

# Investigations of genetic polymorphisms related to Behçet's disease in Turkish population

Behçet hastalığı ile ilgili Türk popülasyonundaki genetik polimorfizm araştırmaları

Elif Oğuz<sup>1</sup>, Abdullah Tuncay Demiryürek<sup>2</sup>, Belgin Alaşehirli<sup>2</sup>, Ahmet Mesut Onat<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Harran, Şanlıurfa, Turkey

<sup>2</sup>Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Faculty of Medicine, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey

## Abstract

It is known that genetic variations are associated with some diseases and increase developing of some diseases while decrease some of them. The recent studies show that genetic polymorphisms have a role on susceptibility and prognosis of Behçet's disease (BD). Knowing the polymorphisms associated with BD and the side of these associations will be useful for explaining the pathogenesis of the disease and to develop more effective therapies. In this review we aimed to overview the recent studies investigated the polymorphisms which may have a role in BD in Turkish population.

**Keywords:** Behçet's disease; genetic association; polymorphism

## Özet

Genetik farklılıkların bazı hastalıklarla ilişkili olduğu ve buna bağlı olarak hastalıkların oluşma riskini azaltabildiği ya da artırabildiği bilinmektedir. Son yapılan çalışmalar genetik polimorfizmlerin Behçet hastalığına yatkınlık ve hastalığın seyri üzerinde rol oynadığını göstermektedir. BH ile ilişkili polimorfizmlerin ve bu ilişkilerin hangi yönde olduğunun bilinmesi hem hastalığın patojenezinin tam olarak aydınlatılmasında ve hem de buna paralel olarak daha etkin tedavilerin geliştirilmesinde yardımcı olacaktır. Bu derlemede Türk popülasyonunda BH'de rolü olabileceği düşünülen genetik polimorfizmlerin araştırıldığı çalışmaların güncel olarak gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı; genetik ilişki; polimorfizm

## Giriş

Behçet hastalığı (BH), dünyada ilk kez 1937 yılında Türk Dermatoloji Profesörü Hulusi Behçet tarafından tekrarlayıcı oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklitten oluşan ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Yıllar içinde tüm sistemleri tutabilen kronik multisistemik bir hastalık olduğu görülen BH birçok sistemi etkileyebilen sistemik bir vaskülit olarak tanımlanmıştır (1,2).

Behçet hastalığında etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte hastalık coğrafi dağılım göstermekte ve İpek yolu bölgesinde yoğun olarak görülmektedir (3). Bunun yanında ailesel olgular (4,5) ve hastalığın HLA-B\*51 ile ilişkili olması hastalığın patojenezinde genetik faktörlerin önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur (6). Bununla birlikte Behçet hastalarının %60'tan fazla bir oranda HLA-B51 ilişkili olmasına rağmen bu ilişkinin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün %20 civarında olması HLAB-51'in hastalığın mekanizmasını tek başına açıklayamayacağını ve BH'ye yatkınlıkta bazı başka

genlerin de sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (7-9). Nitekim son zamanlarda yapılan çalışmalar başka genlerin de hastalığa yatkınlıkta rolü olabileceğini ortaya koymuştur. Araştırmalar BH'da, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-1 $\beta$ , Fc $\gamma$  reseptörleri, doğal dirençle ilişkili makrofaj protein-1 (NRAMP1), eNOS, Rho-kinaz, RhoA, glikoprotein Ia, protein Z ve CYP2C19 polimorfizmlerinin de önemli rolleri olabileceğini göstermiştir.

Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Behçet hastalığının görülme sıklığının 80-420/100.000 arasında olduğu kaydedilmiştir (10-14). Dünyada yapılan çalışmalarla kıyaslandığında bu hastalığın Türkiye'de görülme oranının Asya'ya göre 20-30 kez, Avrupa ve Amerika'ya göre ise yaklaşık 150 kez daha fazla olduğu göze çarpmaktadır (15). Hastalığın özellikle ülkemizde yoğun olarak görülmesi Türk popülasyonunda genetik incelemelerin önemini artırmaktadır. Bu derlemede de Türk popülasyonunda BH ile ilişkisi araştırılan polimorfizmler anlatılmıştır.

**Correspondence:** Elif Oğuz, Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Harran, Şanlıurfa, Turkey  
Tel:+90 535 4200852 [elifoguz73@harran.edu.tr](mailto:elifoguz73@harran.edu.tr)

**Received:** 12.11.2013 **Accepted:** 29.11.2013  
ISSN 2148-3132 (print) ISSN 2148-2926 (online)  
[www.gaziantepmedicaljournal.com](http://www.gaziantepmedicaljournal.com)  
DOI: 10.5455/GMJ-30-47080



**Sitokinler**

BH ile ilişkili polimorfizm çalışmaları özellikle sitokinler üzerinde yoğunlaşmıştır. Çünkü BH'nin patogenezinde genetiği yatkın bireylerde mikrobiyal ya da çevresel faktörlerle tetiklenen immünolojik anomalikler önemli rol oynamaktadır. BH'deki artmış inflamatuvar reaksiyonlardan özellikle Th1 tipindeki proinflamatuvar sitokinlerin çeşitli hücre kaynaklarından spontan ya da indüklenmiş aşırı ekspresyonunun sorumlu olduğu ve bunun genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (16,17).

İnterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-2, IL-12 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )'nın salgılandığı Th1 hücreleri hipersensitivite reaksiyonlarına aracılık ederken IL (İnterlökin)-4, IL-5 ve IL-10 üretmekte olan Th2 hücreleri ise hücre aracılıklı immüniteyi baskılamaktadır. Bu sitokinlerin stimülasyonu BH gibi inflamatuvar hastalıkların regülasyonunda önemli olan Th1/Th2 dengesinin kontrolünü sağlamaktadır (18,19).

İnflamatuvar süreçlerin oluşması ve kontrolünde anahtar rolü olan TNF- $\alpha$ 'nın BH için önemli bir sitokin olduğu düşünülmektedir (20). TNF- $\alpha$  kodlayan genler major histokompatibilite (MHC) bölgesi içinde HLA-B lokusu komşuluğunda yer almaktadır. TNF- $\alpha$  düzenlenmesinin transkripsiyonel seviyede olduğu ve bu genin promotör bölgesindeki çeşitli tek nükleotid polimorfizmlerin bu sitokinin ekspresyon seviyesindeki değişikliklerle ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır. TNF- $\alpha$  için belirlenmiş olan -238, 308 ve 376 G/A polimorfizmlerinde guanin adenin yerine geçmektedir ve GA genotipi daha düşük TNF- $\alpha$  üretimi ile ilişkilidir (21-25). TNF- $\alpha$  1031 T/C polimorfizminde timidin sitozinin yerine geçmektedir ve TNF- $\alpha$ -1031CC genotipi TNF- $\alpha$  üretiminde artışla ilişkilidir (26). Yapılan çalışmalarda Türk popülasyonunda TNF- $\alpha$  geni -308 G/A (27,28), -376 G/A (27) ve -238 G/A (29) polimorfizmleri BH ile ilişkili bulunmazken TNF- $\alpha$ -1031T/C polimorfizmi (30) (Tablo 1) hastalığa yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur.

Th2 hücreleri tarafından salgılanan ve antiinflamatuvar etkili olan IL-10'un -1082G/A, 819 C/T ve 592C/A promotör polimorfizmlerinin olduğu ve *in vitro* koşullarda -1082G/A polimorfizminde G allelinin ve G içeren haplotiplerinin yüksek, A allelinin ise düşük IL-10 ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31,32). Dilek ve arkadaşlarının (33) yapmış olduğu çalışmada IL-10 -1082 G/A polimorfizmi Türk popülasyonunda BH ile ilişkili bulunurken, Ateş ve arkadaşları (34) ise bu polimorfizmin ve bunun yanında aynı gene ait -819C/T ve -592C/A polimorfizmlerinin hastalığa yatkınlıkta rolü olmadığını kaydetmişlerdir.

IL-4 Th2 hücreleri tarafından salgılanan diğer bir sitokindir ve BH'de önemli olduğu düşünülmektedir. IL-4 genine ait -590 T/C polimorfizmi ve T alleli *in vitro* ortamda yükselmiş IL-4 gen ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (35). IL-4, IL-4R  $\alpha$  ve  $\gamma$  zinciri içermektedir. Polimorfik IL-4R $\alpha$  zincirinde 1902. pozisyonda Guaninin (G) adeninin (A) yerine geçtiği, sonuçta prekürsör proteinin 576. pozisyonunda glutaminin (Q) arjininle (R) yer değiştirdiği kaydedilmiştir. R576 allelinin (G alleli) Th2 hücrelerinin IL-4 üretimini artırdığı gösterilmiştir (36). Türk popülasyonunda IL-4 -1098 T/G, -590T/C polimorfizmleri BH'ye yatkınlıkla ilişkili bulunurken (Tablo 1), IL-4 -33T/C ve IL-4Ra 1902A/G polimorfizmleri BH ile ilişkili bulunmamıştır. Bunun yanında IL-4Ra'nın 1902. pozisyonunda G allelinin pozitif paterji reaksiyonu için risk faktörü olduğu kaydedilmiştir (37).

**Tablo 1.** Türk popülasyonunda BH ile kesin ilişkili polimorfizmler

Gen	İlişkili bulunan polimorfizm	SNP no	Kaynak
<i>TNF</i>	-1211T>C	rs1799964	30
<i>IL4</i>	-1099T>G	rs2243248	37
<i>IL4</i>	-589T>C	rs2243250	37
<i>IL1B</i>	-598T>C	rs16944	42,43
<i>IL1B</i>	315C>T (Phe105=)	rs1143634	42,43
<i>FCGR2A</i>	497A>G (His166Arg)	rs1801274	59
<i>FCGR3A</i>	526T>G (Phe176Val)	rs396991	59
<i>FCGR3B</i>	108G>C (Arg72Ser)	rs403016	59
<i>SLC11A1</i>	393+14G>C	rs3731865	63
(önceden <i>NRAMP1</i> )			
<i>NOS3</i>	intron 4 a/b VNTR*	-	84,76
<i>NOS3</i>	-813C>T	rs2070744	84
<i>ROCK1</i>	664A>G (Lys222Glu)	rs2271255	93
<i>ROCK1</i>	93+12465A>G	rs73963110	93
<i>ROCK1</i>	3161A>G (Lys1054Arg)	rs112130712	93
<i>ROCK1</i>	1063G>A (Val355Ile)	rs111874856	93
<i>ROCK1</i>	3491C>T (Pro1164Leu)	rs112108028	93
<i>ROCK2</i>	1802A>T (Asp601Val)	rs35768389	93
<i>ROCK2</i>	724-1554C>T	rs1515219	93,94
<i>RhoA</i>	269+321A>G	rs6784820	93
<i>RhoA</i>	278-423A>G	rs974495	93
<i>RhoA</i>	-3+9528T>A	rs2177268	93
<i>RhoA</i>	891A>G	rs3448	93
<i>ITGA2</i>	759C>T (Phe253=)	rs1126643	104
<i>ITGA2</i>	825G>A (Thr275=)	rs1062535	104
<i>PROZ</i>	573+79G>A	rs3024735	105
<i>CYP2C19</i>	681G>A (Pro227=)	rs4244285	107

NCBI database'ine göre güncellenmiştir.\*VNTR polimorfizmi olduğu için SNP numarası yoktur.

TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 seviyesinin de BH olanların serumlarında yüksek olduğu tespit edilmiştir (38). IL-1 gen ailesi, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki majör agonistik molekülü ve IL-1 reseptör antagonistini (IL-1Ra) içermektedir (39). IL1 $\beta$  seviyesi transkripsiyonel olarak düzenlenmektedir ve IL1 $\beta$  genindeki polimorfizmlerin IL1 $\beta$  seviyesini ve aynı zamanda çeşitli hastalıklara olan yatkınlığı da değiştirdiği gösterilmiştir (40,41). IL-1 $\beta$  -511T/C ve 3962C/T IL-1 $\beta$  geni için tanımlanan polimorfizmlerdir. Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda 511C/T polimorfizminde TT genotipinin Behçet hastalarında

yüksek olduğu (42), diğer bir çalışmada ise peridontal bulgular görülen Behçet hastalarında 511T allelerinin yüksek olduğu (43) kaydedilmiştir. Bunun yanında IL-1 $\beta$  +3962C/T gen polimorfizminin eritema nodozum görülmesi ile ilişkili olduğu (42) ve 3962T allelerinin yine peridontal bulgular görülen Behçet hastalarında yüksek olduğu görülmüştür (43) (Tablo 1).

#### *Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen (CTLA-4)*

TNF- $\alpha$ , IFN-c ve IL-2, 12 ve 18 gibi Th1-tip proinflamatuvar sitokinlerin BH'de yükselmesi Th-1 hücre proliferasyonunu inhibe ederek inflamatuvar etki gösteren ve yüzey farklılaşma antijeni (CD)28'in homoloğu olan CTLA4'un bu hastalıkta görülen yüksek immün aktiviteden sorumlu olabileceği fikrini vermektedir (44). CTLA-4 genine ait tanımlanmış olan 49A/G polimorfizminin fonksiyonel değişikliklere yol açtığı ve G/G genotipinin CTLA-4'un inhibitör fonksiyonundaki azalma ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (45,46). Bu polimorfizmin Th1 hücre proliferasyonuna bağlı olarak romatoid artrit (47), lupus eritematozus (48) ve Graves hastalığı (49,50) gibi otoimmün/kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. CTLA-4'e ait diğer bir polimorfizm olan 318C/T polimorfizminde ise T allelinin CTLA-4 ekspresyonunda artış ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (46).

Türk popülasyonunda CTLA-4 49A/G polimorfizmin BH ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sallakci ve arkadaşlarının (51) yapmış olduğu bir çalışmada 49A/G genotip ve allel frekanslarına genel olarak bakıldığında BH olanlarda farklılık göstermediği, fakat klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde oküler bulgu ve eritema-nodozum benzeri bulgular olan hastalarda A alleli ve A/A genotipinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda CTLA-4'un hastalıktan sorumlu bir gen olmadığı, hastalığı modifiye eden bir gen olabileceği sonucuna varılmıştır (51). Güneşacar ve arkadaşları (52) ise CTLA-4 49GG genotipinin BH olanlarda daha düşük olduğunu ve hastalıkla negatif bir ilişkinin olduğunu kaydetmişlerdir. Behçet hastalığının diğer otoimmün hastalıklardan farklı bir immünopatolojisi olabileceğini ve bu polimorfizmin BH için koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Düzgün ve arkadaşlarının (53) çalışmasında ise bu polimorfizmin BH ile ilişkili olmadığı kaydedilmiştir. Son olarak yapılan meta-analiz çalışmalarının her ikisinde de CTLA-4 49A/G çalışılan tüm etnik gruplarda ve alt grup analizinde de Türk Behçet hastalarında hastalık ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur (54,55).

CTLA-4 318 C/T polimorfizminin de Türk popülasyonunda BH ile ilişkisi araştırılmış ve herhangi bir anlamlılık kaydedilmemiştir (52). Yapılan meta analiz çalışmasında da bu

polimorfizmin BH ile ilişkili olmadığı ortaya konmuştur (54,55).

#### *Fc $\gamma$ reseptörü*

İmmüniteyle ilgili olayların düzenlenmesinde rol oynayan Fc $\gamma$  reseptörleri (Fc $\gamma$ R) immünglobulin süperfamilyasından olup Fc $\gamma$ RI (CD64), Fc $\gamma$ RII (CD32) ve Fc $\gamma$ RIII (CD16) olmak üzere 3 grup altında toplanmaktadır (56). İnsanlarda Fc $\gamma$ R II ve Fc $\gamma$ R III için çeşitli polimorfizmlerin varlığı gösterilmiş olup bu polimorfizmlerin IgG afinitesinde değişikliklere neden olduğu, bu varyantları ekspres eden hastalarda immün komplekslerin klerens oranlarının ve otoimmün hastalıklara yatkınlığın farklılık gösterdiği kaydedilmiştir (57). Fc $\gamma$ RIIa (H/H131, H/R131, R/R131) polimorfizminde Fc $\gamma$ RIIa-H131 alleli IgG $_2$ 'ye efektif olarak bağlanırken, Fc $\gamma$ RIIa-H131 alleli bağlanamamaktadır. Bu afinite farklılığı fonksiyonel değişikliğe neden olmaktadır. H131 homozigot olanların R131 homozigot olanlara göre IgG $_2$  ile duyarlılaştırılmış partikülleri fagosite etme yeteneği daha fazladır. Fc $\gamma$ RIIIa (F/F158, F/V158, V/V158) V158 allelinin IgG $_1$ , IgG $_3$  ve IgG $_4$ 'e bağlanma afinitesi F158 alleleline göre daha yüksektir. Bunun yanında Fc $\gamma$ RIIIb (NA1/NA1, NA1/NA2, NA2/NA2) polimorfizminde IgG $_1$  ve IgG $_3$  için bağlanma afinitelerinde farklılık olduğu, NA1 allelinin daha yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği kaydedilmektedir (58).

Türk popülasyonunda Fc $\gamma$ RIIa (H/H131, H/R131, R/R131), IIIa (F/F158, F/V158, V/V158) ve IIIb (NA1/NA1, NA1/NA2, NA2/NA2) polimorfizmleri ile BH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Fc $\gamma$ RIIa R/R131 ve Fc $\gamma$ RIIIa F/F158 genotiplerinin, bunun yanında Fc $\gamma$ RIIIa F158 ve Fc $\gamma$ RIIIb NA2 allelerinin BH olanlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Fc $\gamma$ RIIIa V/V158 genotipi artrit görülmesi ve hastalığın erken belirtileri ile Fc $\gamma$ RIIIb NA2/NA2 genotipi ise hastalığın ağırlığı, vasküler bulguların varlığı ve pozitif paterji ile ilişkili bulunmuştur (59) (Tablo 1). Fc $\gamma$ RIIIb NA2/NA2 homozigot genotipinin daha düşük kapasitede nötrofilik fagositoza neden olduğu bilinmektedir (58). Bu nedenle Fc $\gamma$ RIIIb NA2/NA2 polimorfizmi ile BH arasındaki olası ilişkinin bu hastalıkta etkili olduğu bilinen nötrofilik hiperaktiviteyle açıklanamayacağı kaydedilmektedir. Sonuç olarak Türk popülasyonunda Fc $\gamma$ RIIIa ve Fc $\gamma$ RIIIb gen polimorfizmleri ile BH arasındaki ilişkinin nedeninin aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmaların gerektiği vurgulanmaktadır (59).

#### *Doğal dirençle ilişkili makrofaj protein-1 (NRAMP1; solute carrier family 11 member 1, SLC11A1):*

NRAMP1'in enfeksiyon hastalıklarına karşı savunmada ve makrofaj aktive edici yolaklar üzerinde etkili olduğu, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların etyolojisinde rol aldığı öne sürülmüştür (60). NRAMP1'de görülen INT4, ve 3'UTR polimorfizmlerinin fonksiyonel etkisinin olup olmadığı bilinmemekle beraber, 5'(CA) $_n$  tekrarındaki

allelirik varyantların fonksiyonel öneminin olabileceği vurgulanmıştır (61,62). Ateş ve arkadaşları NRAMP1 INT4 469+14 G/C allel sıklığı ile BH arasında ilişki olduğunu (Tablo 1), fakat 5'(GT)(n), 3'UTR, D543N polimorfizmlerinin allel sıklıklarının BH olanlarda farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak NRAMP1'in BH için aday bir gen olabileceği ileri sürülmüştür (63).

#### *Toll-like reseptör*

Toll-like reseptörleri (TLR) birçok patojene karşı doğal immün cevabın oluşmasını sağlayan tip 1 transmembran proteinleridir. Mikroorganizmaları algılayarak, sinyal yollarını aktive ederek ve sitokinlerin salınımına yol açarak doğal immün cevabın başlatılmasında rol alırlar (64). TLR2 genine ait Arg753Gln ve Arg677Trp olmak üzere iki fonksiyonel polimorfizm tanımlanmıştır (65). Behçet hastalarının TLR tarafından algılanan streptokokus ve mikoplazma gibi enfeksiyon ajanlarına yatkın olmasından yola çıkılarak TLR2 Arg753Gln polimorfizmi ile BH arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış fakat herhangi anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (66,67).

#### *CARD15*

CARD15 Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere özgü peptidoglikan kaynaklı muramil dipeptidlerine duyarlıdır. CARD15 geni Crohn's hastalığından sorumlu birincil gen olarak gösterilmiştir ve aşırı ekspresyonu NF-κB aktivasyonunu uyarır. Sık görülen CARD15 varyantları fonksiyonda azalma ile ilişkili mutasyonlardır ve NF-κB aktivasyonunu azaltmaktadır. CARD15 genine ait 59UTR-33 G/T, S268P, V955I, S178S, R459R, R587R, R702W, G908R ve L1007C polimorfizmleri tanımlanmıştır (68). Crohn's hastalığı ile BH arasındaki benzerlikten yola çıkılarak bu polimorfizmlerin BH ile ilişkisi araştırılmış ve herhangi bir ilişki kaydedilmemiştir (69).

#### *Protein tirozin fosfataz nonreseptör Tip22 (PTPN22)*

PTPN22 geni kinaz Csk ile kompleks oluşturan ve T hücre aktivasyonunun güçlü inhibitörü olan lenfoid tirozin fosfatazı (LYP) kodlar. PTPN22 genindeki C1858T tek nükleotid polimorfizmi LYP-R620W varyasyonu ile sonuçlanmakta ve LYP-W620 Csk ile daha düşük bağlanma göstererek sinyal inhibisyonuna neden olmaktadır (70). W620 alleli taşıyan bireylerin otoimmüniteyle ilişkili hastalıklara eğiliminin daha fazla olacağı ileri sürülmüştür (71,72). Türk popülasyonunda yapılan çalışmada ise PTPN22 R620W polimorfizmi BH ile ilişkili bulunmamıştır (73).

#### *Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)*

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) vasküler tonus ve inflamatuvar süreçlerde öneme sahiptir. ACE genine ait insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi DD ve II homozigotları ve ID heterozigotu olmak üzere üç genotip içermektedir. DD homozigot olanların yüksek, II homozigot olanların düşük, ID heterozigot

olanların ise orta seviyede plazma ACE seviyeleri olduğu gösterilmiştir (74).

Türk popülasyonunda RAS ile ilgili genlere ait polimorfizmlerin BH ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Öztürk ve arkadaşları (75)'nin ve Dursun ve arkadaşlarının (76) yapmış olduğu çalışmalarda ACE I/D gen polimorfizminin BH patogenezinde rol almadığı bulunmuştur. Turgut ve arkadaşları (77) aynı polimorfizmin DD, II ve ID genotiplerinin BH olanlar ve kontroller arasında farklılık göstermediğini, fakat allel frekanslarının anlamlı farklılık gösterdiğini, D alellinin BH'ye yatkınlıkla ilişkili olduğunu kaydetmişlerdir (Tablo 1). Hasta ve kontrol sayısının diğerlerine oranla belirgin derecede yüksek olduğu diğer bir çalışmada ise I/D polimorfizminde hem genotip hem allel frekansları BH olanlar ve kontroller arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. DD genotipi ve D alellinin BH olanlarda kontrole göre daha yüksek sıklıkta görüldüğü ve hastalığa yatkınlıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir (78).

#### *Endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS)*

Aktif Behçet hastalarının serum NO metabolitlerinin düzeylerinin inaktif hastalara göre yüksek olduğu ve bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (79). Özellikle nekrotize vasküler sendromu olan Behçet hastalarında endotelial NO salınımı aracılıklı kan akımının azaldığı görülmektedir (80,81). eNOS genine ait intron 4'te (a:delesyon alleli, b:insersiyon alleli) değişken sayıda tekrarlayan dizi (VNTR), 7. ekzonda 894. pozisyonunda guanin nükleotidinin sitozinle yer değiştirmesiyle oluşan Asp298Glu ve 5' flanking bölgesinde nükleotid 786'da timidin ile sitozinin yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan -786T>C olmak üzere 3 farklı polimorfizm tanımlanmıştır (82). eNOS -786T>C polimorfizminin eNOS ekspresyonunu etkilediği ve -786C allelinin düşük NO üretimi ile ilişkili olduğu kaydedilmektedir (83).

Türk popülasyonunda 4 VNTR polimorfizminin BH ile ilişkisini araştıran çalışmalardan Karasneh ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında b alleli, Dursun ve arkadaşlarının (76) çalışmasında ise a alleli BH olanlarda yüksek bulunmuştur (Tablo 1). Karasneh ve arkadaşları (84) aynı zamanda -786T>C polimorfizminde T alleli ve TT genotipinin BH olanlarda daha yüksek olduğunu kaydetmişlerdir (Tablo 1). eNOS Glu298Asp polimorfizmi ile BH arasındaki ilişkinin Türk popülasyonunda incelendiği çalışmalarda ise farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. İki çalışmada bu polimorfizm BH ile ilişkili bulunmazken (84,85), Öksel ve arkadaşlarının (86) çalışmasında ilişkili olduğu fakat klinik parametreler ile herhangi bir ilişki olmadığı kaydedilmiştir. Son olarak yapılan meta-analiz çalışması bu polimorfizmin hem Türk hem de Asya popülasyonunda BH ile ilişkili olmadığı ve hastalığa yatkınlıkta etkili olmadığını ortaya koymuştur (87).

*Rho/Rho-kinaz*

BH'deki vasküler tutulum ve trombozun temelinde endotel incinmesi ve endotel işlev bozuklukları bulunur (88,89). Rho/Rho-kinaz yolağının endotel disfonksiyonunda rolü olduğu bilinmektedir (90). Rho-kinaz (ROCK) enziminin ROCK1 ve ROCK2 olmak üzere iki izoformu vardır (91). ROCK birçok mekanizma aracılığı ile endotel hücreler tarafından üretilen nitrik oksiti (NO) negatif yönde regüle eder. RhoA/ROCK aktivasyonu endotel NO sentaz (eNOS) ekspresyonunu azaltır (92). Türk popülasyonunda BH ile ilişkili olarak RhoA/ROCK gen polimorfizminin katkısı araştırılmıştır. Bu çalışmada ROCK1 genine ait 7, ROCK2 genine ait 12, RhoA genine ait 5 polimorfizm bölgesinin BH ile ilişkisi araştırılmıştır. ROCK1 genine ait rs35996865, rs111312709 (Thr792Ala) polimorfizmlerinin genotip ve alel dağılımları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamazken diğer 5 polimorfizm (rs2271255, rs73963110, rs112130712, rs111874856, rs112108028 (Pro1164Leu)) ile BH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). ROCK2 genine ait rs726843, rs2290156, rs965665, rs10178332, rs2230774 (Thr431Asn), rs2230774 (Thr431Ser), rs6755196, rs10929732, rs34945852 (Lys1083Met) polimorfizmlerinin genotip dağılımı ve allel sıklıklarının Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği, rs35768389 (Asp601Val) ve rs1515219 polimorfizmlerinin ise BH olan olgularla anlamlı bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 1). Asp601Val polimorfizmi kıvrılmış sarmal bölgede rs1515219 polimorfizmi ise intron bölgesindedir. Normal fonksiyon için dimerik yapının olması gerektiğinden kıvrılmış sarmal bölgedeki değişikliğin dimerizasyon ve Rho bağlanması ve sonuç olarak ROCK'un aktivasyonunu ve substratlarının fosforilasyonunu etkileyebileceği öne sürülmüştür. RhoA geni rs2878298'in genotip ve alel dağılımlarının hasta grubu ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Diğer dört polimorfizm (rs6784820, rs974495, rs2177268, rs3448) ise BH ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 1). Türk popülasyonunda yapılmış olan bu çalışma RhoA, ROCK1 ve ROCK2 genindeki genetik polimorfizmlerin BH'ye yakınlığı bireysel olarak değiştirebileceğini gösteren ilk çalışmadır (93,94).

*Pıhtılaşma ile ilgili faktörler*

Kan pıhtılaşma sisteminde yer alan faktörlerden birisi olan Faktör V'te görülen Faktör V Leiden mutasyonunda gende bir nokta mutasyonu (G1691A) gerçekleşir. Faktör V Leiden mutasyonu ve ona bağlı aktive protein C rezistansı (APCR) kalıtsal trombofililerden en sık nedenidir. Faktör V Leiden mutasyonunda aktive protein C'ye karşı bir direnç oluşur. İnaktive edilemediği için aktif Faktör V miktarı artar ve aktif haldeki faktör V normalden daha yavaş yıkıldığı için kişide pıhtılaşmaya bir eğilim meydana gelir (95).

Behçet hastalarında sistemik vaskülit artmış tromboz eğilimi ile birlikte görülmektedir. Tromboz eğilimi için risk faktörü olarak bilinen ve yaygın olarak görülen faktör V Leiden mutasyonunun Türk popülasyonunda araştırıldığı çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Faktör V 1691 A heterozigot olan hastalarda venöz tromboz riskinin 6 kat daha fazla görüldüğü kaydedilmiştir (96) (Tablo 1). Öner ve arkadaşlarının (97) ve Toydemir ve arkadaşlarının (98) çalışmalarında ise Faktör V Leiden mutasyonunun BH'de venöz tromboz görülmesiyle ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tromboz oluşumunda rolü olan bir diğer molekül olan protrombin (PT) G20210A mutasyonunun plazma protrombin seviyesindeki artış ve venöz tromboz riskinin 3 kat daha fazla olması ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (99). Gül ve arkadaşları (100) Türk popülasyonunda bu polimorfizmin BH olanlarda tromboza eğilimi artırdığını öne sürmüş, fakat daha sonrasında yapılan diğer iki çalışmada PT G20210A mutasyonunun BH'da görülen tromboz ile ilişkili olmadığı kaydedilmiştir (98,101).

Membran glikoproteini (Gp) Ia/IIa kompleksi trombositlerde ve diğer hücre tiplerinde bulunan en büyük kolajen reseptörüdür (102). Trombosit adezyonunda kollajen reseptörü olarak görev yapan Gp Ia/IIa kompleksinin trombosit yüzeyindeki ekspresyonunda, glikoprotein Ia (GPIa) genindeki birbiriyle bağlantılı 2 polimorfizmin (C807T ve G873A) etkili olduğu belirlenmiştir. Bu dimorfizmin aminoasid dizilimini değiştirmemekle beraber trombosit yüzeyindeki Gp Ia/IIa ekspresyonunun etkilediği, 807C/873G allelinin düşük bunun yanında 807T/873A allelinin yüksek reseptör dansitesi ile ilişkili olduğu kaydedilmektedir (103). Polat ve arkadaşları (104) Türk popülasyonunda GP Ia C807T/G873A polimorfizminin BH ile ilişkisini araştırmış, 807TT ve 807CT genotipi taşıyan bireylerde tromboz riskinin anlamlı olarak yüksek olduğunu kaydetmişlerdir (Tablo 1).

Trombus oluşumunu süprese eden bir glikoprotein olan Protein Z (PZ)'nin intron F G79A polimorfizminde A allelinin düşük konsantrasyonda protein Z ekspresyonu ile ilişkili olduğu kaydedilmektedir. Türk Behçet hastalarında bu polimorfizmin A alleli tüm Behçet hastalarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak PZ intron F G79A polimorfizminin trombozdaki patolojik süreçte etkili faktörlerden biri olabileceği kaydedilmiştir (105) (Tablo 1).

*Biyotransformasyon enzimleri*

Sitokrom p-450 (CYP) enzimleri bir multigen enzim ailesidir ve çok çeşitli miktardaki kimyasalların detoksifikasyonu ve bazen de aktivasyonunda yer almaktadır. CYP enzimleri CYP1, CYP2 ve CYP3 olmak üzere üç enzim ailesini içermektedir. CYP polimorfizmi bazı otoimmün hastalıklara yakınlıkla da bağlantılı bulunmuştur. Bunun yanında BH

olanlarda yükseldiği gösterilmiş olan TNF-alfa ve IL-6'nın CYP enzim aktivitesini down-regüle ettiği gösterilmiştir. CYP2C9'da oluşan genetik polimorfizm enzim aktivitesi açısından önemlidir. Normal aktiviteli (yabanıl tip) allel CYP2C19\*1 ve CYP2C9'da nokta mutasyonla oluşan iki allelik varyant olan CYP2C9\*2 ve CYP2C9\*3 varlığı bildirilmiştir. Bu mutasyon allelerinin enzim kapasitesi hızlı metabolizör olarak da adlandırılan yabanıl tipe göre düşüktür (106). Türk popülasyonunda CYP2C9\*2 ve CYP2C9\*3 polimorfizminin BH ile ilişkisi araştırılmış ve bir anlamlılık olmadığı kaydedilmiştir (107). CYP2C19'daki mutasyonlar da enzim aktivitesindeki azalma ile ilişkilidir. Normal aktiviteli allel CYP2C19\*1 ve aktivitesi azalmış yedi mutant allel bildirilmiştir (CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*4, CYP2C19\*5, CYP2C19\*6, CYP2C19\*7, CYP2C19\*8). Türk popülasyonunda CYP2C19\*2 polimorfizminin BH olanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (107) (Tablo 1).

Asetilasyonda rol alan N-asetil transferaz enzimine ait polimorfizmde NAT2\*4/\*4 allelinin olması hızlı, NAT2\*4/\*5, \*4/\*6 veya \*4/\*7 allelerinden herhangi birinin olması orta, NAT2\*4 allelinin olmaması yavaş metabolizör olarak adlandırılmaktadır. N-asetil transferaz enzimine polimorfizmi sistemik lupus eritematozus ve skleroderma gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (108). BH ile N-asetil transferaz polimorfizminin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise N-asetil transferaz 2\*5B allelinin BH olanlarda biraz daha yüksek olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı kaydedilmiştir (109).

Bu derlemede Türk popülasyonunda BH ile ilgili çalışılan polimorfizmler özetlenmiştir. Yayınlanan çalışmalardan bazılarında aynı polimorfizmler için farklı sonuçlar olması Türk popülasyonunda BH ve genetik yakınlık arasındaki ilişkinin tam olarak ortaya konması için daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak Türk popülasyonunda bu hastalığa yakınlığı artıran birçok polimorfizm olduğu görülmektedir. Bu polimorfizmlerin bilinmesi BH'nin patogenezinin aydınlatılmasına yardımcı olacak ve bu hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımların ortaya konmasını sağlayacaktır.

#### Kaynaklar

1. Borlu M. Behçet hastalığında etyopatogenez. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2007;16(1):63-72.
2. Karaoğlan B. Behçet Hastalarında Klinik Bulgular ve Lokomotor Sistem Tutulumu. Turk J Phys Med Rehab 2008;54(1):34-7.
3. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens 1999;54(3):213-20.
4. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konic M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. Ann Rheum Dis 2000;59(8):622-5.

5. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. T Klin J Dermatol 2000;10(1):37-43.
6. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol 1982;100(9):1455-8.
7. Zouboulis CC, Vaipoulos G, Marcomichelakis N, Palimeris G, Markidou I, Thouas B, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. Clin Exp Rheumatol 2003;21(30):19-26.
8. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. Arthritis Rheum 2001;44(1):239-40.
9. Mizuki N, Meguro A, Tohnai I, Gül A, Ohno S, Mizuki N. Association of major histocompatibility complex class I chain-related gene A and HLA-B alleles with Behçet's disease in Turkey. Jpn J Ophthalmol 2007;51(6):431-6.
10. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P. Silivri Fener köyü yöresinde Behçet hastalığının sıklığı ve bu hastalığın toplum içerisinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1981;12:509-14.
11. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y. The prevalence of Behçet's syndrome in rural area in Northern Turkey. J Rheumatol 1988;15(5):820-2.
12. İdil A, Gürler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, et al. 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(5):325-33.
13. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalance of Behçet's disease in İstanbul, Turkey. Int J Dermatol 2003;42(10):803-6.
14. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, et al. Prevalance of Behçet's disease in rural Western Turkey: A preliminary report. Clin Exp Rheumatol 2004;22(34):53-5.
15. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. Ann Med Interne (Paris) 1999;150(6):488-98.
16. 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(4):225-32.
17. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. Clin Exp Rheumatol 2001;19(24):6-12.
18. Rajendram R, Rao NA. Molecular mechanisms in Behçet's disease. Br J Ophthalmol 2003;87(10):1199-200.
19. Nicholson LB, Kuchroo VK. Manipulation of the Th1/Th2 balance in autoimmune disease. Curr Opin Immunol 1996;8(6):837-42.
20. Raziuddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, Siraj AK, al-Sedairy S. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. J Rheumatol 1998;25(2):329-33.
21. Braun N, Michel U, Ernst BP, Metzner R, Bitsch A, Weber F, Rieckmann P. Gene polymorphism at position -308 of the tumor-necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) in multiple sclerosis and its influence on the regulation of TNF-alpha production. Neurosci Lett 1996;215(2):75-8.
22. Wu WS, McClain KL. DNA polymorphisms and mutations of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) promoter in Langerhans cell histiocytosis (LCH). J Interferon Cytokine Res 1997;17(10):631-5.
23. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94(7):3195-9.
24. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. Mol Immunol 1997;34(5):391-9.
25. Huizinga TW, Westendorp RG, Bollen EL, Keijsers V, Brinkman BM, Langermans JA, et al. TNF-alpha promoter polymorphisms, production and susceptibility to multiple sclerosis in different groups of patients. J Neuroimmunol 1997;72(2):149-53.

26. Higuchi T, Seki N, Kamizono S, Yamada A, Kimura A, Kato H, et al. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene in Japanese. *Tissue Antigens* 1998;51(6):605-12.
27. Duymaz-Tozkiir J, Gül A, Uyar FA, Ozbek U, Saruhan-Direskeneli G. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter region -308 and -376 G>A polymorphisms in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(30):15-8.
28. Ateş O, Dalyan L, Hatemi G, Hamuryudan V, Topal-Sarıkaya A. Analyses of functional IL10 and TNF- $\alpha$  genotypes in Behçet's syndrome. *Mol Biol Rep* 2010;37(7):3637-41.
29. Storz K, Löffler J, Koch S, Vonthein R, Zouboulis CC, Fresko I, et al. IL-6 receptor, IL-8 receptor and TNF-alpha238 (G/A) polymorphisms are not associated with Behçet's disease in patients of German or Turkish origin. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4):103-6.
30. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanlı A, Yavuzer U, Alpsoy E, et al. TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2006;155(2):350-6.
31. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24(1):1-8.
32. Ma SL, Tang NL, Lam LC, Chiu HF. The association between promoter polymorphism of the interleukin-10 gene and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2005;26(7):1005-10.
33. Dilek K, Özçimen AA, Sarıcaoğlu H, Saba D, Yücel A, Yurtkuran M, et al. Cytokine gene polymorphisms in Behçet's disease and their association with clinical and laboratory findings. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(2):73-8.
34. Ateş A, Kinikli G, Düzgün N, Duman M. Lack of association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with disease susceptibility and severity in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2006;26(4):348-53.
35. Rosenwasser LJ, Klemm DJ, Dresback JK, Inamura H, Mascali JJ, Klinnert M, et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 1995;25(2):74-8.
36. Hershey, KG, Fredrich, MF, Esswein, LA, Thomas, ML, Chatila, TA. The association of atopy with a gain of function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 1997;337(20):1720-5.
37. Oral HB, Dilek K, Özçimen AA, Taşkapılıoğlu Ö, Bingöl Ü, Sarandöl A, et al. Interleukin-4 gene polymorphisms confer Behçet's disease in Turkish population. *Scand J Immunol* 2011;73(6):594-601.
38. Yosipovitch G, Shohat B, Bshara J, Wyszynski A, Weinberger A. Elevated serum interleukin 1 receptors and interleukin 1B in patients with Behçet's disease: correlations with disease activity and severity. *Isr J Med Sci* 1995;31(6):345-8.
39. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998;16(5-6):457-99.
40. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992;22(6):396-402.
41. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet* 2006;15(4):519-29.
42. Özçimen AA, Dilek K, Bingöl U, Sarıcaoğlu H, Sarandöl A, Taşkapılıoğlu O, et al. IL-1 cluster gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Immunogenet* 2011;38(4):295-301.
43. Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1alpha and -1beta in Turkish patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2008;300(1):19-26.
44. Beyaz F. T Lenfositlerin gelişimi, fonksiyonları ve histokimyasal özellikleri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2004;1(1):61-6.
45. Mäurer M, Loserth S, Kolb-Mäurer A, Ponath A, Wiese S, Kruse N, et al. A polymorphism in the human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene (exon 1 +49) alters T-cell activation. *Immunogenetics* 2002;54(1):1-8.
46. Ligiers A, Teleshova N, Masterman T, Huang WX, Hillert J. CTLA-4 gene expression is influenced by promoter and exon 1 polymorphisms. *Genes Immun* 2001;2(3):45-52.
47. Seidl C, Donner H, Fischer B, Usadel KH, Seifried E, Kaltwasser JP, et al. CTLA4 codon 17 dimorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1998;51(1):62-6.
48. Ahmed S, Ihara K, Kanemitsu S, Nakashima H, Otsuka T, Tsuzaka K, et al. Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Rheumatology* 2001;40(6):662-7.
49. Kouki T, Sawai Y, Gardine CA, Fisfalen ME, Alegre ML, DeGroot LJ. CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease. *J Immunol* 2000;165(11):6606-11.
50. Donner H, Rau H, Walfish PG, Braun J, Siegmund T, Finke R, et al. CTLA4 alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):143-6.
51. Sallakci N, Bacanlı A, Coskun M, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30(5):546-50.
52. Gunesacar R, Erken E, Bozkurt B, Ozer HT, Dinkci S, Erken EG, et al. Analysis of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Immunogenet* 2007;34(1):45-9.
53. Düzgün N, Duman T, Keskin O, Morris Y, Tutkak H. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) polymorphism in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4 Suppl 60):S100.
54. Zhang YJ, Xu WD, Duan ZH, Liu SS, Pan HF, Ye DQ. Lack of association between CTLA-4 +49A/G and -318C/T polymorphisms and Behçet's disease risk: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(72):46-50.
55. Lee YH, Song GG. CTLA-4 polymorphisms and susceptibility to Behçet's disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39(9):9041-5.
56. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2001;19:275-90.
57. van der Pol W, van de Winkel JG. IgG receptor polymorphisms: risk factors for disease. *Immunogenetics* 1998;48(3):222-32.
58. Li X, Ptacek TS, Brown EE, Edberg JC. Fc gamma receptors: structure, function and role as genetic risk factors in SLE. *Genes Immun* 2009;10(5):380-9.
59. Aksu K, Kitapcioglu G, Keser G, Berdeli A, Karabulut G, Kobak S, et al. Fc gammaRIIa, IIIa and IIIb gene polymorphisms in Behçet's disease: do they have any clinical implications? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4):77-83.
60. Blackwell JM, Barton CH, White JK, Searle S, Baker AM, Williams H, et al. Genomic organization and sequence of the human NRAMP gene: identification and mapping of a promoter region polymorphism. *Mol Med* 1995;1(2):194-205.
61. Blackwell JM, Searle S, Goswami T, Miller EN. Understanding the multiple functions of Nramp1. *Microbes Infect* 2000;2(3):317-21.
62. Searle S, Blackwell JM. Evidence for a functional repeat polymorphism in the promoter of the human NRAMP1 gene that correlates with autoimmune versus infectious diseases. *J Med Genet* 1999;36(4):295-9.
63. Ateş O, Dalyan L, Hatemi G, Hamuryudan V, Topal-Sarıkaya A. Genetic susceptibility to Behçet's syndrome is associated with NRAMP1 (SLC11A1) polymorphism in Turkish patients. *Rheumatol Int* 2009;29(7):787-91.
64. Anderson KV. Toll signaling pathways in the innate immune response. *Curr Opin Immunol* 2000;12(1):13-9.
65. Schröder NW, Hermann C, Hamann L, Göbel UB, Hartung T, Schumann RR. High frequency of polymorphism Arg753Gln

- of the Toll-like receptor-2 gene detected by a novel allele-specific PCR. *J Mol Med (Berl)* 2003;81(6):368-72.
66. Bacanlı A, Sallakci N, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Toll-like receptor 2 Arg753Gln gene polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(5):699-701.
  67. Coşan F, Oku B, Cakiris A, Duymaz-Tozgir J, Mercanoğlu F, Saruhan-Direskeneli G, et al. No association of the TLR2 gene Arg753Gln polymorphism with rheumatic heart disease and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2009;28(12):1385-8.
  68. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70(4):845-57.
  69. Uyar FA, Saruhan-Direskeneli G, Gül A. Common Crohn's disease-predisposing variants of the CARD15/NOD2 gene are not associated with Behçet's disease in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(34):50-2.
  70. Fiorillo E, Orrú V, Stanford SM, Liu Y, Salek M, Rapini N, et al. Autoimmune-associated PTPN22 R620W variation reduces phosphorylation of lymphoid phosphatase on an inhibitory tyrosine residue. *Biol Chem* 2010;285(34):26506-18.
  71. Begovich AB, Carlton VEH, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004;75(2):330-7.
  72. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004;36(4):337-8.
  73. Sahin N, Bicakcigil M, Atagunduz P, Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. PTPN22 gene polymorphism in Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2007;70(5):432-4.
  74. Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Visser M, Simonsick EM, Newman AB, Harris TB, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype, exercise, and physical decline. *JAMA* 2005;294(6):691-8.
  75. Öztürk MA, Calgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Onat AM, Ureten K, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2004;23(2):142-6.
  76. Dursun A, Durakbasi-Dursun HG, Dursun R, Baris S, Akduman L. Angiotensin-converting enzyme gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease with or without ocular involvement. *Inflamm Res* 2009;58(7):401-5.
  77. Turgut S, Turgut G, Atalay EO, Atalay A. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in Behçet's disease. *Med Princ Pract* 2005;14(4):213-6.
  78. Yigit S, Tural S, Rüstemoğlu A, Inanir A, Gul U, Kalkan G, et al. DD genotype of ACE gene I/D polymorphism is associated with Behçet disease in a Turkish population. *Mol Biol Rep* 2013;40(1):365-8.
  79. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* 2004;31(12):983-8.
  80. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;1;91(5):1314-9.
  81. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A, et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? *Circulation* 2000;102(13):1470-2.
  82. Wang XL, Wang J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. *Mol Genet Metab* 2000;70(4):241-51.
  83. Miyamoto Y, Saito Y, Nakayama M, Shimasaki Y, Yoshimura T, Yoshimura M. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T->C mutation associated with coronary spastic angina. *Hum Mol Genet* 2000;9(18):2629-37.
  84. Karasneh JA, Hajeer AH, Silman A, Worthington J, Ollier WE, Gul A. Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(5):614-7.
  85. Kara N, Senturk N, Gunes SO, Bagci H, Yigit S, Turanlı AY. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) with Behçet's disease in the Turkish population. *Arch Dermatol Res* 2006;297(10):468-71.
  86. Oksef F, Keser G, Ozmen M, Aksu K, Kitapcioglu G, Berdeli A, Doganavsargil E. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism is associated with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(42):79-82.
  87. Lee YH, Song GG. Associations between eNOS polymorphisms and susceptibility to Behçet's disease: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(10):1266-71.
  88. Arca E, Gür AR. Behçet hastalığı. *T Klin J Med Sci* 2003;23:261-8.
  89. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Asciglu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24(4):324-30.
  90. Yao L, Romero MJ, Toque HA, Yang G, Caldwell RB, Caldwell RW. The role of RhoA/Rho kinase pathway in endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1(4):165-70.
  91. Shi J, Wei L. Rho kinase in the regulation of cell death and survival. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007;55(2):61-75.
  92. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273(37):24266-71.
  93. Oğuz E, RhoA/Rho-Kinaz (ROCK) gen polimorfizmlerinin ve ROCK1 ve ROCK2 gen ekspresyonlarının Behçet Hastalığı ile ilişkisinin araştırılması, Gaziantep Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 127 sayfa, 2012.
  94. Oğuz E, Alasehirli B, Pehlivan Y, Onat AM, Oztuzcu S, Ozkara E, et al. Association between Rho-kinase (ROCK2) gene polymorphisms and Behçet's disease. *Transl Res* 2012;160(6):428-34.
  95. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85(6):1504-8.
  96. Gül A, Ozbek U, Öztürk C, Inanç M, Koniçe M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1178-80.
  97. Oner AF, Gürgey A, Gürler A, Mesci L. Factor V Leiden mutation in patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 1998;25(3):496-8.
  98. Toydemir PB, Elhan AH, Tükün A, Toydemir R, Gürler A, Tüzüner A, Bökesoy I. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothrombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27(12):2849-54.
  99. Poort RS, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in 3'-untranslated region of prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
  100. Gül A, Aslantas AB, Tekinay T, Koniçe M, Özçelik T. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(12):1298-9.
  101. Ateş A, Düzgün N, Ulu A, Tiryaki AO, Akar N. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33(3):157-63.
  102. Monnet E, Sizaret P, Arbeille B, Fauvel-Lafève F. Different role of platelet glycoprotein GP Ia/IIa in platelet contact and activation induced by type I and type III collagens. *Thromb Res* 2000;98(5):423-33.



- 103.Moshfegh K, Wullemin WA, Redondo M, Lämmle B, Beer JH, Liechti-Gallati S, et al. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study. *Lancet* 1999;353(9150):351-4.
- 104.Polat G, Eskandari G, Kaya TI, Türsen U, Bagdatoglu O, Ikizoglu G, et al. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T/G873A gene polymorphism and thrombosis in Behçet patients. *Haematologia (Budap)* 2002;32(2):121-8.
- 105.Demir HD, Yalçındağ FN, Oztürk A, Akar N. Intron F G79A polymorphism of the protein Z gene in Turkish Behçet patients. *Curr Eye Res* 2012;37(7):630-2.
- 106.Gaedigk A, Casley WL, Tyndale RF, Sellers EM, Jurima-Romet M, Leeder JS. Cytochrome P4502C9 (CYP2C9) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79(10):841-7.
- 107.Türsen U, Tamer L, Api H, Yildirim H, Baz K, Ikizoglu G, et al. Cytochrome P450 polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2007;46(2):153-6.
- 108.Aynacioglu AS, Bozkurt A, Nacak M, Kortunay S, Tunc R, Dincel A, et al. N-acetyltransferase polymorphism in patients with Behçet's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(9):659-62.
- 109.Cooper GS, Treadwell EL, Dooley MA, St Clair EW, Gilkeson GS, Taylor JA. N-acetyl transferase genotypes in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31(1):76-80.

**How to cite:**

Oğuz E, Demiryürek AT, Alaşehirli B, Onat AM.  
Investigations of genetic polymorphisms related to Behçet's disease in Turkish population.  
*Gaziantep Med J* 2014;20(1):1-9.