojik fonksiyonları düzenleyen protein ve glikoprotein yapısındaki moleküllerdir (Yılmaz ve Turgay, 2009). Sitokinler, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerin habercileri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar, düşük moleküler ağırlığında ve suda çözünebilir maddelerdir (Costantini ve ark.'ları., 2009., Oğuz, 2014).

Sitokinler; lenfositler, monositler, endotel ve epitel hücreler tarafından sentezlenirler. (Borish ve Steinke, 2003). Mononükleer fagositlerden üretilen sitokinler monokin, lenfositlerden üretilen sitokinler lenfokin, lökositlerde etkileşimi sağlayan sitokinlere ise interlökin denilmektedir (Abbas, 2007).

Normal hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesi, hücrelerarası sinyal iletimi ile olmaktadır. Farklı sitokinler bir hücrede aynı sinyal iletimini uyarabileceği gibi bir sitokin farklı hücrelerde farklı sinyal iletimlerini de uyarabilmektedir. Hangisinin gerçekleşeceği sitokinin uyardığı hücre içi sinyal iletimine, bağlandığı reseptörlere, reseptörlerin alt birimleri ile transkripsiyon faktörlerine göre belirlenmektedir (Campbell, 2005).

Sitokinlerin etkileri lokal ya da sistemik olur. Sitokinlerin aynı hücre membranındaki reseptörüne bağlanmasına otokrin etki (Şekil 2.1.a), yakınındaki hücrenin membran reseptörüne bağlanmasına parakrin etki (Şekil 2.1.b), dolaşıma girmiş sitokinlerin uzaktaki bir hücrenin membran reseptörüne bağlanmasına ise endokrin etki (Şekil 2.1.c) denilmektedir (Abbas, 2007) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Sitokinlerin etkilerinin gösterimi (URL-11)

Sitokinler uyarılan hücrelerde sentezlenirler ve depo edilmezler. Salgılanmaları ise yeni gen yazılımı ile gerçekleştirilmektedir (Akyol, 1994). Bir sitokin, genellikle diğer sitokinlerin sentezini etkilemektedir. Yani; ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisini gerçekleştirmesini sağlayabilmektedir. Sitokinlerin birçok farklı hücrelerde farklı etki göstermesine pleiotropizm, birlikte gösterdikleri etkinin, yalnızken gösterdikleri etkiden fazla olmasına sinerji, bir sitokinin diğer sitokinin etkisini baskılamasına ise antagonizm denilmektedir (Abbas, 2007).

Sitokinler inflamatuvar sırasında gösterdikleri etkiye göre; proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar olarak ikiye ayrılmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler (*IL-1*, *IL-6*,

IFN- γ , *TNF- α* , *TNF- β*); inflamasyon sırasında artışa neden olurken anti-inflamatuvar (*IL-4*, *IL-10*, *IL-13*, *IFN- α*) inflamasyon sırasında azalmaya neden olur (Sprague ve Khalil, 2009).

2.2.1. İnterlökin-1 (*IL-1*)

IL-1; monositler, lenfositler, endotel hücreler ve mikroglialar gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden salınan bir sitokindir (Suzuki ve ark.'ları, 1993). İlk olarak 1940 yılında vücut ısısındaki artışa neden olduğundan endojen pirojen (EP) olarak tanımlanmıştır (Atkins, 1960). Daha sonra da, 1979 yılında İsviçre'de yapılan II. Uluslararası Lenfokin Kongresi'nde günümüzde kullandığımız "interlökin" adı verilmiştir (Trotta, 1991).

IL-1 gen ailesi iki agonist, iki reseptör ve bir de antagonistten oluşmaktadır (Dinarello, 1996., Santilla, 1998) (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. *IL-1* gen ailesinin gösterimi

Agonistleri	İnterlökin-1alfa (<i>IL-1α</i>)
	İnterlökin-1beta (<i>IL-1β</i>)
Reseptörleri	Tip 1 interlökin-1 reseptörü-aktif tip (<i>IL-1RI</i>)
	Tip 2 interlökin-1 reseptörü-inaktif tip (<i>IL-1RII</i>)
Antagonisti	İnterlökin-1 reseptör antagonisti (<i>IL-1RA</i>)

IL-1 genleri 2. kromozomun uzun kolunda (q) kompleks haldedir ve genlerden her biri polimorfik özelliktedir (URL-12, 2015). *IL-1 α* , *IL-1 β* ve *IL-1RA* genleri, sırasıyla *IL-1 α* , *IL-1 β* ve *IL-1RN* sentezlemektedir.

IL-1 gen ailesinden iki agonist olan *IL-1 α* ve *IL-1 β* , farklı genlerde kodlanmaktadır, fakat aynı reseptöre bağlanırlar ve fonksiyonlarında %25 benzerlik bulunmaktadır (Stein ve Dalglish, 1994). Aynı biyolojik fonksiyonları bulunsa da *IL-1 α* sitozolde veya hücre membranına yerleşip hücre içi düzenlemede görev almaktadır. *IL-1 β* 'nin ise önce IL-1 β dönüştürücü enzim (IL-1 β converting enzyme=ICE) ile işleme uğradıktan sonra olgun aktif formuna dönüşerek hücre dışına salgılandığı belirlenmiştir (Dinarello, 1998).

IL-1RA; IL-1 reseptörüne, *IL-1* ile aynı afinitede bağlanır fakat aynı etkiyi göstermez (Arend ve ark.'ları, 1998). IL-1RA öncül halde (pro-IL-1RA) sentezlenir, 25 aminoasitten oluşan lider peptid kısmı kesilip uzaklaştırılıp glikolize edilmesiyle olgun hale getirilerek hücre dışına salınır ve salınabilen IL-1RA (sIL-1RA) olarak isimlendirilmektedir (Eisenberg ve ark.'ları, 1990).

2.2.2. İnterlökin-1 Sinyal İletimi

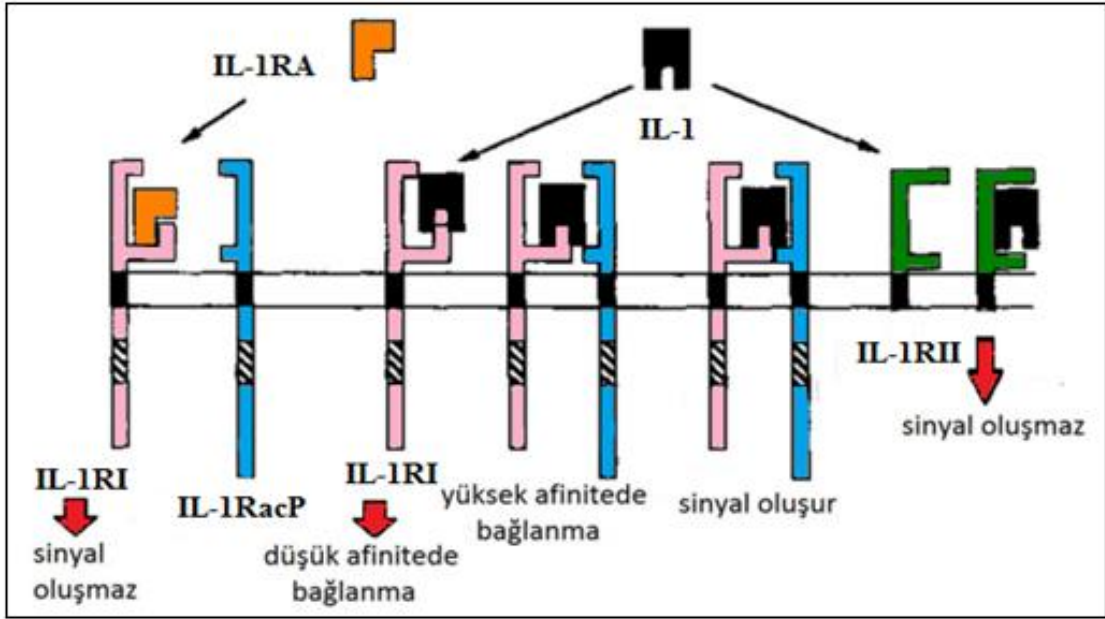
IL-1'in biyolojik fonksiyonları IL-1 Reseptörü (IL-1R) diye adlandırılan hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak gerçekleşir. Bu reseptörler tip 1 IL-1 Reseptörü (IL-1RI) ve tip 2 Reseptörü (IL-1RII) olarak tanımlanmıştır (Sims ve Dower, 1994). Her ikisi de immüoglobulin ailesinde ve yapısal olarak benzer *IL-1* bağlanma bölgelerini içermektedir (Dinarello, 1998). IL-1RI endotel ve diğer birçok dokuda bulunur ve sinyal iletiminden sorumludur. IL-1RII ise, B ve T hücrelerinde bulunur ve sinyal iletimini azaltarak *IL-1* cevabını değiştirmekle görevlidir (Dinarello, 1996).

IL-1'in sinyal iletimindeki ilk basamak *IL-1*'in IL-1R'e bağlanmasıdır. Her iki IL-1 Reseptörü de *IL-1*'e diğer proteinlerin yokluğunda bağlanmaktadır. Sadece uzun sitoplazmik kısma sahip IL-1RI, hücresel sinyal iletimi yapabilmektedir (Sims ve

ark.'ları, 1993). Daha az sitoplazmik kısma sahip olan IL-1RII, sinyal moleküllerinde bulunan birçok bölgeye bağlanır ve sinyal iletimi gerçekleşmez (Colotta ve ark.'ları, 1993).

IL-1 gen üyeleri IL-1RI'e bağlanabilmektedir. Bunlardan ikisi *IL-1 α* ve *IL-1 β* agonist olarak görev almaktadır (Carter ve ark.'ları, 1990). *IL-1 α* ve *IL-1 β* 'nin IL-1RI'e bağlanması ile *IL-1* sinyal iletimi başlamaya hazır hale gelir. Sinyal iletiminin başlayabilmesi için bir başka IL-1R benzeri bir protein olan IL-1 reseptör aksesuar proteinine (IL-1RacP) gerek duyulmaktadır. *IL-1* ve IL-1RI ikili kompleksi, IL-1RacP ile birleşerek *IL-1*+IL-RI+IL-1RacP üçlü kompleks oluşturur. Böylece sinyal iletiminin gerçekleştiği belirlenmiştir (Wesche ve ark.'ları, 1997).

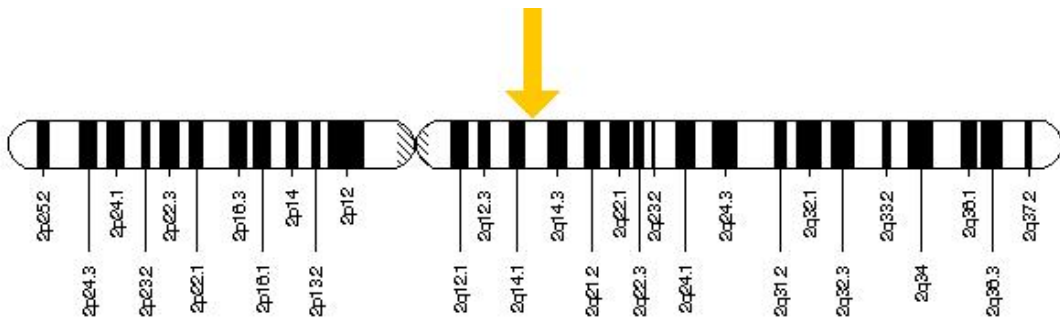
Antagonist özelliği olan üçüncü molekül *IL-1RA* ise, reseptöre herhangi bir sinyal yanıtı oluşturmadan bağlanmaktadır (Carter ve ark.'ları, 1990. Eisenberg ve ark., 1990). *IL-1RA*'da *IL-1 α* ve *IL-1 β* ile aynı reseptörlere bağlanır fakat sinyal iletimi gerçekleştirmez (Carter ve ark.'ları, 1990). *IL-1RA*'nın hedef hücreler üzerinde *IL-1* etkilerini baskılayabilmesi için aşırı oranda sentezlenmesi ve salınması gerekmektedir (Arend ve Gabay, 2000., Arend, 2001). *IL-1RA*, *IL-1*'in biyolojik aktivitesini böylece inhibe etmektedir (Arend ve ark.'ları, 1998) (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. İnterlökin-1'in sinyal iletiminin gösterimi (Dinarello, 1998'den uyarlanmıştır).

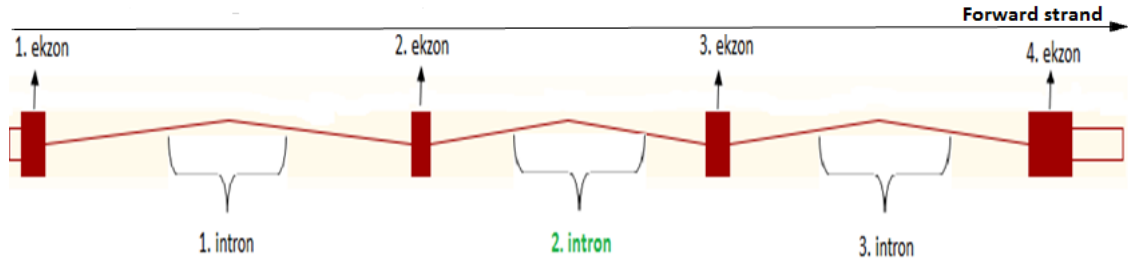
2.2.3. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti (*IL-1RA*) Geni

İnsanda *IL-1RA* geninin genomik yeri, 2. kromozomun uzun (q) kolunda 2q14.2 bandında lokalizedir (URL-13) (Şekil 2.3.). *IL-1RA* geni, IL-1 α ve IL-1 β 'yı kodlayan genlere yakın komşulukta bulunmaktadır (Steinkasserer ve ark.'ları, 1992. Patterson ve ark.'ları, 1993).



Şekil 2.3. İnsanda *IL-1RA* geninin 2. kromozomdaki lokasyonunun gösterimi (URL-13)

IL1RA geni 4 ekzon, 3 intron içerir ve 400 kb uzunluğundadır (URL-14, 2016., URL-15, 2016). (Şekil 2.3.)



Şekil 2.4. İnterlökin-1 reseptör antagonisti geninin ekzon bölgelerinin gösterimi (URL-14)

IL-1RN proteini, 25 aminoasitten oluşan lider dizisi bulunan ve 177 aminoasitten oluşan polipeptid olarak sentezlenmektedir. Lider dizinin kesilmesiyle 152 aminoasitten oluşmaktadır (Arend, 1991., Haskill ve ark.'ları, 1991) (Şekil 2.5.).

10	20	30	40	50
MEICRGLRSH	LITLLLFLFH	SETICRPSGR	KSSKMQAFRI	WDVNQKTFYL
60	70	80	90	100
RNNQLVAGYL	QGPNVNLEEK	IDVVPIEPHA	LFLGIHGGKM	CLSCVKSGDE
110	120	130	140	150
TRLQLEAVNI	TDLSENKQD	KEFAFIRSDS	GPTTSFESAA	CPGWFLCTAM
160	170			
EADQPVSLTN	MPDEGVMVTK	FYFQEDE		

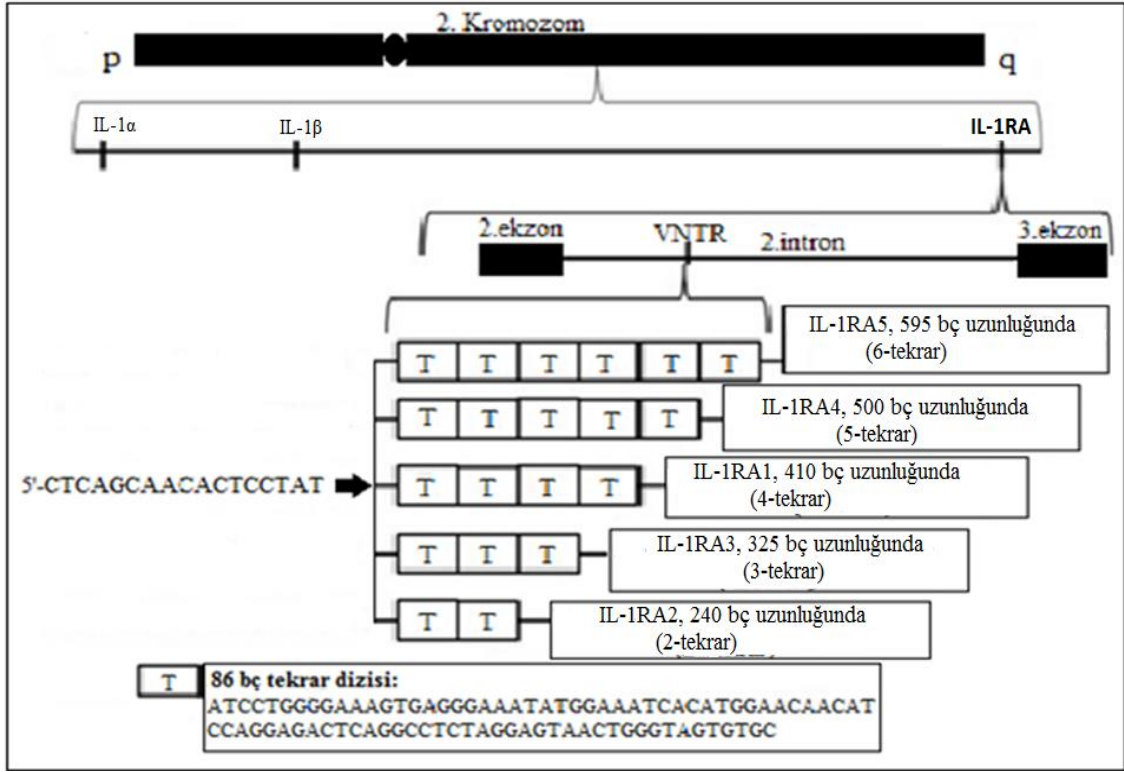
Şekil 2.5. *IL-1RA* geninin aminoasit dizisinin gösterimi (URL-16, 2016)

IL-1RA hem hücre içinde (intraselüler interlökin-1 reseptör antagonisti=icIL-1RA) sentezlenmekte hem de hücre dışına salınabilme (sIL-1RA) özelliği bulunmaktadır. Aynı zamanda IL-1'in biyolojik aktivitesini durdurabilme özelliğindedir (Eisenberg ve ark.'ları, 1990).

2.2.4. İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti Gen Polimorfizmi

IL-1RA geninin 2. intronuna ard arda değişik kopya sayısına sahip tekrarların girişi sonucu görülen polimorfizme Değişken sayıda Ardışık Tekrar (VNTR) polimorfizmi adı verilmektedir (Joanna ve ark.'ları, 1993). Bu polimorfik bölge için 5 alel tanımlanmıştır. Bu 5 alellik kısım, üç potansiyel bağlanma proteini içermektedir (Eisenberg ve ark.'ları, 1990). Bunlar interferon α susturucu A, interferon β susturucu B ve akut faz cevap elementidir (Joanna ve ark.'ları, 1993). Bu bölgelerin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Fakat transkripsiyon ve translasyon olaylarında etkili olabileceği tahmin edilmektedir (Khosla ve ark.'ları, 1994).

VNTR polimorfizmine göre; 86 bç'in dört tekrarının 2. intronun içine girmesi sonucu 410 bç uzunluğunda olmasına alel-1 (*IL-1RA1*), 86 bç'in iki tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 240 bç uzunluğunda alel-2 (*IL-1RA2*), 86 bç üç tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 325 bç uzunluğunda alel-3 (*IL-1RA3*), 86 bç beş tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 500 bç uzunluğunda alel-4 (*IL-1RA4*), 86 bç altı tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 595 bç uzunluğunda alel-5 (*IL-1RA5*) oluşmaktadır (Tarlow ve ark.'ları, 1993) (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. IL-1RA'nın 2. introndaki gen polimorfizminin gösterimi (Jaiswal ve ark.'ları, 2012)

Yapılan tüm araştırmaların sonuçlarına göre çoğu insanda, *IL-1RA1/IL-1RA1* veya *IL-1RA1/IL-1RA2* genotiplerinin daha sık görüldüğü saptanmıştır (Tarlow ve ark.'ları, 1993).

Aleller ve tekrar sayıları, etnik ve coğrafik bölgelere göre değişebilmektedir. Genellikle 4-tekrar içeren alel-1, 2-tekrar içeren alel-2'ye göre daha sık görülmektedir. Diğer alellerin ise (3,5,6 tekrar içeren) tüm popülasyona göre daha az bulunduğu saptanmıştır (Eisenberg ve ark.'ları, 1990).

2.2.5. *IL-1RA* VNTR Polimorfizminin Hastalıklarla İlişkisi

IL-1 α ve *IL-1 β* genellikle otoimmün hastalıkların yokluğunda saptanmazken, *IL-1RA*'nın sağlıklı insanlarda normalde de bulunduğu saptanmıştır (Khosla ve ark.'ları, 1994).

Lokal dokudaki *IL-1* ve *IL-1RA* arasındaki denge, *IL-1*'in biyolojik etkilerine bağlı olarak belirlenmektedir. *IL-1* üretiminin artması ve *IL-1RA* üretiminin azalması durumunda otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların görüldüğü belirlenmiştir (Arend, 2002). *IL-1* ve *IL-1RA* arasındaki dengenin birçok hastalık sırasında bozulduğu bilinmektedir (Arend, 2002). Bu duruma, *IL-1RA* veya *IL-1*'i sentez eden genlerde görülen gen polimorfizmlerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Arend, 2002). *IL-1RA* gen polimorfizminin hastalıklarla ilişkisini araştırmak için yapılan çalışmalarda, otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklar çalışılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, *IL-1RA* geni intron 2 bölgesinin in vivo olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir (Manzoli ve ark.'ları, 1999).

IL-1RA VNTR gen polimorfizmi ile *IL-1RA* ve *IL-1* arasındaki ilişki kesin bilinmese de, alel-2'nin yüksek oranda *IL-1RA* ve düşük oranda *IL-1* sentezlediği saptanmıştır (Vamvakopoulos ve ark.'ları, 2002).

IL-1RA ve *IL-1* miktarlarının, inflamasyon sırasında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Tarlow ve ark.'ları, 1993). *IL-1*'in inflamatuvar etkisi, *IL-1RA* ile antagonize edilmektedir (Tarlow ve ark.'ları, 1993). İnflamasyon sırasında endotel hücrelerden salınan alel-1'in diğer alellere göre *IL-1RA* miktarını 2-3 kat attırdığı belirlenmiştir (Witkin ve ark.'ları, 2001). Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları olan bireylerde ise alel-2'nin daha kısa sürdüğü saptanmıştır (Witkin ve ark.'ları, 2001). Ayrıca alel-2 ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (Bioque ve ark.'ları, 1995., Andus ve

ark.'ları, 1997., Tountas ve ark.'ları, 1999), lupus eritematozus (Tjernstrom, 1999), alopesi areata (Tarlow ve ark.'ları, 1994), sedef hastalığı (Tarlow ve ark.'ları, 1997) ve multiple skleroz (Luomala ve ark.'ları., 2001) arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, *IL-1RA*'nın kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Aynı zamanda inflamatuvar bağırsak hastalıklarının, beyaz insanlara göre siyah insanlarda daha az görüldüğü belirlenmiştir. Siyah insanlarda alel-2'nin nadir görülmesi bunun nedenini açıklamaktadır (Mwantembe ve ark.'ları, 2001).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile alel-2 arasındaki ilişki birçok etnik gruplarda incelenmiştir. Bu ilişki Amerikan yahudileri, İspanyollar (Tountas ve ark.'ları, 1999) ve İngilizler (Mansfield ve ark.'ları, 1994) arasında görülebilirken, İtalyanlar (Tountas ve ark.'ları, 1999) veya Macaristanlılar arasında görülmemektedir (Nemetz ve ark.'ları, 1999).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve BH tanısı konan 109 hasta grubu ile sağlıklı 100 birey çalışma grubunu oluşturmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden çalışmamıza dahil edildiklerine dair izinleri alınmıştır. Behçet hastaları ve kontrol grubundaki bireylerin çalışmaya dahil edilip edilmeme kriterleri Tablo 3.1'de verilmiştir. Bu çalışma için, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 09/09/2015 tarihinde 15-KAEK-142 kayıt numarası ile onay alınmıştır. Çalışmanın tamamı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Tablo 3.1. Hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterlerinin gösterimi

Dahil Edilme Kriterleri	<p>Araştırmanın hasta grubu için dahil etme ölçütleri;</p> <p>1.Behçet tanısı konmuş hastalar, 2.Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması, 3.18 yaşından büyük olması,</p>
	<p>Araştırmanın kontrol grubu için dahil etme ölçütleri;</p> <p>1.Behçet tanısı almamış olmak, 2.Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması, 3.18 yaşından büyük olması,</p>
Dahil Edilmeme Kriterleri	<p>Araştırmanın hasta grubu için dahil etmeme ölçütleri;</p> <p>1.Behçet tanısı almamış olmak, 2.Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması, 3.18 yaşından küçük olması,</p>
	<p>Araştırmanın kontrol grubu için dahil etmeme ölçütleri;</p> <p>1.Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamamış olması, 2.18 yaşından küçük Behçet tanısı almış olmak</p>

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Genomik DNA İzolasyonu

Çalışma grubundaki bireylerden EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) içeren tüplere alınan 5 ml kan örnekleri, çalışma yapılınca kadar buzdolabında +4°C'de saklandı. Bu kandan 200 µl alınarak Thermo Scientific DNA izolasyon kiti (Lot: 00208193) ile hasta ve kontrol gruplarının DNA'ları elde edildi.

DNA İzolasyonu Öncesi ve Sonrası Kullanılan Cihazlar:

1. Buzdolabı (Vestel, BZP-L3302W)
2. Vorteks (Velp Scientifica, F20220176)
3. Mikrosantrifüj (Zentrifugen, D-78 532)
4. Su banyosu (Nüve BM 302)
5. Etüv (Memmert, Beschickung-Loading 100- 800)
6. Otoklav (HMC Hirayama, HV-25L)

DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Kimyasal Maddeler:

1. Genomic DNA Purification Kit
2. Proteinaz K (Thermo Scientific, lot: 00200657)
3. RNaz (Thermo Scientific, lot: 1383185)
4. Lysis solution (Thermo scientific, lot:00205333)
5. Ethanol (96–100%) (Emsure, K45813683 431)
6. Wash buffer I (Thermo scientific, lot: 00203716)
7. Wash buffer II (Thermo scientific, lot:00203067)
8. Elution buffer (Thermo scientific, lot:00200529)

DNA İzolasyonu İçin Kullanılan Sarf Malzemeler:

1. Filtreli tüpler
2. Receiver tüpleri
3. Eppendorf tüpleri
4. Otomatik pipetler (10–100 µl ve 100–1000 µl)
5. Steril sarı ve beyaz pipet uçları
6. 1.5 ml'lik Eppendorf tüpleri
7. Steril eldiven
8. Rak
9. Etiket

DNA İzolasyonunda Uygulanan Protokol:

EDTA'lı tüpler homojenize olabilmesi için vortekslenilir.

1. EDTA'lı tüplerden 200 µl kan eppendorf tüplere aktarılır.
2. Üzerine 20 µl proteinaz K ile 20 µl RNaz her bir tüpe eklenir. Eppendorf tüpler kısa bir şekilde vortekslenir.
3. 400 µl Lysis solüsyonu eklenerek 7-8 saniye vortekslenir. 55°C'de su banyosunda 10 dakika inkübe edilir.
4. Spin filtreler, Receiver tüplerine yerleştirilir.
5. Üzerine 200 µl Ethanol (% 96-% 100) eklenir, 7-8 saniye vortekslenir ve filtreli tüplere aktarılır.
6. 11.000 rpm'de 1 dakika boyunca filtreli tüpler santrifüje edilir. Filtreler, Receiver tüplerinden çıkarılır. Filtreler tekrar Receiver tüplerine yerleştirilir.

7. Filtrelerin üzerine 500 µl Wash Buffer I eklenir ve 11.000 rpm'de 1 dakika santrifüje edilir. Tekrar filtreler, Recevier tüplerinden çıkarılır. Filtreler tekrar Recevier tüplerine yerleştirilir.
8. Filtrelerin üzerine 500 µl Wash Buffer II eklenir ve 13.000 rpm'de 3 dakika boyunca filtrelili tüpler santrifüje edilir ve Recevier tüpleri boşaltılarak filtreler Eppendorf tüplerine alınır.
9. Elution Buffer her örnek için 200 µl olmak üzere filtrelerin üzerine bırakılır. 13.000 rpm'de 1 dakika santrifüje edilir.
10. Eppendorf tüplerine hasta ve kontrol grubu numaraları yazılarak DNA izolasyon aşaması bitirilir.
11. PZR işlemi yapılana kadar buzdolabında -20°'de saklanır.

3.2.2. DNA'nın Kalitatif Tayini

1,2 g agaroz, 60 ml 1×TBE içerisinde mikrodalgada kaynatılarak çözündürüldü, 60°C'ye kadar soğutulduktan sonra 1,8 µl etidyum bromür (10mg/ml) eklendi. Sıvı haldeki jel, taracları yerleştirilmiş olan agaroz jel elektroforez kabına dökülerek donmaya bırakıldı. 1-2 µl DNA, toplam hacim 4 µl olacak şekilde 10×yükleme tamponu ile karıştırılarak jele yüklendi. Örnekler 1×TBE tamponu içerisinde, 125 voltta (v) 25 dakika yürütüldükten sonra jel, UV altında incelendi ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi.

3.3. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PZR) AMPLİFİKASYONU

3.3.1. *IL-1RA* Gen Polimorfizminde Uygulanan PZR Protokolü

Çalışmamızda *IL-1RA* geninin 2. intronundaki 86 bç'lik VNTR polimorfizmini araştırmak için Tarlow ve arkadaşlarının (1993), kullandığı primer çiftleri tercih edilmiştir. (Tablo 3.2.).

Tablo 3.2. *IL-1RA* geni VNTR polimorfizminin analizinde kullanılan primerler ve hedef gen uzunluklarının gösterimi

Gen	Spesifik Primerler	Ürün Uzunluğu (bç)
<i>IL-1RA</i> (Forward)	5'-CTCAGCAACACTCCTAT-3'	240, 325,
<i>IL-1RA</i> (Reverse)	5'-TCCTGGTCTGCAGGTAA-3'	410,500,595

PZR için doğal DNA replikasyonu sırasında gerekli olan temel bileşenler kullanılmaktadır (Tablo 3.3.).

Tablo 3.3. *IL-1RA* gen bölgesi için kullanılan PZR karışımının gösterimi

PZR Bileşenleri	µl/Tüp (Tek örneklik)
Steril bidistile Su	18
10×Tampon(Buffer)(GeneAll,CatNo: 501-310)	2,5
MgCl ₂ (Thermo Scientific; Lot: 00134257)	0,4
dNTP (100 mM, Thermo, Lot: 00119169)	0,3
Forward primer (50611A832-1)	0,8
Revers primer (40619A832-2)	0,8
Taq DNA polimeraz(GeneAll Lot:501-020)	0,2
Hedef DNA	2
Toplam	25

Thermal Cycler (Techne, TC 4000, TC 412) PZR cihazı, kullanılarak tabloda gösterilen PZR programı uygulanmıştır (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. *IL-1RA* gen bölgesi için kullanılan PZR programının gösterimi

	Sıcaklık (°C)	Zaman (sn)	Döngü Sayısı
İlk denatürasyon	94°C	4dk	38
Denatürasyon	94°C	30	
Bağlanma	58°C	35	
Uzama	72 °C	50	
Final Uzama	72 °C	10dk	

3.3.2. PZR Ürünlerinin Elektroferezde Değerlendirilmesi

3.3.2.1. Elektroferezde Kullanılan Solüsyonlar

- **EDTA Solüsyonu (Amresco; Lot: 3228B038) (0,5 M) Hazırlanışı:** 18,16 gr Na₂EDTA×2H₂O 80 ml distile su içerisinde manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Çözülmenin oluşabilmesi için 2,0 gr NaOH (Riedel-de Haen, Lot:70440) karışma eklendi (pH: 8,0 olacak). pH ayarlaması HCl ile yapıldı ve 100ml'ye tamamlandı (distile su ile). pH metre (İHANNA, 507702) ile pH 8'e ayarlandıktan sonra hazırlanan EDTA solüsyonu, otoklavlanıp (121°C 20 dk) oda sıcaklığında saklandı.
- **5×TBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu:** 54 gr Trisma Base (Sigma; Lot:SLBF2582V), 27,5 gr Borik Asit (Carlo Erba; Lot: 0L057180L) ve 20 ml EDTA 500 ml distile su içerisinde manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı.

Homojen olunca 1 litreye distile su ile tamamlanarak çözüldü. Çözelti oda ısısında saklandı.

- **Etidyum Bromid (EtBr) Solüsyonu (Serva, 090107) (10mg/ml):** 0,1 gr EtBr 10 ml distile su içerisinde bir gece boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Kullanılacak tüpler alüminyum folyo ile kaplandı. Hazırlanan solüsyon +4°C'de saklandı.
- **Elektroforez Yürütme Tamponu:** 5×100 ml TBE tamponu 400 ml distile su ile seyreltilerek 1×TBE hazırlandı.

3.3.2.2. %2'lik Agaroz Jel Hazırlanması (100ml)

Agaroz Jel Hazırlanması ve Görüntülenmesinde Kullanılan Cihazlar

1. Mikrodalga Fırın (Arçelik İntellowave, MD 554)
2. Manyetik Karıştırıcı (Velp Scientifica,F20520162)
3. Hassas Terazı (Kern, ABJ 220-4M)
4. Mikropipet Seti (Thermo Scientific)
5. Jel Tarakları
6. Elektroforez Tankı (Clever Scientific, MSCHOİCE)
7. Elektroforez Güç Kaynağı (Thermo Scientific, EC 300 x L)
8. Jel Görüntüleme Sistemi (Quantum-ST4, 1000/20M- 09200806)
9. Bilgisayar (Exper, İntelcore2)

PZR ürünlerinin yükleneceği kutucukların oluşması için elektroforez tankına konan jel kasetinin tarakları takılır. 2 gr agaroz (Prona, Lot: 134527PR) hassas terazide tartılıp, 100 ml 1×TBE erlenmayer içerisine eklenir ve karıştırılır. Mikrodalga fırında 2 dakika ısıtılarak çözünmesi sağlanır. Çözelti sıcaklığı yaklaşık 60-70°C'de olacak

şekilde soğumaya bırakılır. 3 µl EtBr (10mg/ml) soğuyan çözeltiliye eklenir, hızlı bir şekilde iyice karıştırılır. EtBr; jel görüntüleme cihazında, UV ışını altında agaroz jeldeki çift zincirli DNA'nın bazları arasına girerek PZR ürünlerinin görünmesini sağlar. Hazır halde bekletilen jel kasetinin içerisine jel çözeltisi dökülerek donması için yaklaşık 25 dakika beklenilir. Jel donduktan sonra taraklar çıkartılır. Hazırlanan %2'lik agaroz jel, kaset içerisinde elektroforez tankına yerleştirilir.

3.3.2.3. PZR Ürünlerinin Agaroz Jele Yüklenmesi

Elektroforez tankının içerisine, elektroforez güç kaynağı özelliğinden yararlanmak için jel içerisinde DNA'nın (-) kutuptan (+) kutba doğru göç etmesini sağlayan ve elektriksel ortam için gerekli olan 1×TBE çözeltisinden konulur.

IL-1RA geni, PZR ürünlerinden ayrı ayrı 5 µl alınır. PZR ürünlerini jelde takip etmek için yaklaşık 1 µl (6×) jel yükleme tamponu (Loading Dye) (Lot: 00216922) ile pipetaj yapılır. PZR ürünleri elektroforez tank içerisindeki jel kutucuklarına yüklenir. Jeldeki orta kuyucuğa ürünün bant boyutunu belirleyebilmek için, uzunluğu bilinen kontrol (marker) (Thermo Scientific;Lot:00151816) yüklenir. PZR ürünleri 125 volt'ta 25 dakika yürütülür. Yürütme işleminden sonra jel, jel görüntüleme cihazında UV ışığı altında görünür hale getirilir.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Veriler IBM SPSS İstatistik Paket Program Versiyon 20.0 ve Openepi 3.01 (www.openepi.com) yazılım programlarına aktarılarak değerlendirildi. Ortalama değerler "aritmetik ortalama±standart sapma" olarak verildi. *IL-1RA* gen polimorfizmi

ile klinik ve demografik özellikler arasındaki anlamlılık ve farklar Ki-kare, Fisher exact veya varyans analizi (ANOVA testleri) yapılarak belirlendi. Risk faktörlerinin belirlenmesi için Olasılıklar Oranı (OR) ve %95 Güven Aralığı (CI) kullanıldı. Bütün p değerleri iki uçluydu ve $p < 0.05$ olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Belirlenen genotip sıklıklarında, Hardy-Weinberg dengesinden yararlanarak hastalarda sapma olup olmadığı; kontrollerde ise uyumlu olup olmadığı Ki-kare (χ^2) testi ile belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışma grupları, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran Behçet hastalarından ve hasta olmayan kontrol grubundan oluşturuldu. Çalışmamız *IL-1RA* gen polimorfizminin Behçet hastalığına etkisini belirlemek için yaş ortalaması $36,56 \pm 9,571$ (en düşük 16, en yüksek 66) olan 109 Behçet hastası ile yaş ortalaması $36,64 \pm 2,294$ (en düşük 24, en yüksek 44) olan 100 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 209 birey üzerinden yürütüldü. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Behçet hasta grubu ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamalarına ait istatistiksel bulguların gösterimi

	Behçet Hasta Grubu (n=109)	Kontrol Grubu (n=100)	p değeri
Cinsiyet			0,879
Kadın	60 (%55,0)	54 (%54,0)	
Erkek	49 (%45,0)	46 (%46,0)	
Yaş Ortalaması	$36,56 \pm 9,571$	$36,64 \pm 2,294$	0,935

Behçet hastaları ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları birbiri ile uyumlu idi. Bu çalışmada; *IL-1RA* gen polimorfizmlerinin analizi PZR yöntemiyle gerçekleştirildi.

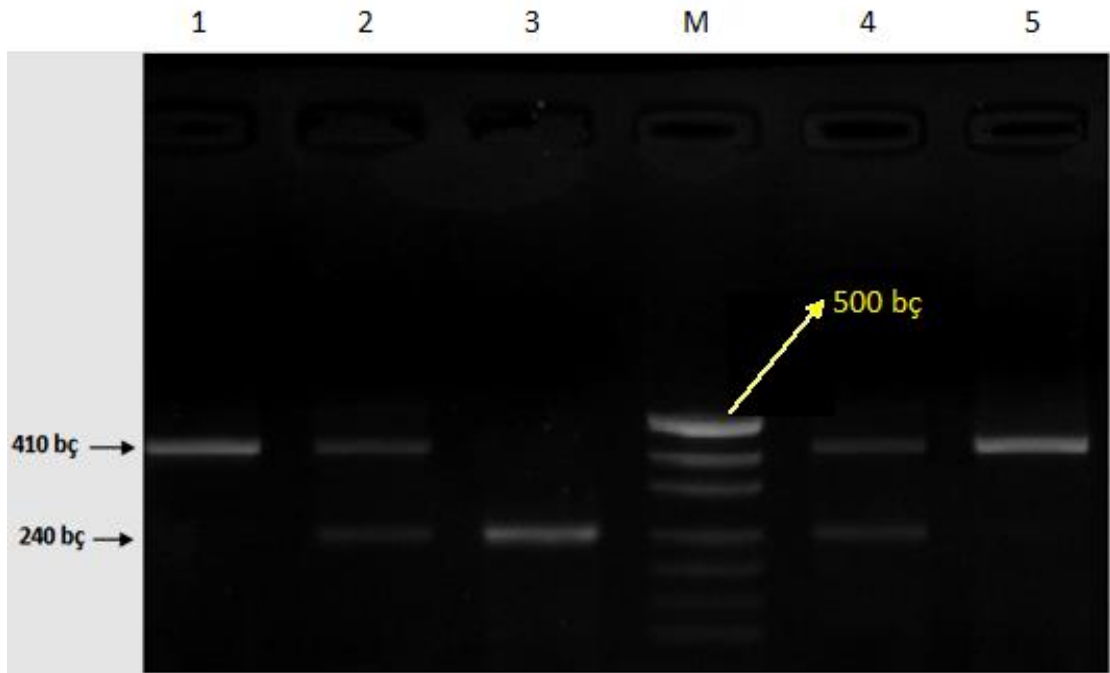
4.1. DNA'NIN KALİTATİF TAYİNİ

Genomik DNA'lar %2'lik agaroz jel elektroforezinde her bir bölge için analiz edildi. Genomik DNA'lara ait bantlar ultraviyole (UV) ışık altında gözlemlendi.

4.2. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PZR) ANALİZLERİ

IL-IRA geni VNTR polimorfizmi, Tablo 3.3'te gösterilen PZR karışımı ve Tablo 3.4.'te belirtilen PZR programına göre çoğaltılarak %2'lik agaroz jel elektroforezinde incelendi.

UV'de belirlenen bant boylarına göre PZR ürünleri değerlendirildi. Çalışmamızda *IL-IRA* geninin 2. intronundaki 86 bç'lik VNTR polimorfizminde en sık görülen alel 410 bç uzunluğunda 86 bç'lik tekrar bölgesini 4 kez içeren *IL-IRA1* (a1) olarak gözlemlendi. Tekrar bölgesini iki kez içeren *IL-IRA2* (a2) 240 bç uzunluğunda, 3 tekrarlı *IL-IRA3* (a3) ise 325 bç uzunluğundadır. İkinci introndaki 86 bç'in beş kez tekrar etmesi sonucu 500 bç uzunluğunda *IL-IRA4* (a4), altı kez tekrar etmesi sonucu ise 595 bç uzunluğunda *IL-IRA5* (a5) aleli oluşmaktaydı.



Şekil 4.1. *IL-IRA* geni PZR ürünlerinin %2'lik agaroz jeldeki görüntüleri.

Şekil 4.1.'de görüldüğü gibi, 410 bç uzunluğunda görülen bant a1, 240 bç uzunluğunda görülen bant a2 olarak adlandırılmıştır. 1 ve 5 numaralı örnekler a1; 2 ve 4 numaralı örnekler a1/a2; 3 numaralı örnek a2, M harfi ise, pUC19 DNA/MspI (HpaII) markını göstermektedir.

Çalışmamızda *IL-1RA* gen polimorfizmi açısından PZR ürünlerinden en sık görülen bant boyları a1/a1, a1/a2 ve a2/a2 olarak belirlendi. Daha az görülenler ise, istatistiksel açıdan diğerleri olarak değerlendirildi.

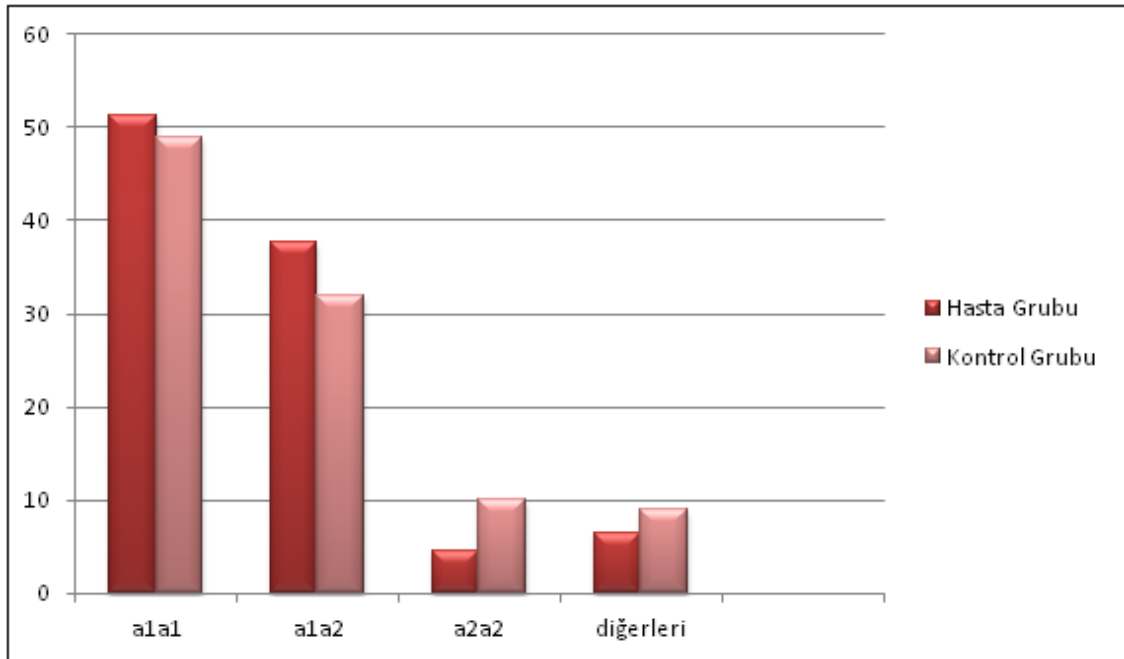
4.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ BULGULARI

Çalışmamız *IL-1RA* gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde genotip sonuçları; toplam 109 Behçet hastasının 56'sı (%51,3) a1/a1, 41'i (%37,6) a1/a2, 5'i (%4,58) a2/a2, 7'si (%6,42) ve diğerleri (a1/a3, a1/a4, a1/a5, a2/a4, a4/a5) olarak belirlenmiştir. Hasta gruplarındaki alel frekanslarında toplam 218 alelden 153'ü (%70,1) a1, 51'i (%23,3) a2 ve 14'ü (%6,4) diğerleri (a3,a4,a5) olarak belirlendi. Behçet hastalarının ve kontrol gruplarının genotip ve alel sıklıkları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.2.).

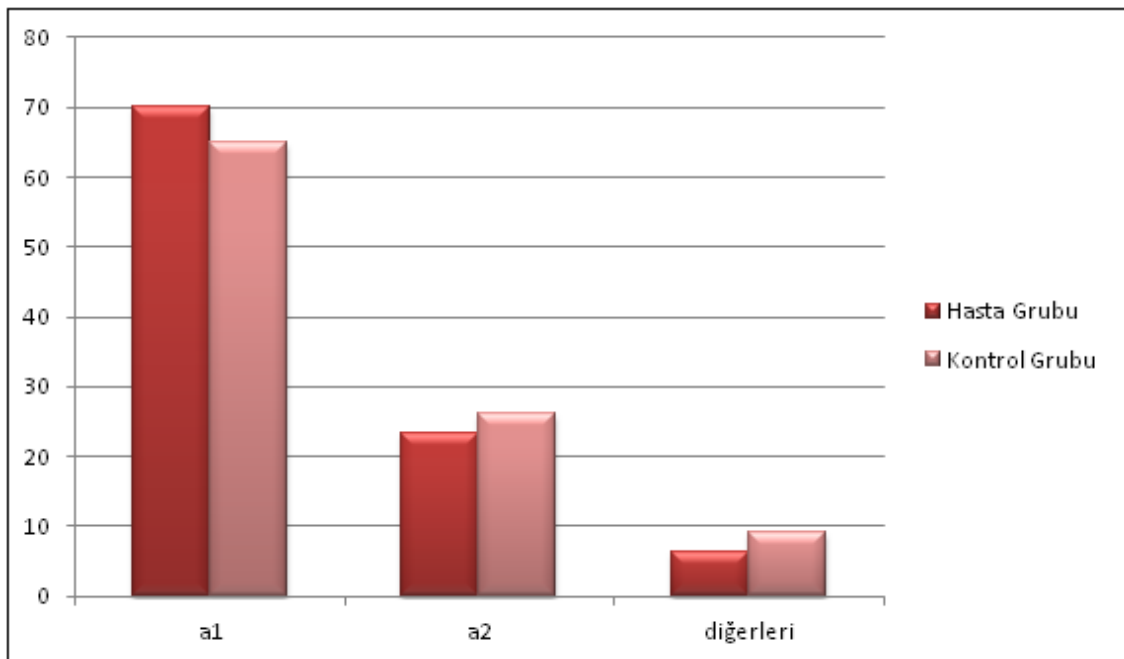
Tablo 4.2. Çalışmamızdaki Behçet hasta grubu ile kontrol grubunun *IL-1RA* gen polimorfizmindeki genotip ve alel dağılımının gösterimi

	Hasta Grubu n=109 (%)	Kontrol Grubu n=100 (%)	P	OR (%95CI)
Genotip				
a1/a1	56 (51,3)	49 (49)	0,37	
a1/a2	41 (37,6)	32 (32)		
a2/a2	5 (4,58)	10 (10)		
Diğerleri (a1/a3, a1/a4, a1/a5, a2/a4, a4/a5)	7 (6,42)	9 (9)		
Alel				
a1	153 (70,1)	130 (65)	0,26	1,267 (0,83±1,91)
a2	51 (23,3)	52 (26)	0,53	0,869 (0,555±1,359)
Diğerleri (a3, a4, a5)	14 (6,4)	18 (9)	0,33	0,694 (0,329±1,443)

Hasta ve kontrol grubundaki a1/a1, a1/a2, a2/a2 ve diğerleri (a1/a3, a1/a4, a1/a5, a2/a4, a4/a5) genotip sıklıkları ve a1, a2 ve diğer alel sıklıkları arasındaki farklar bir histogram ile gösterilerek daha anlaşılır hale getirildi (Şekil 4.2) (Şekil 4.3).



Şekil 4.2. Behçet Hasta Grupları ve Kontrol Gruplarında Genotip Frekanslarının Karşılaştırılması (hasta grubu n=109, kontrol grubu n=100)



Şekil 4.3. Behçet Hasta Grupları ve Kontrol Gruplarında Alel Frekanslarının Karşılaştırılması

Çalışmamızdaki Behçet hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin *IL-1RA* gen polimorfizmine göre değerlendirilmesi Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Behçet hastalarının klinik bulguları değerlendirildiğinde, toplam 109 hastanın tamamında oral aftların gözleendiği görüldü. Yapılan Ki-kare ve varyans analizleri sonucunda hastalara ait cinsiyet, yaş, klinik bulgular (genital ülser, papülopüstüler, eritema nodozum, oküler tutulum, deri tutulumu), hastalık ile tedavi süreci, kolşisin ve tedaviye cevabı verileri ile *IL-1RA* gen polimorfizmi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Tablo 4.3. Çalışmamızdaki Behçet hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin *IL-1RA* gen polimorfizmine göre değerlendirilmesi

İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti (IL-1RA)						
Karakterler	Toplam	a1/a1	a1/a2	a2/a2	Değerleri	p
Cinsiyet n(%)						
Kadın	60 (55,0)	32 (57,1)	21 (51,2)	21 (40,0)	5 (71,4)	
Erkek	49 (45,0)	24 (42,9)	20 (48,8)	20 (60,0)	2 (28,6)	0,66
Yaş (yıl)	36,56±9,57	36,95±9,31	36,32±9,88	36,60±8,56	34,86±12,22	0,95
Klinik Bulgular, n(%)						
Genital Ülser						
Var	94 (86,2)	48 (85,7)	37 (90,2)	3 (60,0)	6 (85,7)	
Yok	15 (13,8)	8 (14,3)	4 (9,8)	2 (40,0)	1 (14,3)	0,32
Papülopüstüller						
Var	78 (71,6)	39 (69,6)	31 (75,6)	4 (80,0)	4 (57,1)	
Yok	31 (28,4)	17 (30,4)	10 (24,4)	1 (20,0)	3 (42,9)	0,72
Eritema nodozum						
Var	66 (60,6)	33 (58,9)	24 (58,5)	3 (60,0)	6 (85,7)	
Yok	43 (39,4)	23 (41,1)	17 (41,5)	2 (40,0)	1 (2,3)	0,57
Oküler Tutulum						
Var	100 (91,7)	50 (89,3)	38 (92,7)	5 (100,0)	7 (100,0)	
Yok	9 (8,3)	6 (10,7)	3 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0,66
Deri Tutulumu						
Var	83 (76,1)	44 (78,6)	27 (65,9)	5 (100,0)	7 (100,0)	
Yok	26 (23,9)	12 (21,4)	14 (34,1)	0 (0)	0 (0)	0,09
Hastalık Süreci (yıl)	7,38±6,54	7,44±5,88	6,63±5,29	9,20±9,47	10,07±13,86	0,55
Tedavi Süreci (yıl)	6,16±6,98	5,91±5,96	5,21±4,85	7,80±10,28	9,78±14,05	0,45
Tedavi Kolşisin n(%)						
500 mg	5 (100,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0)	
1000 mg	18 (100,0)	9 (50,0)	5 (27,8)	2 (11,1)	2 (11,1)	0,68
1500 mg	43 (100,0)	22 (51,2)	15 (34,9)	1 (2,3)	5 (11,6)	
1000/1500 mg	16 (100,0)	10 (62,5)	5 (31,3)	1 (6,3)	0 (0)	
Tedaviye cevabı						
Var	53 (67,1)	26 (63,4)	16 (61,5)	5 (100,0)	6 (85,7)	
Yok	26 (32,9)	15 (36,6)	10 (38,5)	0 (0)	1 (14,3)	0,24

Veriler Ki-kare ve varyans analizleriyle değerlendirildi. Yaş, hastalıkla tedavi süreci için ortalama±standart sapma değerleri verildi. mg: miligram

5. TARTIŞMA

BH, tüm sistemleri etkileyebilen kronik multisistematik bir hastalıktır (URL-2, 2015). BH; tekrarlayan oral aftları, genital ülserler, eritema nodozum benzeri deri lezyonları ve üveit ile karakterize bir hastalıktır (Adamentiades, 1930). BH'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir (Alpsoy, 1998). Fakat genetik, mikrobiyal, immünolojik ve çevresel faktörlerden etkilenebileceği düşünülmektedir (URL-3, 2015).

Sitokinler, hücrelerarası iletişimi sağlayan ve biyolojik fonksiyonları düzenleyen protein ve glikoprotein yapısındaki moleküllerdir (Yılmaz ve Turgay, 2009). BH'nin oluşmasında sitokin üreten hücrelerin etkili olabileceği saptanmıştır (Guenane ve ark.'ları, 2006., Mendoza-Pinto, 2009). Sitokinlerin düzeyinin, BH'nin aktif döneminde arttığı bilinmektedir (Akman ve Alpsoy, 2009).

Sitokinlerin bir üyesi olan *IL-1*; monositler, lenfositler, endotel hücreler ve mikroglyalar gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden salınmaktadır (Suzuki ve ark.'ları, 1993). *IL-1* gen ailesi iki agonist (*IL-1 α* , *IL-1 β*), iki reseptör (*IL-1RI*, *IL-1RII*) ve bir de antagonistten (*IL-1RA*) oluşmaktadır (Dinarello, 1996., Santilla, 1998).

IL-1RA geninin 2. intronuna ard arda değişik kopya sayısına sahip tekrarların girişi sonucu görülen polimorfizme VNTR polimorfizmi adı verilmektedir (Joanna ve ark.'ları, 1993). Bu polimorfik bölge için 5 alel tanımlanmıştır. VNTR polimorfizmine göre; 86 bç'in dört tekrarının 2. intronun içine girmesi sonucu 410 bç uzunluğunda olmasına alel-1 (a1), 86 bç iki tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 240 bç uzunluğunda alel-2 (a2), 86 bç üç tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 325 bç uzunluğunda alel-3 (a3), 86 bç beş tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 500 bç uzunluğunda alel-4 (a4), 86 bç altı tekrarın 2. intronun içine girmesi sonucu 595 bç uzunluğunda alel-5 (a5) oluşmaktadır (Tarlow ve ark.'ları, 1993).

Çalışmamızda, *IL-1RA* genindeki 86 bç'lik VNTR polimorfizminin BH ile ilişkisini araştırdık. Yaş ortalaması $36,56 \pm 9,571$ olan 109 Behçet hastası ile yaş ortalaması $36,64 \pm 2,294$ olan 100 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. *IL-1RA* gen polimorfizmi ile BH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca klinik bulgulardan genital ülser, papülopüstüler, eritema nodozum, oküler tutulum ve deri tutulumu, tedaviye cevap, kolşisin kullanım miktarı, hastalık ve tedavi süreci değerlendirildi. *IL-1RA* gen polimorfizmi ile BH'nin klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Tüm analiz sonuçlarına bakıldığında, klinik bulgulardan deri tutulumunun p değerinin 0,09 olması anlamlı kabul edilen değere en yakın olduğu gözlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, deri tutulumu olan hastalarda a2/a2 ve diğerleri genotiplerinin hiç gözlenmemesi, bu genotiplerin Behçet hastalarında deri tutulumuna neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak polimorfizm çalışmalarının farklı ırklar ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle elde ettiğimiz bulguların farklı çalışmalarla desteklenmesine gereksinim duyulmaktadır.

IL-1RA gen polimorfizmlerinin farklı çalışmalardaki, genotip analizi ve alel frekansı değerlendirilmelerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedeninin farklı ırklar ve etnik gruplardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Duff, 1994). Bu durum Behçet hastalığının nedenlerinin araştırılmasında zorlaştırıcı bir faktör olmaktadır. Çünkü Behçet hastalığının prevalansı Orta Asya kökenli insanlarda, Amerikalılara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu durum klinik, sosyal, coğrafik farklılıklara ve yoğun bakım ünitelerine erişim imkanına bağlı olarak değerlendirilmiştir.

Eisenberg ve ark.'ları 1990'daki çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da 4-tekrar içeren a1 ile 2-tekrar içeren a2'nin oranları daha sık gözlemlendiği belirlenmiştir. Diğer alellerin ise (3,5,6-tekrar içeren) genel popülasyona göre daha az görüldüğü saptanmıştır.

IL-1RA VNTR gen polimorfizmi alel-2 ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (Bioque ve ark.'ları, 1995., Andus ve ark.'ları, 1997., Tountas ve ark.'ları, 1999), lupus eritematosus (Tjernstrom, 1999), alopesi areata (Tarlow ve ark.'ları, 1994), sedef hastalığı (Tarlow ve ark.'ları, 1997) ve multiple skleroz (Luomala ve ark.'ları., 2001) arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, *IL-1RA* VNTR gen polimorfizm alel-2'nin, kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir.

Kafkas toplumunda yapılan bir çalışmada iskemik inme hastalığı olan 516 hasta grubu ile 380 kontrol grubunda *IL-1RA* VNTR gen polimorfizmine bakılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hasta grubunda a1/a1 genotipi 250 kişide (%48,4), a1/a2 genotipi 195 kişide (%37,8), a2/a2 genotipi 40 kişide (%7,8) ve diğer genotipler 31 kişide (%6,0) gözlenirken, kontrol grubunda ise a1/a1 genotipi 181 kişide (%47,6), a1/a2 genotipi 158 kişide (%41,6), a2/a2 genotipi 26 kişide (%6,8) ve diğer genotipler ise 15 kişide (%3,9) olarak gözlenmiştir. İskemik inme hastalığı ile *IL-1RA* gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Leema, 2014). Bu çalışmada, bizim çalışmamızdaki genotip sıklıklarına benzer sonuçlar görülmektedir.

2013 yılında, İran'da Milad ve ark.'ları kadınlarda görülen uterus leiomyom hastalığının *IL-1RA* VNTR gen polimorfizmine etkisini incelemişlerdir. Bu çalışma 99 hasta grubu ile 102 kontrol grubundan oluşmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre a1/a1 genotipi 58 kişide (%58,6), a1/a2 genotipi 24 kişide (%24,2), a2/a2 genotipi 7 kişide (%7,1), a1/a3 genotipi 6 kişide (%6,1), a2/a3 genotipi 2 kişide (%2) ve a3/a3

genotipi 2 kişide (%2) gözlenirken, kontrol grubunda a1/a1 genotipi 61 kişide (%74), a1/a2 genotipi 18 kişide (%17,8), a2/a2 genotipi 16 kişide (%15,8), a1/a3 genotipi 5 kişide (%5) ve a2/a3 genotipi 2 kişide (%2) olarak gözlenmiştir. Kontrol grubunda a3/a3 genotipi ise hiç gözlenmemiştir. Bu çalışma bulgularına göre; *IL-1RA* VNTR gen polimorfizmi ile uterus leiomyom hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Aggelakis ve ark.'ları 2009 yılında, Yunan toplumunda 351 multiple skleroz hastası ve 375 kontrolde yaptıkları çalışmada *IL-1RA* gen polimorfizmi ile hastalığın varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Bulgar toplumunda, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve dermatomyozit (DM) hastalıkları ile *IL-1RA* VNTR gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Toplam 91 hasta (36'sı DM, 55'i ise SLE) grubu ve 112 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada sadece üç alel 4-tekrar (a1), 2-tekrar (a2) ve 5-tekrar (a3) hasta ve kontrol gruplarında saptanmıştır. Sonuçlara göre SLE hastalarında a2 aleli istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,02) (Kamenarska, 2014). Bu çalışmanın bulgularına göre; bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tam tersi olduğu gözlenmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

BH'ye neden olan faktör ya da faktörler hala bulunamamıştır. Bu konuda birçok çalışma yapılmasına rağmen, sitokinlerin genetik polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Çalışmamızda, *IL-1RA* genindeki 86 bç'lik VNTR polimorfizminin BH oluşumuna etkisi ortaya konmaya çalışılmıştır.

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran BH tanısı konan 109 hasta grubu ve sağlıklı 100 birey çalışma grubunu oluşturmuştur. Yaş ortalaması $36,56 \pm 9,571$ (en düşük 16, en yüksek 66) olan Behçet hastası ile yaş ortalaması $36,64 \pm 2,294$ (en düşük 24, en yüksek 44) olan kontrol grubu *IL-1RA* gen polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. BH ile *IL-1RA* gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

BH'nin klinik bulguları olan genital ülser, papülospüstüler, eritema nodozum, oküler tutulum ve deri tutulumu ile *IL-1RA* VNTR gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca hastalık süreci, tedavi sürecinde kullanılan kolşisin miktarları ve tedaviye cevabına göre *IL-1RA* VNTR gen polimorfizmi incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

IL-1RA VNTR gen polimorfizminde genotipleme ile bir Behçet hastasının patogenez riskinin derecesini bilmenin klinikteki önemi; ilaç tedavileri öncesinde kişiye özel önlemler alınmasını sağlayabilmektedir. Çalışmalarda örneklem sayıları yetersiz kalmaktadır. Çalışmaların çok geniş popülasyonlarda yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Abbas A.K., Cellular and Molecular Immunology 6Th Edition. 2007.
- Adamantiades B. A case of recurrent hypopyon iritis. *Medical Society of Athens*. 1930; 586-93.
- Aggelakis K., Zacharaki F., Dardiotis E., Xiromerisiou G., Tsimourtou V., Ralli S., Gkaraveli M., Bourpoulas D., Rodopoulou P., Papadimitriou A., Hadjigeorgiou G. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Greek multiple sclerosis (MS) patients with bout-onset MS 30 october 2009.
- Ahmad T., Wallace G.R., James T. ve ark.'ları. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms *Arthritis Rheum* 2003;48:807-13.
- Akman A. ve Alpsoy E. Behcet's Disease: Current Aspects in the Etiopathogenesis., *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi*, Galenos Yayıncılık., *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 32-8.
- Akman-Demir G., Baykan-Kurt B., Serdaroglu P., Gürvit H., Yurdakul S., Yazıcı H., Bahar S., Aktin E. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome. *Arch Neurol*. 1996 Jul;53(7):691-4.
- Akyol G, Şengil Z., Baysal B. İnterlökinler. *S Ü Tıp Fak Derg* 1994; 10: 117-123.
- Alpsoy E., *Distribution and frequency of papulopustular lesions in Behçet's disease*, *Int J Dermatol*. 1998; 37:839-843.
- Alpsoy E., Yılmaz E., Savas A., Coskun M., Yegin O. HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients. *J. Dermatol*. 1998; 25:158-162.

- Alpsoy E. ve Akman A.. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde yeni kavramlar. *Türk Klin J Int Med Sci.*, 2007; 3(9):8-14.
- Al-Rawi Z.S., Neda A.H.: Prevalence of Behçet's Disease among Iraqis. *Adv Exp Biol* 2003; 528:37-41.
- Andus T., Daig R., Vogl D. Imbalance of the interleukin 1 system in colonic mucosa association with intestinal inflammation and interleukin-1 receptor antagonist genotype 2. *Gut*. 1997; 41:651–657.
- Arayssi T., Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:183-188.
- Arend W.P. Interleukin-1 receptor antagonist. A new member of the interleukin-1 family. *J Clin Invest*, 1991 Nov; 88 (5): 1445-51.
- Arend W.P., Malyak M., Guthridge C.J., ve ark.'ları. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol*. 1998; 16:27–55.
- Arend W.P. ve Gabay C. Physiologic role of interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Res*:2000; 2(4):245-8. Epub May 19. Review.
- Arend W.P. Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of interleukin-1 receptor antagonist. *Semin Arthritis Rheum*. 2001; Apr;30(5 Suppl 2):1-6.
- Arend W.P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002; 13(4-5):323-340.
- Atkins E. The pathogenesis of fever. *Physiol. Rev*. 1960;40:580-646.
- Bayvot, A., Behçet Hastalığının Etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 2004; 14, 15-21.

- Bioque G., Crusius J.B., Koutroubakis I. Allelic polymorphism in IL-1b and IL-1 receptor antagonist genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol.* 1995; 102:379–383.
- Borish L. C. ve Steinke J. W. 2. Cytokines and chemokines. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2003; 111, S460–S475. doi:10.1067/mai.108.
- Campbell I.L. Cytokine-mediated inflammation, tumorigenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. *Brain Res Rev*, 2005; 48: 2, 166-177.
- Carter D.B., Deibel M.R, Dunn C.J., Tomich C.S.C., Laborde A.L., Slightom J.L., Berger A.E., Bienkowski M.J., Sun F.F., Mcewan R.N., Harris P.K.W., Yem A.W., Waszak G.A., Chosay J.G., Sieu L.C., Hardee M.M., Zurcherneely H.A., Reardon I. Purification, cloning, expression and biological characterization of an interleukin-1receptor antagonist protein. *Nature.* 1990; 344:633-638.
- Chang H.K., Kim, J.U., Cheon, K.S., Chung, H.R., Lee, K.W., Lee, I.H., HLAB51 And its Allelic Types in Association with Behçet’s Disease and Recurrent Aphthous Stomatitis in Korea. *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19, 31-35.
- Colotta F., Re F., Muzio M., Bertini R., Polentarutti N., Sironi M., Giri J.G., Dower S.K., Sims J.E., Mantovani A. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 1993; 261:472-475.
- Costantini, S., Capone, F., Miele M., Guerriero E., Napolitano M., Colonna G., & Castello G. CytokineDB: a database collecting biological information. *Bioinformatics*, 2009; 4, 92–93. doi:10.6026/97320630004092.

- Demirhindi O., Yazıcı H., Binyıldız P.: Silivri Fener köyü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içerisinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1981; 12:509-14.
- Dinarello C.A., Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-2147.
- Dinarello C.A., Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 29(856):1-11.
- Duff G.W. Molecular genetics of cytokines: Cytokines in chronic inflammatory disease. In: Thompson A Edition. *The cytokine handbook*, 2nd edn. London: Academic Press, 1994: 21-30.
- Eguia A., Villarroel M., Conde R.M., Echebarria M.A., Aguirre J.M. Adamantiades- Behçet disease: An enigmatic process with oral manifestations. *Med Oral Patol OralCir Bucal* 2006; 11: E6 -11.
- Eisenberg S.P., Evans R.J., Arend W.P., Verderber E., Brewer M.T., Hannum C.H., Thompson R.C. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature.* 1990; Jan 25;343(6256):341-6.
- Ergun T., Ince U., Eksioğlu-Demiralp E., Direskeneli H., Gurbuz O., Gurses L., et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904-909.
- Guenane H., Hartani D., Chachoua L., Lahlou-Boukoffa O.S., Mazari F., Touil-Boukoffa C. Production of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in Behçet's uveitis and idiopathic uveitis. *J Fr Ophtalmol.* 2006; 29(2):146-52.

- Hamzaoui K., Ayed K., Slim A., Hamza M., Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patient's with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990; 79:28-34.
- Hamzaoui K., Hamzaoui A., Guemira F., Bessioud M., Hamza M., Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31:205-210.
- Haskill S., Martin G., Van Le L., Morris J., Peace A., Bigler C.F., Jaffe G.J., Hammerberg C., Sporn S.A., Fong S., Arend W.P., Ralph P. cDNA cloning of an intracellular form of the human interleukin-1 receptor antagonist associated with epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; May 1;88 (9): 3681-5.
- Ilknur T., Pabuccuoglu U., Akin C., Lebe B., Gunes A.T. Histopathologic and Direct immunofluorescence Findings of the Papulopustular Lesions in Behçet's Disease. *Eur J Dermatol*, 2006; 16, 146-150.
- International Study Group of Behçet's Disease. Criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990; 335:1078-1080.
- İdil A., Gürler A., Boyvat A., Çalışkan D.: The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9:325-31.
- Jaiswal D., Trivedi S., Singh R., Dada R., Singh K. Association of the IL1RN Gene VNTR Polymorphism with Human Male Infertility. *PLoS ONE* 2012; 7(12): e51899., doi:10.1371/journal.pone.0051899.
- Joanna K., Tarlow Alexandra I. F., Blakemore A., Lennard S., Howard N. Hughes Steinkasserer A. Gordon W. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist

gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat. *Human Genetics* 1993; May 91(4): 403-404.

Kamenarska Z., Dzhebir G., Hristova M., Savov A., Vinkov A., Kaneva R., Mitev V. and Doumishev L. IL-1RN VNTR polymorphism in adult dermatomyositis and systemic lupus erythematosus. *Dermatol Res Pract.* doi: 2014; Aug 19: 953597.

Kaneko F., Nakamura K., Sato M.: Epidemiology and Behcet's disease in Asian countries and Japan. *Adv Med Biol* 2003; 528:25-9.

Khairallah M., Accorinti M., M.D., Cristina Muccioli C. ve ark.'ları. Epidemiology of Behçet disease. *Ocular Immunology & Inflammation* 2012; 20(5): 324-335.

Khosla S., Peterson J.M., Egan K., Jones J.D., Riggs B.L. Circulating cytokine levels in osteoporotic and normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:707–711.

Leema R.P., Souvik S., Ankit P., Mark A.L. and Raji P.G. Analysis of the Interleukin-1 reseptor antagonist gene variable number tandem repeats in ischemic stroke. *Journal of stroke and cerebral disease*, 2014; vol:23, No. 6 (July), pp 1599-1603.

Lehner T., Lavery E., Smith R., van der Zee R., Mizushima Y., Shinnick T.: Association between the 65-kilodalton heat shock protein, streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Beh- çet's disease. *Infect Immun* 1991;59:1434-41.

Luomala M., Lehtimäki T., Elovaara I. A study of interleukin-1 cluster genes in susceptibility to and severity of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2001; 185:123–127.

- Mansfield J.C., Holden H., Tarlow J.K. ve ark.'ları. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology* 1994; 106:637–42.
- Manzoli A., Andreotti F., Varlotta C. ve ark.'ları. Allelic polymorphism of the interleukin-1 receptor antagonist gene in patients with acute or stable presentation of ischemic heart disease. *Cardiologia* 1999;44: 82530.
- Masuda K., İnaba G., Mizushima H., Yaoita H. Anation-wide survey of Behçet's disease in Jaya. *J Ophtalmol* 1975; 19:278.
- Marshall S.E. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 18, No.3, pp. 291-311, 2004.
- Mendoza-Pinto C., García-Carrasco M., Jiménez-Hernández M., Hernández C.J., Riebeling N.C., Zavala A.N., Recabarren M.V., Espinosa G., Quezada J.J., Cervera R. Etiopathogenesis of Behcet disease. *Autoimmun Rev*, 2009.
- Milad M.K., Saeedeh S., Azam H., Maryam M., Ehsan T., Minoo Y., Lida N. ve Farzaneh F.M. Lack of association between IL-1 reseptor antagonist gene 86bp VNTR polymorphism and uterine leiomyoma. 2013; Nov 19.
- Mwantembe O., Gaillard M.C., Barkhuizen M. Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients with inflammatory bowel disease (IBD) and in control individuals. *Immunogenetics*: 2001; 52:249–254.
- Nemetz A., Kope A., Molnar T. ve ark.'ları. Significant differences in the interleukin-1b and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in a Hungarian population with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:175–9.

- Oğuz G., Cytokine polymorphism catalog (CytoCAT) for the analysis of phenotype associations, A Thesis Submitted to the Graduate School of Informatics of the Middle East Technical University, 2014.
- Önder M. ve Güner M.A. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci.*, 2007; 3:4-7.
- Önder M. Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji, *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 28-31.
- Patterson D, Jones C, Hart I, Bleskan J, Berger R, Geyer D, Eisenberg SP, Smith MF Jr, Arend WP. The human interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) gene is located in the chromosome 2q14 region. *Genomics*. 1993;15:173–176.
- Rizzi R., Bruno S., Dammacco R.: Behçet's disease: An immune-mediated vasculitis involving vessels of all sizes. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27:225-32.
- Sahin S., Akoglu T., Direskeneli H., Sen L.S., Lawrence R.: Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:128-33.
- Sakane T.: New perspective in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14:89-96.
- Santilla S., Savinainen K., Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1beta production in vitro. *Scand J Immunol.*, 1998; 47: 195-198.
- Sims J.E., Gayle M.A., Slack J.L., Alderson M.R., Bird T.A., Giri J.G., Colotta F., Re F., Mantovani A., Shanebeck K., Grabstein K.H., Dower S.K., Interleukin-1 signalling occurs exclusively via the type I receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993; 90:6155-6159.
- Sims J.E. ve Dower S.K., Interleukin-1 receptors. *Eur. Cytokine Netw.* 1994; 5:539-546.

- Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochemical Pharmacology*, 78 (2009) 539–552.
- Stein R.C., Dalgleish A.G.: Immunomodulatory agents: The cytokines. *Euro J Cancer* 1994; 30A: 400-404.
- Steinkasserer A., Spurr N.K., Cox S., Jeggo P., Sim R.B. The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1 alpha and IL-1 beta loci. *Genomics*. 1992; 13:654–657.
- Suzuki N., Kansas G., Engleman E.G. : Lymphocytes. In : Arthritis and allied conditions. McCarty DJ, Koopman WJ (Eds). Lea and Febiger pp. 1993; 377-387.
- Tarlow J.K., Blakemore A.I., Lennard A., Solari R., Huges H.N., Steinkasserer A., Duff G.W. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat, *Human Genetics* (4):1993; 173-176.
- Tarlow J.K., Clay F.E., Cork M.J., Blakemore A.I., McDonagh A.J., Messenger A.G. Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Invest Dermatol*. 1994; 103(3):387–390.
- Tarlow J.K., Cork M.J., Schmidt-Egenole M. Association between interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and early and late-onset psoriasis. *Br J Dermatol*. 1997; 136:147–148.
- Tjernstrom F., Hellmer G., Nived O., Truedsson L., Sturfelt G. Synergetic effect between interleukin-1 receptor antagonist allele (ILRN*2) and MHC class II

(DR17,DQ2) in determining susceptibility to systemic lupus erythematosus lupus. 1999;8:103–108.

Tountas N.A., Casini-Raggi V., Yang H. Functional and ethnic association of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1999; 117:806–813.

Trotta P.P.: Cytokines: An Overview. *Am J Repro Immunol* 1991; 25: 137-141.

Tugal-Tutkun I., Ozyazgan Y., Akova Y.A., Sullu Y., Akyol N., Soylu M., Kazokoglu H. The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Turkey: VKH in Turkey. *Int Ophthalmol*. 2007; Apr-Jun;27(2-3):117-23.

Tursen U., Gurler A., Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42:346-351.

Tüzün Y., Yurdakul S., Mat C., Hamuryudan V., Tüzün B., Yazıcı H. : Epidemiology of Behcet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996; 35:618-20.

URL-1: <http://www.behcethastaligi.org/> Erişim: Aralık, 2015.

URL-2: <http://www.sağlık.net/behcet.html> Erişim: Aralık, 2015.

URL-3: <http://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/behcetsdisease/basics/definition/con-20027549> Erişim: Aralık/2015.

URL-4: http://www.behcets.com/site/c.8oIJJRPsGcISF/b.9145373/k.C2D8/Behcet8217s_Disease.htm Erişim: Aralık, 2015.

URL-5:<http://emedicine.medscape.com/article/329099-overview#a7>Erişim: Aralık/2015.

URL-6:<http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Beh%C3%A7et-Hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1.pdf> Erişim: Aralık/2015.

URL-7: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1753984/> Erişim: Ocak/2016.

URL-8: http://behcet.medicine.ankara.edu.tr/?page_id=63 Erişim: Ocak/2016.

URL-9:<http://www.behcethastaligi.org/behcet-hastaligi-belirtileri.html>

Erişim: Aralık/2015.

URL-10: <http://www.turkdermatoloji.org.tr/icerik.php?id=108> Erişim: Aralık/2015.

URL-11:<http://sagbil.yyu.edu.tr/Dergi/2006-1/127-138%20Onder.pdf>Erişim:

Aralık/2015.

URL-12:<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/arsiv/article/view/5000072634/5000066881>

Erişim: Aralık/2015.

URL-13: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL1RN> Erişim: Ocak/2016.

URL-14: [Http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary?db=core;g=](Http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary?db=core;g=ENSG_00000136689;r=2:113107214113134016;t=ENST00000409930)

ENSG_00000136689;r=2:113107214113134016;t=ENST00000409930

Erişim: Ocak/2016.

URL-15: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3557> Erişim: Ocak/2016.

URL-16:[http://www.uniprot.org/blast/?about=P18510\[26-](http://www.uniprot.org/blast/?about=P18510[26-177]&key=Chain&id=PRO_0000015328)

177]&key=Chain&id=PRO_0000015328

Erişim: Ocak/2016.

Wesche H., Korherr C., Kracht M., Falk W., Resch K., Martin M.U. The Interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1 RacP) is essential for Interleukin induced activation of interleukin receptor-associated kinase (IRAK) and stressactivated protein kinases (SAP Kinase). *J.Biol. Chem.* 1997; 272(12):7727-7731.

Witkin S.S., Linhares I.M., Gerber S., Caetano M.E., Segurado A.C. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and circulating levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in Brazilian women. *J Virol.* 2001; Jul: 75(13): 6242-4.

- Vamvakopoulos J., Green C., Metcalfe S. "Genetic control of IL-1 β bioactivity through differential regulation of the IL-1 reseptor antagonist", *European Journal of Immunogenetics*. 2002; 32: 2988-2996.
- Verity D.H., Marr J.E., Ohno S., Wallace G.R., Stanford M.R. Behçet's Disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54: 213-220.
- Verity D.H., Wallace G.R., Vaughan R.W. ve ark.'ları. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1175-1183.
- Yıldırım M., Kılınç, Y., Ceyhan M.A., Behçet Hastalığı Patogenezindeki Yenilikler. *S.D.Ü.Tıp Fak Dergisi*, 2009; 16, 29-34.
- Yılmaz Ö. ve Turgay N., Sitokin İlişkili Hücre İçi Sinyal İletimi ve Paraziter Enfeksiyonlardaki Önemi adlı derleme, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2009; 33 (4): 301 - 306.
- Yurdakul S. Behçet sendromunun epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2:66-7.
- Yurdakul S., Tüzün Y., Mat M.C., Özyazgan Y., Yazıcı H.: *Dermatoloji*. 2. baskı. İstanbul, 1998; 1 : 393-99.
- Zoubloulis C.C. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150:488- 498.

ÖZGEÇMİŞ**Adı Soyadı:** Gül Dursun**Doğum Yeri:** Altındağ / ANKARA**Doğum Tarihi:** 19.01.1989**Öğrenim Durumu:** Yüksek Lisans Devam Ediyor**Medeni Durumu:** Evli**Yabancı Dil:** İngilizce**Eğitim Durumu:**

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	BİYOLOJİ	Selçuk Üniversitesi	2007-2011
Y. Lisans	TIBBİ BİYOLOJİ A.B.D.	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	2013-Devam Ediyor