

Behçet Hastalığı'nda *IL-10* Geni Ekspresyonu ve rs1554286 SNP İncelenmesi

Investigation of *IL-10* Gene Expression and rs1554286 SNP in Behçet's Disease

Elçin Şehitoğlu Taşar¹ , Elif Uğurel¹ , Erdem Tüzün² , Burçak Vural¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: E.Ş.T. 000-0002-7523-8270; E.U. 0000-0001-7789-0337; E.T. 0000-0002-4483-0394; B.V. 0000-0001-6392-7645

Cite this article as: Şehitoğlu Taşar E, Uğurel E, Tüzün E, Vural B. Investigation of *IL-10* Gene Expression and rs1554286 SNP in Behçet's Disease. Experimed 2020; 10(1): 25-9.

ÖZ

Amaç: Behçet hastalığı (BH) genel olarak tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyonlar, deri lezyonları ve üveit ile karakterize olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. BH'nin etiopatogenezini aydınlatmayı hedefleyen pek çok genetik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada *IL-10*'da bulunan rs1554286 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve *IL-10* gen ekspresyonunun BH'nda incelenmesi amaçlanmıştır.

Gerçek ve Yöntem: Bu çalışmada DNA ve RNA izolasyonu için Behçet Hastaları (n=45) ve sağlıklı kontrollere (n=28) ait kan örnekleri toplanmış ve rs1554286 SNP genotiplenmesi gerçek zamanlı PZR ile çalışılmıştır. Yeterli miktarda RNA elde edilen örneklerden (29 BH, 23 sağlıklı kontrol) cDNA elde edilerek *IL-10* gen ekspresyonu yapılmıştır.

Bulgular: *IL-10* geni ekspresyon ve SNP genotiplenmesi sonucunda BH ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Sonuç: Behçet hastaları ve sağlıklı kontroller arasında *IL-10* geni ekspresyon ve SNP genotiplenmesi karşılaştırması yapılan çalışmamızda iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki örneklem sayısının azlığı nedeniyle ortaya çıkmış olabileceğinden daha yüksek örneklem sayılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, *IL-10*, rs1554286

ABSTRACT

Objective: Behçet's disease (BD) is a chronic, recurrent and inflammatory disorder characterized by oral and genital aphthous ulcerations, uveitis, skin lesions and skin pathergy reaction. There are many genetic studies focused on determining BD etiology. In this study, we aimed to investigate *IL-10* gene expression and rs1554286 single nucleotide polymorphism (SNP) which is located in *IL-10* gene.

Material and Method: In this study, the blood specimens of BD patients (n=45) and healthy controls (HC) (n=28) were collected for RNA and DNA extraction. We genotyped rs1554286 from the DNA samples (45 BD, 28 HC) using real time PCR. We identified the *IL-10* gene expression levels from cDNA samples of patients with sufficient sample amounts (29 patients with BD and 23 HCs).

Results: We compared the expression levels of *IL-10* gene and also genotyping analysis, and no significant difference was observed between BD patients and HC.

Conclusion: In our study, which compared *IL-10* gene expression and SNP genotyping between Behçet patients and healthy controls, no difference was found between the two groups. Since this may have occurred due to the low number of samples in our study, studies with higher sample numbers are needed.

Keywords: Behçet's disease, *IL-10*, rs1554286

GİRİŞ

Behçet Hastalığı (BH), Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından ilk kez 1937 yılında tekrarlayıcı oral aft, genital ülserasyon ve üveit ile birlikte üç semptomlu kompleks bir hastalık olarak tarif edilmiştir. BH tanısı, birçok ülkeye göre farklılıklar göstermekle beraber tanısı ancak tanı kriterleri kullanılarak konulmaktadır (1,2).

Kronik inflamatuvar bir bozukluk olarak bilinen BH'nin etiolojisi bilinmemektedir. BH'na genetik yatkınlık gösteren bireylerde görülen immünolojik anormalliklerin nedeninin mikrobiyal patojenler olduğu ileri sürülmektedir. BH'nda artmış monosit ve lenfosit sitokin sekresyonu, özellikle Th1 tipi proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu, genellikle BH'nin aktif döneminde belirgindir. Bunun yanında Behçet hastalarında görülen oligoklonal T hücre genişle-

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Burçak Vural **E-posta:** vburcak@istanbul.edu.tr

Geliş Tarihi/Received Date: 12.03.2020 **Revizyon Tarihi/Revision Date:** 19.03.2020 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 27.03.2020



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

mesi, BH'nin immünopatogenezinde görülen immün yanıtın antijen kaynaklı olduğunu göstermektedir (3).

İnsan genomu, topluluklar arasında görülen genetik farklılıklar, hastalıklara yatkınlık, duyarlılık ve dirençten sorumlu, fenotipte değişikliklere neden olan milyonlarca tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve kopya sayısı değişiklikleri (CNV) içermektedir. Epidemiyolojik ve biyomedikal araştırmalar, farklı topluluklarda hasta bireyler ve sağlıklı kontroller arasındaki SNP farklılıklarını ortaya koymaktadır. Bu farklılıkların ortaya çıkması ve hastalıklara yatkınlığa neden olan genlerin belirlenmesi için bağlantı analizi çalışmaları yapılmaktadır. 2005 yılında Karasneh ve arkadaşlarının, HLA dışı lokuslardaki BH'ye yatkınlık genlerinin belirlenmesi amacıyla çoklu ailelerde uyguladıkları ilk tüm genom bağlantı analizi çalışmasında, 12p12-13 ve 6p22-24 lokuslarını hastalığa yatkınlıkta en güçlü aday bölgeler olarak göstermiş ve bu çalışmada ilk kez BH için 14 potansiyel yeni lokus belirlenmiştir (4).

Bugüne kadar BH genetik yatkınlığı ile ilgili birçok genom boyu ilişkilendirme (GWAS) çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda Japon, Türk, Çin ve diğer topluluklarda, BH ile *IL23R-IL12RB2*, *IL10* ve *STAT4* gibi lokuslarda yer alan SNP'ler ilişkilendirilmiştir (5,6,7,8).

2010 yılında Mizuki ve arkadaşlarının Japon toplumunda ve Remmers ve arkadaşlarının ise Türk toplumundaki Behçet hastaları ile yürüttüğü iki Genom Boyu İlişkilendirme Analizleri (GWAS) çalışmasının sonuçlarına göre; Mizuki ve arkadaşlarının BH grubundaki çalışmasında; kromozom 1p31.3' te, *IL23R-IL12RB2* lokuslarının intergenik bölgesinde yer alan rs12119179 ve 1q32.1'de *IL-10* lokusunun 3. intronunda lokalize olan rs1554286 tek nükleotid polimorfizmleri BH ile ilişkili olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın replikasyon aşamasında, Remmers ve arkadaşlarının Türk toplumunda çalıştığı örnekler ve Koreli Behçet hasta örnekleri, anlamlılık değerine ulaşan 3 SNP (*IL23R-IL12RB2*'de rs1495965; *IL-10*'da rs1800872 ve rs1800871) için taranmış ve *IL23R-IL12RB2* bölgesindeki rs1495965, Türk toplumunda BH ile ilişkili bulunmuş fakat Korelilerde anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu çalışmada, rs1495965'in hastalıkla ilişkili alelinin her üç toplulukta da BH için artmış risk aleli olduğu gösterilmiştir. *IL-10* bölgesindeki her iki SNP ise; hem Türk ve Korelilerde yapılan replikasyon çalışmasında, hem de meta analiz sonucunda en anlamlı ilişkiyi göstermiştir (5).

Türk toplumundaki GWAS çalışmasında; Japon toplumunda yürütülen çalışmada tanımlanmış olan *IL-10* ve *IL23R-IL12RB2* bölgeleri tekrar detaylı haritalanmış, *IL-10* lokusunda rs 1518111 ve *IL23R-IL12RB2* lokusunda rs924080 SNP'leri BH ile ilişkili varyantlar olarak belirlenmiştir ($p < 0.0001$). Bu çalışmada ek olarak, *IL-10* geninde bulunan rs1518111 haplotipini heterozigot taşıyan sekiz sağlıklı kişinin monositlerinden izole edilmiş pre-mRNA larında, her iki alelin (hastalık ile ilişkili kopya ve normal alel kopyası) rölatif ekspresyon farklılığı ölçülerek alelik dengesizliği belirlenmiştir. Sekiz kişinin hepsinde rs1518111 A* alelinin pre-mRNA transkripti, G alelini taşıyan transkriptler ile karşılaştırıldığında, A* aleli düşük seviyelerde bulunmuştur (A: hastalıkla ilişkili alel, G: normal alel). Özellikle anti-inflamatuar bir sitokin olan *IL-*

10'un düşük seviyede üretimine neden olan genetik varyasyonların BH patogenezinde gelişen inflamasyon ile ilişkili olduğu ve hastalığa yatkınlık riskini arttırdığı gösterilmiştir (6).

Remmers ve arkadaşlarının BH genom boyu analiz çalışmasında, *IL-10* bölgesindeki varyasyonların ve hastalıkla ilişkili haplotipe sahip alel kopyasının *IL-10*'u çok düşük seviyelerde eksprese ettiği bulunmuş ve *IL-10*'un düşük doz üretimine neden olan genetik varyasyonların BH patogenezinde gelişen inflamasyon ile ilişkili olduğu ve hastalığa yatkınlık riskini arttırdığı gösterilmiştir. Behçet Hastalarının kullandığı ilaçlar, çalışılan bölgedeki genlerin ekspresyonları üzerinde değişikliklere neden olabileceğinden dolayı, Behçet hastalarında belirlenen hastalığa yatkınlık bölgelerindeki varyasyonların ekspresyon çalışmaları için bu varyasyonlara sahip olan ve olmayan sağlıklı gönüllüler tercih edilmiştir. *IL-10* aktivitesinin BH'nda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (6). Bu ilişkinin altında otoantikör gelişim mekanizmalarının yatıyor olması mümkündür. Bu çalışmada *IL-10* geni üzerinde yer alan rs1554286 SNP'nin ve *IL-10* ekspresyonunun BH'nda incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve Kontrol Grubu

Bu çalışmada İ.Ü., İ.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı'nda BH tanısı ile izlenen ve tedavi edilen, yaş aralığı 18-55 olan toplam 45 hasta ve ailesinde veya kendisinde BH tanısı konulmamış 28 sağlıklı birey kontrol olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan örnekler için İ.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurul (1033 sayılı 25.06.2012 tarihli) onayı alınmıştır.

Örnekler toplanırken gönüllü bilgilendirme formu imzalatılmış olup, örnekler -80°C'de çalışma için saklanmıştır.

DNA izolasyonu

Tuz çöktürme metodu ile DNA izolasyonu yapılmış ve elde edilen DNA'lar kullanılabildiği kadar -20°C'de saklanmıştır.

RNA izolasyonu

Hasta ve sağlıklı kontrollerden EDTA'lı tüp içerisine alınan periferik kan örneklerinden "RNeasy Mini Kit" ile RNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve RNA konsantrasyonu ve kalitesinin tayini için spektrofotometre (nd-1000, NanoDrop Technologies, Inc., Wilmington, USA) kullanılmıştır. Örnekler çalışılana kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

cDNA Sentezi

Elde edilen RNA örneklerinden High Fidelity cDNA sentez kiti (Roche) kullanılarak cDNA sentezi yapılmıştır. Örnekler son konsantrasyon değeri 500 ng/µl olacak şekilde sulandırılmış ve her bir örnek için aşağıda verilen miktarlar kullanılarak karışım hazırlanmıştır. Daha sonra; 45°C 30 dk ve 85°C 5 dk inkübe edilerek -20°C'de çalışıncaya kadar saklanmıştır.

IL-10 Geni Ekspresyonu

IL-10 geni kantitatif ekspresyon ölçümü için gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) (LightCycler, Ro-

che Diagnostics GmbH, Germany) kullanılmıştır. Araştırılacak olan genlerin ifade düzeyleri sayısal olarak ölçülmüştür. Her bir genin konsantrasyonu "Light cycler" programı ile belirlenmiş. *IL-10* ve *GAPDH* (house-keeping) geni için kullanılan primer dizileri Tablo 1'de verilmiştir. *IL-10*'nun anlatım miktarını rölatif olarak hesaplamak için "ΔΔCt yöntemi" kullanılmıştır.

rs 1554286 SNP Genotiplenmesi

SNP genotiplenmesi için gerçek zamanlı PZR (LightCycler, Roche Diagnostics GmbH, Germany) kullanılmıştır. Araştırılan rs 1554286 numaralı SNP'nin erime eğrisi (melting curve) analizi ile genotiplendirilmesi yapılmıştır. rs 1554286 için kullanılan referans dizisi Tablo 2'de verilmiştir.

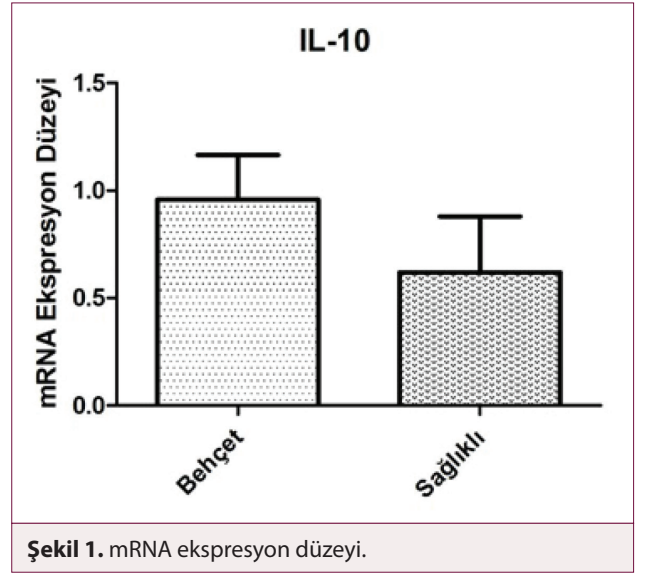
İstatistiksel Hesaplamalar

Gen anlatımı ve genotiplenmenin çalışma grupları arasındaki farkı, Student's t ve ki-kare testi kullanılarak yapılmış ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için Graphpad Prism 8 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

IL-10 geninin mRNA ekspresyonlarının hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Yapılan istatistiksel analizde, hasta bireylerin lökositlerinde *IL-10* ekspresyon düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0.463) (Şekil 1).



Genotipleme sonuçlarının hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Yapılan istatistiksel analizde, hasta bireylerin rs1554286 SNP alel ve genotipleme sıklıkları sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmış ve ki-kare testi sonucunda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Gerçek zamanlı kantitatif PZR'de kullanılan hedef ve referans genlerin primer dizileri

Gen adı	Forward Primer	Reverse Primer	Ürün Bant Uzunluğu
<i>IL-10</i>	gat gcc ttc agc aga gtg aa	gca acc cag gta acc ctt aaa	105 bç
<i>GAPDH</i>	ccc cgg ttt cta taa att gag c	cac ctt ccc cat ggt gtc t	127 bç

Tablo 2. rs1554286 referans dizisi

GCGCTGTGTAAGTAGCAGATCAGTT [C / T] TTTCCCTTGACAGCTGCCCCAAAAT

Tablo 3. rs 1554286 SNP alel ve genotipleme dağılımı

Genotip	Behçet Hastası		Sağlıklı Kontrol		p değeri
	n	(%)	n	(%)	
CC	22	(49)	14	(50)	1.0
TC	15	(33)	12	(43)	0.46
TT	8	(18)	2	(7)	0.71
Toplam	45		28		

Alel	Behçet Hastası		Sağlıklı Kontrol		p değeri
	n	(%)	n	(%)	
C	59	(65.6)	40	(71.4)	0.27
T	31	(34.4)	16	(28.6)	
Toplam	90		56		

TARTIŞMA

Bugüne kadar farklı topluluklarda, BH'nda *IL-10* gen ekspresyon seviyelerinin ve farklı *IL-10* SNP'lerinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, Türk Behçet hastalarında da bulunan rs1554286 SNP'si ve *IL-10* ekspresyonu araştırılmıştır.

Remmers ve arkadaşlarının BH GWAS çalışmasında, *IL-10* bölgesindeki varyasyonların, ve hastalıkla ilişkili haplotipe sahip alel kopyasının *IL-10*'u çok düşük seviyelerde eksprese ettiği bulunmuş ve *IL-10*'un düşük doz üretimine neden olan genetik varyasyonların BH patogenezinde gelişen inflamasyon ile ilişkili olduğu ve hastalığa yatkınlık riskini arttırdığı gösterilmiştir (6). Ayrıca Remmers ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, *IL-10* geni üzerinde bulunan rs1518111 SNP'nin, sağlıklı kontrollerin monosit hücrelerinde *IL-10* geni ekspresyon seviyesi incelenmiştir. Genin ekspresyon seviyeleri sağlıklıların A ve G alelleri ile karşılaştırıldığında, G aleline sahip olan sağlıklılarda, A aleline sahip olan sağlıklılara göre yüksek ekspresyon seviyesi gözlenmiştir. A/G değişimi BH ile ilişkilendirilmiş ve antiinflamatuar hastalıklarda artan *IL-10* geni seviyeleri bildirilmiştir (5). Bu çalışmada, Behçet hastalarının *IL-10* mRNA ekspresyon seviyeleri sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir sonuç elde edilememesine rağmen hasta grubunda sağlıklı gruba göre artan bir ekspresyon seviyesi gözlenmiştir.

Afkari ve arkadaşlarının İranlı Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada *IL-10* geninde yer alan rs1800872 incelenmiş, *IL-10* gen ekspresyonu ve *IL-10* serum seviyeleri çalışılmıştır. rs1800872 A aleli Behçet hastalarına kıyasla kontrollerde anlamlı olarak daha az görülmüş ve *IL-10* gen ekspresyon seviyesinin de kontrollere göre Behçet hastalarında azalmış olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada rs1800872 A alelinin *IL-10* gen ekspresyonunu düzenleyerek BH'da genetik yatkınlığa neden olacağı sonucuna varılmıştır (9).

Yu ve arkadaşlarının Çinli Behçet hastalarında yaptıkları GWAS tekrar çalışmasında ise daha önceki çalışmada belirlenmiş 26 aday SNP incelenmiş ve *IL-10*'da rs1800871 ve *IL23R-IL12RB2* bölgesinde yer alan rs924080 SNP'leri doğrulanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda *IL-10* geni ve *IL23R-IL12RB2* bölgesinde iki yeni yatkınlık SNP'i (rs3024490 ve rs12141431) daha belirlenmiştir. Aynı zamanda çalışmada *IL-10*'da yer alan rs3024490/TT genotipini taşıyanlarda azalmış *IL-10* gen ekspresyonu gözlenmiştir (10).

Alipour ve arkadaşlarının İranlı Behçet hastalarında yaptıkları bir çalışmada, *IL-10* ekspresyon seviyelerinin BH hastalarında kontrole kıyasla düşük olduğunu ve *IL-10* geni promoter bölgesindeki metilasyonun *IL-10* mRNA seviyesi düşük olan hasta grubunda yüksek olduğunu belirlemiş ve *IL-10* geni promoter hipermetilasyonunun düşük *IL-10* mRNA seviyelerine nedeni olduğunu belirtmişlerdir (11).

Monosit, Th2 ve Treg hücrelerinden üretilen *IL-10*, inflamasyonu kontrol edip immün yanıtı düzenlediğinden *IL10* geninin ekspresyonunun azalması durumunda otoimmünite düzenlenememektedir. Yapılan güncel çalışmalarda *IL10* geni üzerinde oluşan polimorfizmler ve promotor bölgesinde oluşan hipermetilasyonlar, Behçet hastalarında *IL10* geninin ekspresyon se-

viyesinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (9,10,11). Bazı çalışmalarda BH'da *IL-10* düzeyinin düşük bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda benzer bir sonuç belirlenmiştir. *IL-10* düzeyinin düşük bulunduğu çalışmalarda atak ve tedavi durumları belirtilmemiştir. Klinik aktivitenin karıştırıcı bir faktör olarak dikkate alınmamış olması farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi ne neden olduğu düşünülebilir.

Bugüne kadar Türk Behçet hastalarında bazı *IL-10* SNP'leri bulunmuş ve doğrulama çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmamızda yeni bulunan rs1554286 SNP'nin Türk toplumunda doğrulamasını amaçlamış olmamıza karşın; Japon Behçet hastalarında anlamlı bulunan rs1554286 SNP'si için Türk Behçet hastalarında anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

IL-10 geninde hastalık yatkınlığı ile ilişkili farklı SNP'lerin belirlenmesi etnocoğrafik farklılıkları göstermektedir. *IL-10* üretimini etkileyen SNP'lerin toplumlar arasında farklı olması BH'da *IL-10* ekspresyon değişiklikleri etkilemektedir. Ayrıca bugüne kadar yapılan çoğu çalışmada BH atak dönemlerinin ve tedavi faktörlerinin de hesaba katılmadığı görülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, hastaların klinik tabloları tekrar ele alınarak, hastalığın farklı tutulum gösteren alt gruplarının eşit dağılım gösterdiği geniş hasta gruplarında ekspresyon ve genotipleme analizlerinin tekrarlanması çalışmanın doğrulanması açısından uygun olabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (1033 sayılı 25.06.2012 tarihli karar) tarafından verilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Denetleme - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Gereçler - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Analiz ve/veya Yorum - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Literatür Taraması - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Yazan - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Eleştirel İnceleme - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 26909).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Istanbul University, Istanbul Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee (dated 25.06.2012; Cert No. 1033).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Supervision - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Materials - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Data Collection and/or Processing - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Analysis and/or Interpretation - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Literature Search - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Writing - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.; Critical Reviews - E.Ş.T., E.U., E.T., B.V.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The present work was supported by a grant from the Scientific Research Projects Coordination Unit of İstanbul University (Project No: 26909).

KAYNAKLAR

1. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. Distribution and frequency of papulopustular lesions in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1998; 37: 839-43. [CrossRef]
2. Borlu M. Behçet Hastalığında Etyopatogenez ve Klinik bulgular. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2007; 16(1): 63-72.
3. Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Behçet's disease: An update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19(Suppl. 24): S6-S12.
4. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-Genome Screening for Susceptibility Genes in Multicase Families With Behçet's Disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1836-42. [CrossRef]
5. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al., Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nature Genetetic* 2010; 42: 703-7. [CrossRef]
6. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, Le JM, et al., Genome-wide association study identifies variants in the MHC Class 1, IL 10 and IL 23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nature Genetic* 2010; 42: 698-702. [CrossRef]
7. Hou S, Yang Z, Du L, Jiang Z, Shu Q, Chen Y, et al. Identification of a susceptibility locus in STAT4 for Behçet's disease in Han Chinese in a genome-wide association study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4104-13. [CrossRef]
8. Kang EH, Kim S, Young Park M, Choi JY, Choi IA, Kim MJ, et al. Behçet's disease risk association fine-mapped on the IL23R-IL12RB2 intergenic region in Koreans. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 227. [CrossRef]
9. Afkari B, Babaloo Z, Dolati S, Khabazi A, Jadidi-Niaragh F, Talei M, et al. Molecular analysis of interleukin-10 gene polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Immunol Lett* 2018; 194: 56-61. [CrossRef]
10. Alipour S, Nouri M, Khabbazi A, Samadi N, Babaloo Z, Abolhasani S, et al., Hypermethylation of IL-10 gene is responsible for its low mRNA expression in Behçet's disease. *J Cell Biochem* 2018; 119: 6614-22. [CrossRef]
11. Yu H, Zheng M, Zhang L, Li H, Zhu Y, Cheng L, Li L, et al. Identification of susceptibility SNPs in IL10 and IL23R-IL12RB2 for Behçet's disease in Han Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 621-7. [CrossRef]