

**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PARKİNSON HASTALIĞI İLE İNTERLÖKİN-1 (IL-1) GEN  
AİLESİ POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
MOLEKÜLER DÜZEYDE İNCELENMESİ**

**Kezban Serap BECİT**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
ÇEVRE BİLİMLERİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Ahmet ARMAN**

**İSTANBUL 2008**

**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PARKİNSON HASTALIĞI İLE İNTERLÖKİN-1 (IL-1) GEN  
AİLESİ POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
MOLEKÜLER DÜZEYDE İNCELENMESİ**

**Kezban Serap BECİT  
(141103420050011)**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
ÇEVRE BİLİMLERİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Ahmet ARMAN**

**İSTANBUL 2008**

T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KABUL ve ONAY BELGESİ**

Kezban Serap BECİT' in PARKİNSON HASTALIĞI İLE İNTERLÖKİN-1 (IL-1) GEN AİLESİ POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN MOLEKÜLER DÜZEYDE İNCELENMESİ başlıklı Lisansüstü tez çalışması, M.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 04.02.2008 tarih ve 2008/03-4 sayılı kararı ile oluşturulan jüri tarafından Çevre Bilimleri Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Ahmet ARMAN (M.Ü.)  
1. Üye : Prof. Dr. Meral BİRBİR (M.Ü.)  
2. Üye : Prof. Dr. Ayşe OGAN (M.Ü.)

Tezin Savunulduğu Tarih : 21.02.2008

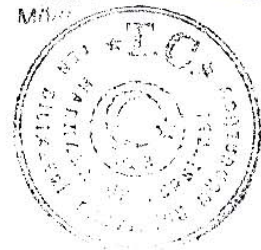
**ONAY**

M.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 10.03.2008 tarih ve 2008.107-7 sayılı kararı ile..... Kezban Serap BECİT .....'in Çevre Bilimleri Anabilim Dalı ..... Programında Y.Lisans (MSc.) derecesi alması onanmıştır.

Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Sevil

Müdür



# TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren ve tüm deneylerimi yapmam için laboratuvarının bütün imkanlarını kullanmama izin veren değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet ARMAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çok değerli bir hocayla beni tanıştırdığı ve daha lisansın ilk yılında bana bilim yapmayı sevdirmediği için değerli hocam Prof. Dr. Meral BİRBİR'e çok teşekkür ederim. Tezimin deney aşamasında bana destek olan sevgili arkadaşım doktora öğrencisi Ajda ÇOKER'e ve yüksek lisans öğrencisi Özlem SARIÖZ 'e sevgi ve teşekkürü borç bilirim. Tezimin deneylerini gerçekleştirmem için gerekli olan kan örneklerini bulmamı sağlayan Göztepe SSK Hastanesi Nöroloji Departmanı klinik şefi Uz. Dr. Nihal IŞIK ve Uz. Dr. Fatma CANDAN'a şükranlarımı sunarım.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyerek bugünlere gelmemi sağlayan ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babam Nefise ve Orhan BECİT'e, kendi akademik hayatının yoğunluğuna rağmen her zaman yanımda olan, ilgi ve sevgisini daima hissettiğim hayat arkadaşım Ali Osman SEVİM'e, bu yola çıkmamda bana manevi güç veren ve beni bilim yapmaya özendiren sevgili dayım Yrd. Doç. Dr. Musa Şahin UĞUR 'a ve bugüne kadar eğitim ve öğretimimde bana emeği geçen tüm hocalarıma sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET .....	V
ABSTRACT .....	VI
YENİLİK BEYANI .....	VII
SEMBOL LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ .....	XI
TABLO LİSTESİ .....	XII
<b>BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>I.1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>I.2. AMAÇ .....</b>	<b>2</b>
<b>BÖLÜM II. GENEL BÖLÜM .....</b>	<b>3</b>
<b>II.1 GENEL BİLGİLER 3</b>	
<b>II.1.1 Parkinson Hastalığı .....</b>	<b>3</b>
II.1.1.1 PH'nın Risk Faktörleri .....	5
II.1.1.2 PH'nın Genetik Mekanizması .....	7
<b>II.1.2. İnterlökin-1 (IL-1) .....</b>	<b>9</b>
II.1.2.1. İnterlökin-1 Gen Polimorfizmleri .....	13
II.1.2.2 İnterlökin-1 Gen Polimorfizmlerinin Bazı Hastalıklarla İlişkisi..	13
<b>BÖLÜM III. TEZ ÇALIŞMALARI .....</b>	<b>16</b>
<b>III.1. TEZ ÇALIŞMASININ AŞAMALARI .....</b>	<b>16</b>

<b>III.2. ARAŞTIRMA ARAÇLARI</b> .....	17
<b>III.2.1. Kullanılan Aletler</b> .....	17
<b>III.2.2. Kimyasal Maddeler</b> .....	17
<b>III.2.3. Diğer Malzemeler</b> .....	18
<b>III.2.4 Kullanılan Kimyasal Çözeltiler</b> .....	19
III.2.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler.....	19
III.2.4.2. PCR Yönteminde Kullanılan Çözeltiler.....	20
III.2.4.3. Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Çözeltiler .....	20
III.2.4.4. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Enzimi ile Kesimi (RFLP)'nde Kullanılan Çözeltiler .....	21
III.2.4.5. PCR İçin Kullanılan Primerler .....	21
III.2.4.5.1. IL-1RN VNTR Gen Bölgesi için Kullanılan Primerler.....	21
III.2.4.5.2. IL-1B -511 Gen Bölgesi için Kullanılan Primerler.....	21
III.2.4.5.3. IL-1B +3953 Gen Bölgesi için Kullanılan Primerler.....	22
<b>III.3. YAPILAN ÇALIŞMALAR</b> .....	22
<b>III.3.1. Klinik Çalışmalar</b> .....	22
<b>III.3.2 Moleküler Genetik Analizler</b> .....	22
III.3.2.1 Kandan Genomik DNA İzolasyonu .....	22
III.3.2.2. DNA'nın Miktar ve Kalitesinin UV Spektrofotometresi ile Belirlenmesi .....	23
III.3.2.3. PCR .....	24
III.3.2.4. Restriksiyon Enzimleri ile Kesim .....	25
III.3.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi.....	25
III.3.2.6. Biyoistatistik .....	26
<b>BÖLÜM IV. SONUÇLAR</b> .....	27
<b>IV.1. DENEY GRUPLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ</b> .....	27
IV.1.1. IL-1RN VNTR Gen Polimorfizminin Genotiplendirilmesi .....	27
IV.1.2. IL-1B -511 Gen Polimorfizminin Genotiplendirilmesi .....	30
IV.1.3. IL-1B +3953 Gen Polimorfizminin Genotiplendirilmesi .....	33
<b>BÖLÜM V. TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER</b> .....	37
<b>V.I. Parkinson Hastalığı ile İnterlökin-1 Gen Polimorfizmleri Arasındaki İlişkileri İnceleyen Bazı Çalışmalar</b> .....	37
<b>KAYNAKLAR</b> .....	40
<b>EK 1</b> .....	51
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	58

## **ÖZET**

# **PARKİNSON HASTALIĞI İLE İNTERLÖKİN -1 (IL-1) GEN AİLESİ POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN MOLEKÜLER DÜZEYDE İNCELENMESİ**

Parkinson hastalığı (PH) nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Bazı sitokinlerin bu hastalıkların oluşumuna ve ilerlemesine neden olabileceği düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda İnterlökin 1 (IL-1) gen polimorfizmlerinin enflamatör hastalıklara etkisi üzerine odaklanılmıştır. IL-1 ailesi polipeptitlerle ilgili üç yapıdan oluşmaktadır. İlk ikisi IL-1 Alfa ve IL-1 Beta biyolojik reaksiyonların çeşitliliğini kapsamaktadır ve üçüncüsü IL-1 reseptör antagonist (IL-1Ra)'dır.

Bu tez çalışmasında, 150 Parkinson hastası ve 150 sağlıklı kontrol üzerinde Parkinson Hastalığı (PH) ile IL-1 RN VNTR, IL-1B (-511 ve +3953) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Çalışmamızda klinik testler sonucu tespit edilmiş Parkinson Hastaları ve sağlıklı oldukları tespit edilmiş kontrol gruplarının kan örneklerinden elde edilen DNA'larda İnterlökin-1 gen polimorfizmleri çalışılmıştır. Hasta ve kontrollerin yaş ve cinsiyet özellikleri göz önüne alınarak biyoistatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarımızın sonucunda Parkinson Hastalığı ile İnterlökin-1RN VNTR genotip dağılımı ( $P=0.395$ ) ve İnterlökin-1RN VNTR allel frekansı arasında herhangi bir istatistiksel ilişki tespit edilmemiştir ( $P=0.301$ ). İnterlökin-1B -511 genotip dağılımı ile Parkinson Hastalığı arasında herhangi bir ilişkiye ulaşılamazken ( $P=0.061$ ), elde edilen SPSS analizleri neticesinde 2 allelinin Parkinson Hastalığı'na karşı koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir ( $P=0.026$ ). Çalışmamızda ayrıca İnterlökin-1B +3953 2/2 genotip dağılımının ( $P=0.007$ ) ve İnterlökin-1B +3953 2 allelinin Parkinson Hastalığı'na karşı protektif etkili olduğu sonucuna varılmıştır ( $P=0.001$ ).

# **ABSTRACT**

## **INVESTIGATION OF ASSOCIATION BETWEEN PARKINSON DISEASE AND INTERLEUKIN-1 GENE FAMILY POLYMORPHISMS AT THE MOLECULAR LEVEL**

Parkinson Disease (PD) is one of the neurodegenerative disorders. It is thought that some cytokines could cause the development and progress of these disease. Various studies are focused on Interleukin-1 (IL-1) gene polymorphisms on inflammatory disease. IL-1 family is composed of 3 related polypeptides. First two are IL-1 Alpha and IL-1 Beta that are involved in variety of biological reactions and third is IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra).

In this study, the associations between Parkinson Disease (PD) and IL-1RN VNTR, IL-1B (-511 and +3953) gene polymorphisms were investigated. In this study, IL-1 gene polymorphisms were studied on DNAs isolated from the blood of Parkinson Disease that is diagnosed by clinical tests and from those of healthy people. Statistical analysis were performed based on age and gender.

The results of the study are: Any statistical association between Parkinson Disease and Interleukin-1RN VNTR genotype distribution ( $P=0.395$ ) and Interleukin-1RN VNTR allele frequency ( $P=0.301$ ) was not determined. Although Interleukin-1B -511 allele 2 has a protective affect against Parkinson Disease ( $P=0.026$ ), the association between Parkinson Disease and Interleukin-1B -511 genotype distribution ( $P=0.061$ ) was not found. However, Interleukin-1B +3953 2/2 genotype distribution ( $P=0.007$ ) and Interleukin-1B +3953 allele 2 have protective affect against Parkinson Disease ( $P=0.001$ ).

## **YENİLİK BEYANI**

### **PARKİNSON HASTALIĞI İLE İNTERLÖKİN-1 (IL-1) GEN AİLESİ POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN MOLEKÜLER DÜZEYDE İNCELENMESİ**

Parkinson Hastalığı ile İnterlökin-1 gen ailesi polimorfizmleri arasındaki ilişki Türkiye’de ilk defa bu çalışma ile araştırılmıştır. Bu çalışma ile İnterlökin-1beta -511 ve İnterlökin-1B +3953 allel 2’yi taşımanın Parkinson Hastalığı’na karşı koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma bu sonuçlar doğrultusunda Türk popülasyonunda bu allel ve genotiplere sahip olan kişilerin Parkinson hastası olma ihtimallerinin düşük olduğunu göstermesi bakımından çok önemlidir.

**Ocak 2008**

**Yrd. Doç. Dr. Ahmet ARMAN**

**Kezban Serap BECİT**

# SEMBOLLER

<b><math>\mu</math>l</b>	:Mikrolitre
<b>kDa</b>	:Kilodalton
<b>g</b>	:Gram
<b>nm</b>	:Nanometre
<b><math>\mu</math>g</b>	:Mikrogram
<b><math>\mu</math>m</b>	:Mikrometre
<b>ml</b>	:Mililitre
<b><math>^{\circ}</math>C</b>	:Santigrat derece
<b>mM</b>	:Milimolar
<b>V</b>	:Volt
<b>KHCO<sub>3</sub></b>	:Potasyum hidrokarbonat
<b>NaCl</b>	:Sodyum klorür
<b>EDTA</b>	:Etilen DiaminoTetra AsetikAsit
<b>SE</b>	:Sodyum EDTA
<b>L</b>	:Litre
<b>TAE</b>	:Tris-asetik Asit EDTA
<b>Tris-HCl</b>	:Tris-hidroklorik asit
<b>%</b>	:Yüzde
<b>EtBr</b>	:Etidyumbromür
<b>TE</b>	:Tris EDTA
<b>KCl</b>	:Potasyum klorür
<b>HCl</b>	:Hidrojen klorür
<b>NaOH</b>	:Sodyum hidroksil
<b>NH<sub>4</sub>Ac</b>	:Amonyum asetat
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	:Magnezyum klorür
<b>SDS</b>	:Sodyum Dodesil Sülfat
<b>SES</b>	:Sodyum EDTA SDS
<b>EtOH</b>	:Etanol
<b>V</b>	:Hacim
<b>c</b>	:Konsantrasyon

<b>dk</b>	:Dakika
<b>s</b>	:Saniye
<b>MPTP</b>	:N-metil-4-fenol-1,2,3,6-tetrahidropiridin
<b>O<sub>2</sub></b>	:Oksijen molekülü
<b>Pg</b>	:Prostaglandin
<b>kb</b>	:Kilobaz
<b>cc</b>	:1/100 litre
<b>cm</b>	:Santimetre
<b>NH<sub>4</sub>Cl</b>	:Amonyum Klorür
<b>M</b>	:Molar
<b>mM</b>	:Milimolar
<b>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>KO<sub>2</sub></b>	:Potasyum asetat

# KISALTMALAR

<b>RFLP</b>	:PCR ürünlerinin restriksiyon enzimleri ile kesimi
<b>BSA</b>	:Bovin Serum Albumin
<b>IL</b>	:İnterlökin
<b>IL-1A</b>	:İnterlökin-1 alfa geni
<b>IL-1B</b>	:İnterlökin 1 beta geni
<b>IL-1RN</b>	:IL-1 reseptör antagonist geni
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	:İnterlökin-1 alfa proteini
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	:İnterlökin-1 beta proteini
<b>IL-1Ra</b>	:İnterlökin-1 Reseptör antagonist proteini
<b>VNTR</b>	:Variable Number of Tandem Repeat
<b>SPSS</b>	:Statistical Package for the Social Sciences
<b>DNA</b>	:Deoksiribo Nükleik Asit
<b>RNA</b>	:Ribo Nükleik Asit
<b>cDNA</b>	:Rekombinant DNA
<b>RE</b>	:Restriksiyon Enzimi
<b>Epp</b>	:Eppendorf tüp
<b>PCR</b>	:Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>dNTP</b>	:Deoksinükleozintrifosfat
<b>dATP</b>	:Deoksiadenozintrifosfat
<b>dGTP</b>	:Deoksiguanozintrifosfat
<b>dCTP</b>	:Deoksisitozintrifosfat
<b>dTTP</b>	:Deoksitimidintrifosfat
<b>AH</b>	:Alzheimer Hastalığı
<b>PH</b>	:Parkinson Hastalığı
<b>Bp</b>	:Baz çifti
<b>dH<sub>2</sub>O</b>	: Distile su
<b>Taq</b>	:Taq polimeraz
<b>UV</b>	:Ultra Viyole
<b>LB</b>	:Lizis Buffer (Lizis Tamponu)
<b>DF</b>	:Dilüsyon Faktörü

<b>FP</b>	:Forward Primer
<b>RP</b>	:Revers Primer
<b>U</b>	:Ünite
<b>TNF</b>	:Tümör Nekroz Faktörü
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:Tümör Nekroz Faktörü-alfa
<b>ATP</b>	:Adenozintrifosfat
<b>ETZ</b>	:Elektron Transfer Zinciri
<b>TCA</b>	:Trikarboksilik asit döngüsü
<b>UCH-L1</b>	:Ubiquitin C terminal hidrolaz L1
<b>pro IL-1<math>\alpha</math></b>	:IL-1 alfa'nın prekürsörü
<b>pro IL-1<math>\beta</math></b>	:IL-1 beta'nın prekürsörü
<b>ICE</b>	:IL-1 $\beta$ Dönüştürücü Enzim
<b>IL-1RI</b>	:İnterlökin-1 Tip I Reseptörü
<b>IL-1RII</b>	:İnterlökin-1 Tip II Reseptörü
<b>IL-1R-AcP</b>	:IL-1R Akssasör Proteini
<b>sIL-1Ra</b>	:Salınabilen IL-1Ra
<b>AML</b>	:Akut Miyologenöz Lösemi
<b>KML</b>	:Kronik Miyologenöz Lösemi
<b>IBDM</b>	:İnsüline Bağlı <i>Diabetes mellitus</i>
<b>UPDRS</b>	:Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>OD</b>	:Optik Dansite
<b>A</b>	:Absorbans değeri
<b>rpm</b>	:Revolutions per minute
<b>NTG</b>	:Normal Tansiyon Glokomu
<b>ITP</b>	:İmmün Trombositopenik Purpura
<b>BV</b>	:Bakteriyal Vajinoz
<b>SNP</b>	:Single Nükleotit Polimorfizmi
<b>ESRH</b>	:End-Stage Renal Hastalığı
<b>HIV</b>	:İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>GDH</b>	:Geniş Damar Hastalığı
<b>KE</b>	:Kardiyo Embolik
<b>KDH</b>	:Kılcal Damar Hastalığı
<b>BGAG</b>	:Birincil Geniş Açılı Glokoma
<b>MDH</b>	:Major Depresif Hastalık

**EBP**

:Erken Başlangıçlı Peridontit

**RA**

:Romatoid Artrit

# ŞEKİLLER

## SAYFA NO

<b>Şekil II.1.</b>	Parkinson Hastalığı'nın Oluşumu-Substantia nigra.....	4
<b>Şekil II.2.</b>	Parkinson Hastalarının Dejenere Olmayan Nöronlarındaki Lewy Cisimcikleri.....	4
<b>Şekil II.3.</b>	Parkinson Hastalığı'nın Risk Faktörleri Olan Bazı Kimyasalların Dopamin Nöronlarını Dejenere Etme Mekanizması.....	6
<b>Şekil II.4.</b>	Dopaminerjik Nöronların Bazı Kimyasallarla Dejenere Olduğunun Kobay Farelerde Uygulanarak İncelenmesi .....	6
<b>Şekil II.5.</b>	Sağlıklı Kişi ve Parkinson Hastasında Dopamin Seviyesi.....	8
<b>Şekil II.6.</b>	Sağlıklı Kişi ve Parkinson Hastasında Dopaminin İşlevi.....	9
<b>Şekil II.7.</b>	IL-1'in Sentezlendiği Hücreler ve Aktivasyonu.....	10
<b>Şekil II.8.</b>	Pro IL-1 $\alpha$ 'nın Olgun IL-1 $\alpha$ Haline Gelmesinde Kalpain Enziminin Rolü..	11
<b>Şekil II.9.</b>	IL-1 Reseptörlerinde A ve B Bölgeleri.....	12
<b>Şekil II.10.</b>	IL-1 Reseptörlerine IL-1B ve IL-1RN Bağlanış Şekilleri.....	13
<b>Şekil III.1.</b>	Santrifüj Sonrası Tabakalanan Kan Bileşenleri.....	18
<b>Şekil III.2.</b>	DNA'nın Maksimum Absorbansının UV Spektrofotometresinde Gösterimi.....	20
<b>Şekil IV.1A.</b>	IL-1RN VNTR Genotiplenmesi.....	34
<b>Şekil. IV.1B.</b>	Parkinson Hastası (PH) ve Kontrollerde IL-1RN VNTR Genotip Dağılımı.....	35
<b>Şekil. IV.1C.</b>	Parkinson Hastası (PH) ve Kontrollerde IL-1RN VNTR Allel Frekansı...	36
<b>Şekil IV.2A.</b>	IL-1B -511 Genotiplenmesi Jel Görüntüsü.....	37
<b>Şekil. IV.2B.</b>	Parkinson Hastası (PH) ve Kontrollerde IL-1B -511 Genotip Dağılımı....	38
<b>Şekil. IV.2C.</b>	Parkinson Hastası (PH) ve Kontrollerde IL-1B -511 Allel Frekansı.....	39
<b>Şekil. IV.3A.</b>	IL-1B +3953 Genotiplenmesi.....	40
<b>Şekil. IV.3B.</b>	Parkinson Hastası (PH) ve Kontrollerde IL-1B +3953 Genotip Dağılımı..	41
<b>Şekil. IV.3C.</b>	Parkinson Hastası (PH) ve Kontrollerde IL-1B +3953 Allel Frekansı.....	42

# TABLÖLAR

## SAYFA NO

<b>Tablo III.1.</b>	Nükleik Asitteki 260:280 Oranı.....	20
<b>Tablo III.2.</b>	Deneylerde Kullanılan Aletler.....	22
<b>Tablo III.3.</b>	Deneylerde Kullanılan Malzemeler.....	23
<b>Tablo III.4.</b>	Deneylerde Kullanılan Diğer Malzemeler.....	23
<b>Tablo III.5.</b>	Çalışmada Kullanılan Primerler ve Primerlerin Kimyasal Özellikleri.....	27
<b>Tablo IV.1.A.</b>	Parkinson Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin IL-1RN VNTR Genotip Dağılımı.....	35
<b>Tablo IV.1.B.</b>	Parkinson Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin IL-1RN VNTR Allel Frekansı .....	36
<b>Tablo IV.2.A.</b>	Parkinson Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin IL-1B -511 Genotip Dağılımı.....	37
<b>Tablo IV.2.B.</b>	Parkinson Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin IL-1B -511 Allel Frekansı.....	38
<b>Tablo IV.3.A.</b>	Parkinson Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin IL-1B +3953 Genotip Dağılımı.....	40
<b>Tablo IV.3.B.</b>	Parkinson Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin IL-1B +3953 Allel Frekansı.....	41

# BÖLÜM I

## GİRİŞ VE AMAÇ

### I.1. GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanmıştır [1]. PH Alzheimer Hastalığı'ndan sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olup Türkiye'de kesin rakamlar bilinmemekle beraber 55 yaş üstü kişilerde dünya nüfusunun % 1-2'sini etkilemiş bulunmaktadır [2]. PH Amerika'da 1 milyon kişide ve Çin'de 1.7 milyon kişide gözlenmiştir [3]. Tremor, kas rijiditesi, bradikinezi, duruş ve yürüyüş bozuklukları ile karakterizedir [1, 4]. PH beynin substantia nigra pars kompakta bölgesindeki dopamin nöronlarının ileri derecede kaybı olarak tanımlanabilmektedir, bununla birlikte kurtulan nöronlarda Lewy cisimleri (bazı protein yapıları) gözlenmektedir [5,6]. Kesin nedeni tespit edilememiş ve tedavisi henüz geliştirilememiş olan PH'nın oluşumuna bir takım çevresel ve genetik faktörlerin yol açabileceği düşünülmektedir [7].

Parkinson Hastalığı için risk faktörleri tam olarak bilinmemekle birlikte bazı gıdaların, bir takım kimyasalların risk oluşturabileceği düşünülmektedir [8]. Bazı araştırmalara göre sigara, kafein ve egzersizin PH'na karşı koruyucu rol oynayabileceği rapor edilmiştir [9,10]. Parkinson Hastalığı'nın çeşitli gen polimorfizmleri ile ilişkisi hakkında bazı çalışmalarda bir takım hipotezler ortaya atılmıştır. Bu hipotezler; IL-10 promoter (-1082 ve -519) [11], TNF- $\alpha$  -308 [12], sitokrom oksidaz P450 2D6 (CYP2D6), paraoksonaz 1 (PON1) ve apolipoprotein E (APOE) [13], siklooksijenaz -2 [14], tau geni [15], N-asetiltransferaz 2 (NAT2) [16], glikojen sentaz kinaz-3beta geni (GSK3B) [17], PINK1 (PARK6) [18], vitamin D reseptör geni [19], glutation-S-transferaz-1 [20], kanabinoid reseptör genlerindeki (CNR1) [21] çeşitli polimorfizmlere bakılarak, PH veya hastalığın risk faktörleri üzerine kurulmuştur ve bu gen polimorfizmlerinin PH ile ilişkisi çeşitli popülasyonlarda incelenmiştir. Enflamatör bir hastalık olan PH'da bazı enflamatör sitokinlerin Parkinson hastalarının beynindeki striatumda arttığı tespit edilmiştir [22].

Tanımlanan ilk sitokin olan Interlökin-1 (IL-1)'in [23], IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  olmak üzere iki agonisti ve IL-1 Ra olmak üzere bir antagonisti bulunmaktadır [24]. IL-1 ailesinin genleri

olan IL-1A, IL-1B ve IL-1RN ikinci kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır [25]. IL-1 sitokin ailesindeki genlerin IL-1RN VNTR, IL-1B -511 ve IL-1B +3953 gibi çeşitli polimorfizmleri vardır [26-29]. Çeşitli çalışmalarda IL-1 gen ailesi polimorfizmleri ve bazı enflamatör hastalıklar arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. IL-1RN geni VNTR polimorfizmi ile enflamatör bağırsak hastalığı, Lupus eritematozu, Vulvar vestibulitis, Multipl skleroz, Diabetik nefropati, otoimmün diabet gibi otoimmün hastalıkların oluşumu arasında yakın ilişki gözlenmiştir [30-33]. Patogenezleri farklı olan otoimmün hastalıklardan Romatoid Artrit (RA), Enflamasyon Bağırsak Hastalığı, Akut (AML) ve Kronik Miyelogenöz Lösemi (KML), İnsüline Bağlı Şeker Hastalığı (IBDM), hipersensitivite hastalıkları gelişimi üzerinde IL-1 -511 ve +3953 gen polimorfizmlerinin direkt ya da doğrudan etkisi tespit edilmiştir [34,35].

## **I.2. AMAÇ**

Bu çalışmada amacımız risk faktörleri kesin olarak tespit edilemeyen ama genetik markırların yardımı ile erken yaşta teşhis edilmesi amaçlanan Parkinson hastalığının IL-1 ailesindeki polimorfizmleri ile ilişkisinin Türk hastalarında varlığının ne durumda olduğunun incelenmesidir. Bu araştırma ile Parkinson hastalığının erken teşhisinde kullanılmak üzere genetik test geliştirilerek hastalığın başlangıç aşamasında teşhisine yardımcı olunabilmesi hedeflenmiştir.

## BÖLÜM II

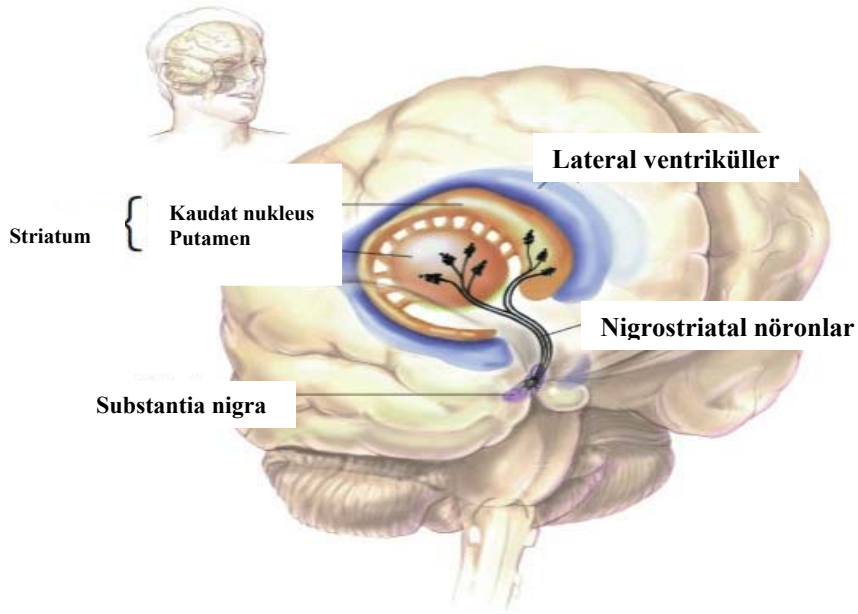
### GENEL BÖLÜM

#### II.1. GENEL BİLGİLER

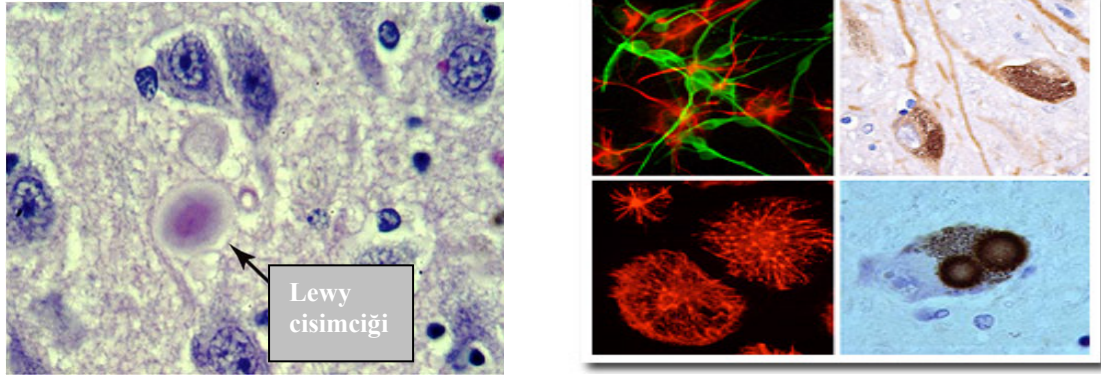
##### II.1.1. PARKİNSON HASTALIĞI

İlk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanan Parkinson Hastalığı (PH) Alzheimer Hastalığı (AH)'ndan sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır [36,1]. Dünya'da en sık görülen hareket bozukluğu olan PH dünyadaki yaşlı popülasyonunun %1-2'sinde görülmekle birlikte [4, 37], Amerika'da yaklaşık 1 milyon, Çin'de ise 1.7 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir [38]. Oluşumunda en büyük etkenin yaş olduğu düşünülen PH'nın Avrupa'da 15.000 gönüllü ile yapılan bir çalışmada 65 ve 65 üstü yaşlılar arasında sıklığının % 0.6-3.5 arasında olduğu ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık PH görüldüğü tespit edilmiştir [3,2,39]. Ayrıca İtalya'da 4500 gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmaya göre PH prevalansının % 0.36 olduğu gösterilmiştir [40].

Hastalık, tremor (titreme), kas rijiditesi (sertlik), bradikinezi (istemli hareketlerin başlaması ve sürdürülmesinde yavaşlık), postür (duruş) ve yürüme bozuklukları ile karakterize edilmektedir [41, 42]. PH'nın teşhisinin konulması için yukarıda bahsi geçen dört bulgudan sadece ikisinin var olması yeterli görülmektedir [41]. PH'da yaşanan en büyük problemlerden birisi hastalığın ilk aşamasında teşhis konulabilmesinin neredeyse imkansız olmasıdır. Çünkü hastada ilk evrede henüz semptomatik bir bulguya rastlanması güçtür. Ayrıca PH'nın tanısının konulması esnasında multipl sistem atrofisi gibi bir çok hastalıkla karışma ihtimali yüksektir [43].



**Şekil II.1.** Parkinson Hastalığı'nın oluşumu-substantia nigra



**Şekil II.2.** Parkinson hastalarının dejenere olmayan nöronlarındaki Lewy cisimcikleri

Beynin substantia nigra pars kompakta bölgesindeki (Şekil II.1) (1) dopamin nöronlarının progresif kaybı ve hasar görmeyen hücrelerde protein yapıda olan “Lewy cismi” (Şekil II.2) (2,3) adını verdiğimiz alfa-sinükleinin intrasitoplazmik agregatlarından oluşan eozinofilik inklüzyonların bulunduğu tespit edilmiştir [5,6,22]. Parkinson hastalarının beyinde substantia nigra ve striatum bölgelerinde kronik enflamasyon, aynı zamanda aktive mikrogliya ve aktive kompleman fragmanlarının varlığı gözlenmiştir [44,45].

Parkinson hastalarının % 95'ini geç başlangıçlı sporadik Parkinson vakaları, % 5'ini ise erken başlangıçlı ailesel Parkinson vakaları oluşturmaktadır [38,46]. Ailesel PH parkin, ubiquitin C-terminal hidrolaz L1 ve  $\alpha$ -sinüklein gibi çeşitli genlerdeki mutasyonlarla ilgili olduğu ifade edilmiştir [47]. Ailesel olmayan PH'nın ise henüz kesin sebepleri bilinmemektedir. Ancak bu hastalığa neden olan nöronal dejenerasyonun sebepleri bulunmaya çalışılmaktadır. Bu sebeplerin bir takım toksinler ve benzeri çevresel sebepler, bazı genetik faktörler ve serbest radikal aracılı hücre ölümü ve oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozukluğu gibi bir takım etmenler tarafından gerçekleştiği ileri sürülmektedir [48-51].

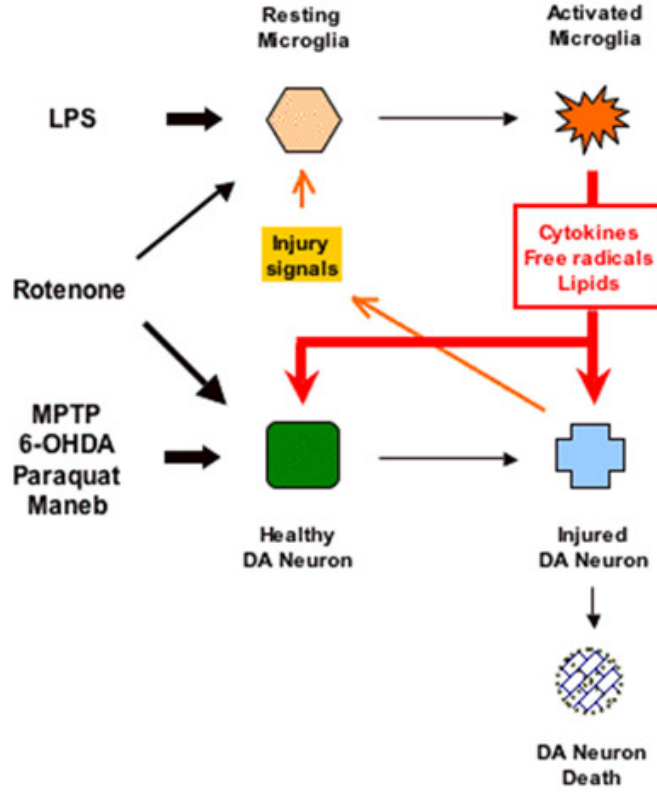
Parkinson hastalarının tespit edilmesinde UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), Hoehn and Yahr Staging Scales, Schwab and England Activities of Daily Living adı verilen testler kullanılmaktadır.

#### II.1.1.1. PH'NIN RİSK FAKTÖRLERİ

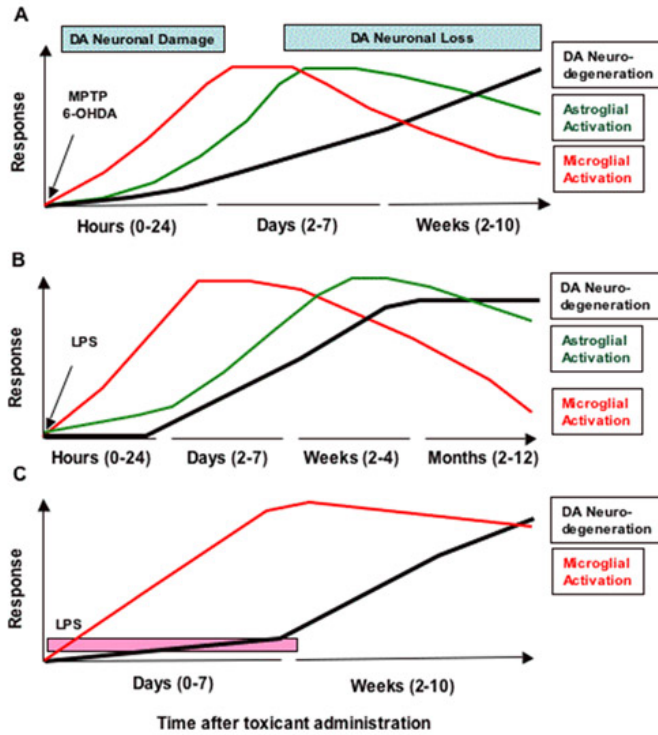
PH için risk faktörleri tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte bazı besinlerin ya da hastalığın oluşumundan çok önce vücuda alınan pestisit gibi bazı toksik maddelerin substantia nigra akut ve progresif olarak hücre kaybına yol açarak hastalığın oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir [8,52]. Bununla birlikte sigara içme ve kafein almanın, egzersiz yapmanın hastalığa karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir [53,54].

Vücuttaki bütün dokuları olumsuz yönde etkileyen oksidatif stres daima oksijen ihtiyacı duyan beyinde özellikle dopaminerjik nöronlarda reaktif oksijen bölgeleri (ROS) endojen antioksidan sistemlerinden daha baskın hale geldiğinde ciddi harabiyete yol açmaktadır. Oksidatif stresin nükleik asit, lipid ve protein yapılarında modifikasyona yol açması hücre hasarı hatta hücre ölümüne sebep olabilmektedir [41,53,55]. Annenin hamileliği sırasında vajinoz v.b bir hastalıkla karşılaşması durumunda bakterilerde bulunan lipopolisakkaritlerin TNF- $\alpha$ 'yı indüklemesi ve TNF- $\alpha$ 'nın da beyindeki dopamin seviyesini azaltmasıyla doğacak olan bebeğin ileride PH olma ihtimalinin artacağı düşünülmektedir [9]. Ayrıca viral ensefalitise neden olan pandemik influenza virus gelişimi [56] ve nöronlarda elektron taşıma sistemine etki ederek oksidatif fosforilasyonu engelleyen N-metil-4-fenol-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) gibi toksinler çevresel faktörlerin PH ile ilişkilerinin varlığı ifade edilmiştir [57] (Şekil II.3 ve Şekil II.4) (4). Böylece ATP üretimi elektronların Elektron Transfer Zinciri (ETZ) içerisinden O<sub>2</sub>'ye transferiyle eşleşmiş durumdadır. Tüm işlem

oksidatif fosforilasyon olarak bilinir. ETZ'nin herhangi bir yerinde bir blok olursa, O<sub>2</sub> tüketilemeyecek; ATP oluşamayacak ve trikarboksilik asit döngüsü (TCA) yavaşlayacaktır.



**Şekil II.3.** Parkinson Hastalığı'nın risk faktörleri olan bazı kimyasalların dopamin nöronlarını dejenere etme mekanizması



**Şekil II.4.** Dopaminergic nöronların bazı kimyasallarla dejenere olduğunun kobby farelerde uygulanarak incelenmesi

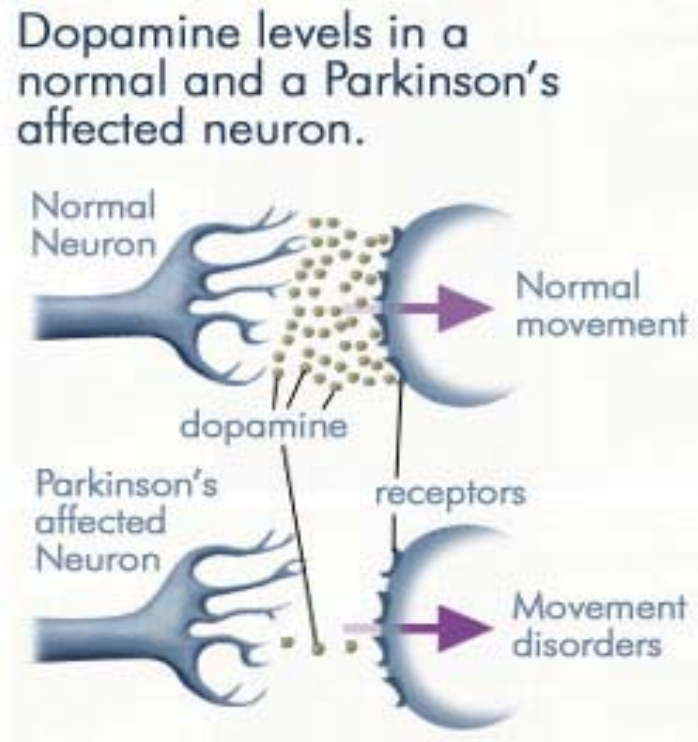
### II.1.1.2. PH'NIN GENETİK MEKANİZMASI

Parkinson hastalığının genetik alt yapısı olabileceği 1980'li yıllarda hastalığın konkordansının tek yumurta ikizlerinde ayrı yumurta ikizlerine kıyasla yüksek olduğunun [7,58] ve Parkinson vakalarının % 10-15'inde ailesel öykünün varlığının tespit edilmesi ile düşünülmüştür [59]. Ailesinde (yakın akrabalarında) PH görülen kişilerin bu hastalığa yakalanma ihtimalleri ailesinde hastalık görülmeyen kişilere göre yaklaşık 8 kat daha fazladır [60].

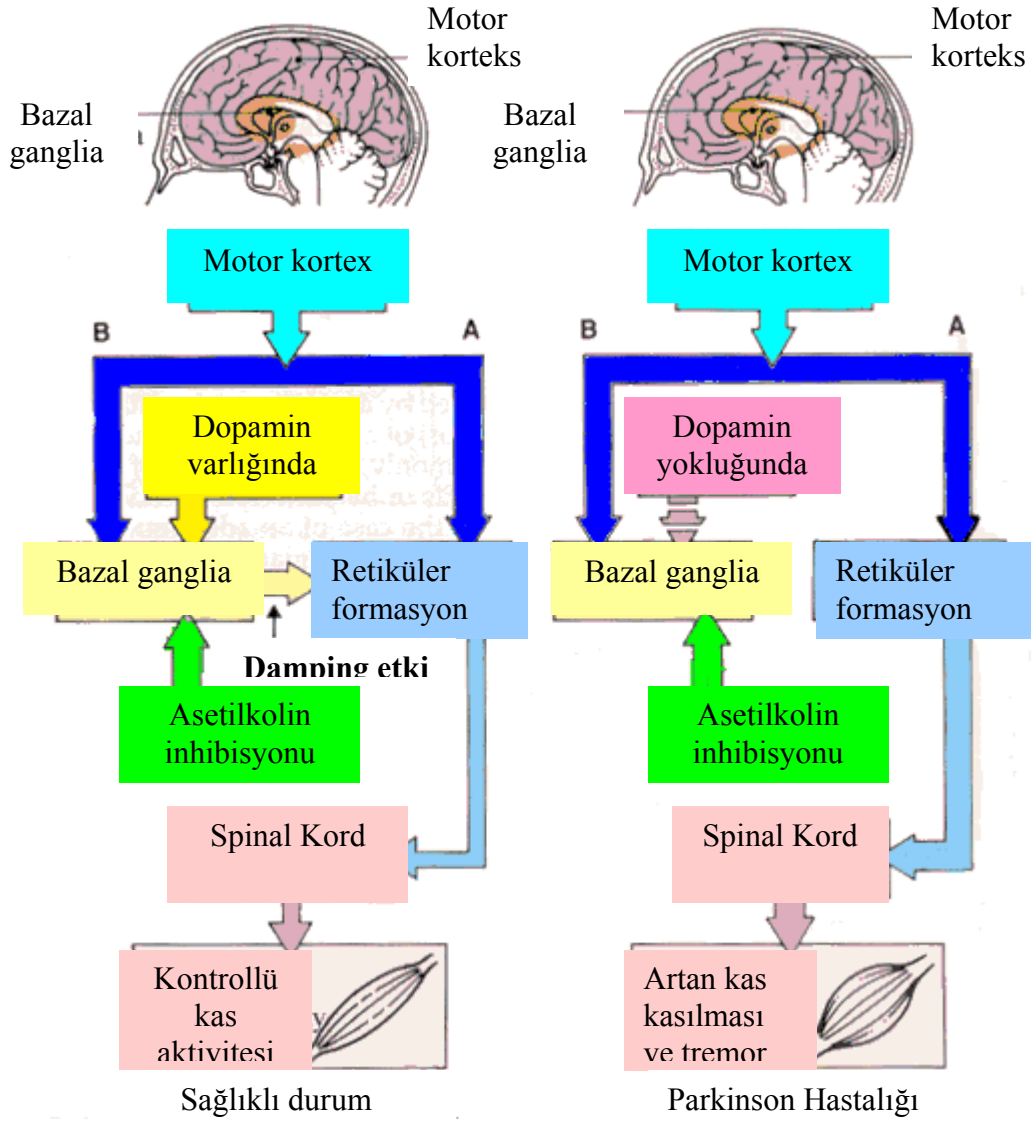
Sitokrom P450 ve monoaminoksidaz genlerinde mutasyonlar ile PH arasındaki ilişki incelendiğinde; Japon popülasyonunda sitokrom P450I1A1'i kodlayan CYP11A geninde MspI kesim enzimi analizine göre homozigot mutant gen taşıyanlarda 6.5 kat, heterozigot mutant gen taşıyanlar ise 2 kat PH'na eğilimli oldukları tespit edilmiştir [61]. Ayrıca İspanyol popülasyonunda PH gelişimini sitokrom P450'yi kodlayan CYP2D6 geninde meydana gelen polimorfizmlerin 50 yaş altındaki kişilerde 4 kat arttırabildiği belirlenmiştir [62]. Lakin bu ilişki Amerikalı ve İngilizler'de bulunamamıştır [63]. Ayrıca monoaminoksidaz gen polimorfizmleri ile PH arasında ilişkinin var olmadığı tespit edilmiştir [64]. Son zamanlarda farklı etnik kökene sahip ailelerde yapılan bağlantı analizleri sonucu otozomal dominant, otozomal resesif ve mitokondrial olarak geçiş gösteren çeşitli gen bölgeleri belirlenmiştir. Otozomal dominant olarak geçiş gösteren mutasyonlardan  $\alpha$ -sinüklein geninin PARK1 lokusunda 4q21-23 kromozomal bölgesinde [37,65], PARK3 lokusunda 2p13 kromozomal bölgesinde henüz tanımlanamamış bir gende mutasyon tespit edilmiştir [66]. Bunların dışında, yine otozomal dominant olarak, PARK5 lokusunda 4p14 kromozomal bölgesinde konumlanan UCH-L1 (Ubiquitin C terminal hidrolaz L1) [67], PARK8 lokusunda 12p11-q13 kromozomal bölgesinde konumlanan henüz tanımlanamamış bir gen [68], Nurr1 lokusunda 2q22-23 kromozomal bölgesindeki NR4A2 geni [69,70] ve Synphilin-1 lokusunda 5q23 kromozomal bölgesinde konumlanmış olan Synuclein, alpha interacting protein (SNCAIP) genindeki mutasyon tespit edilmiştir [67,71]. Otozomal resesif olarak gruplandırılan mutasyonlardan ise, PARK2 lokusunda 6q25-27 kromozomal bölgesindeki parkin genindeki, PARK6 lokusunda 1p35-p36 kromozom bölgesinde yer alan henüz tanımlanamamış bir gendeki mutasyon keşfedilmiştir. Bu mutasyonlar; İtalyan, Yunan, Alman ve Japon ailelerinde bulunmuştur [72-74].

Son zamanlarda kişinin immun cevap oluşturması ile hastalık gelişimine eğilimli olup olmama arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Pek çok çalışma ile immün cevap mekanizmasının nörodejeneratif rahatsızlıkların gelişiminde rol oynadığı ifade edilmiştir [75-

77]. PH'na bir çok yönden benzerlik gösteren AH'da enflamasyon beyin hipokampus bölgesinde gözlenmektedir [78]. Klinik belirtilerin ortaya çıkması için beyin substantia nigra pars kompakta bölgesindeki dopaminerjik hücre kaybının % 50'den fazla seviyede olması ve bunun sonucu olarak striatumda üretilen dopaminin %70-80 oranında azalması gerekmektedir [79, 80] (Şekil II.5 ve Şekil II.6) (5). Kişinin hastalığa karşı eğiliminin veya hastalığa karşı direncinin immün mekanizmada rol alan sitokin adı verilen moleküllerin miktarının yüksek veya düşük olmasına bağlı olabileceği ve sitokin miktarındaki değişikliğin ise eksprese oldukları genlerdeki spesifik mutasyonlardan dolayı olduğu gözlenmiştir [81]. IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatör sitokinlerin Parkinson Hastaları'nın beyininde serebrosipnal sıvıda normalde bulunması gerekenden daha fazla miktarda bulunduğu gözlenmiştir [74, 82, 83].



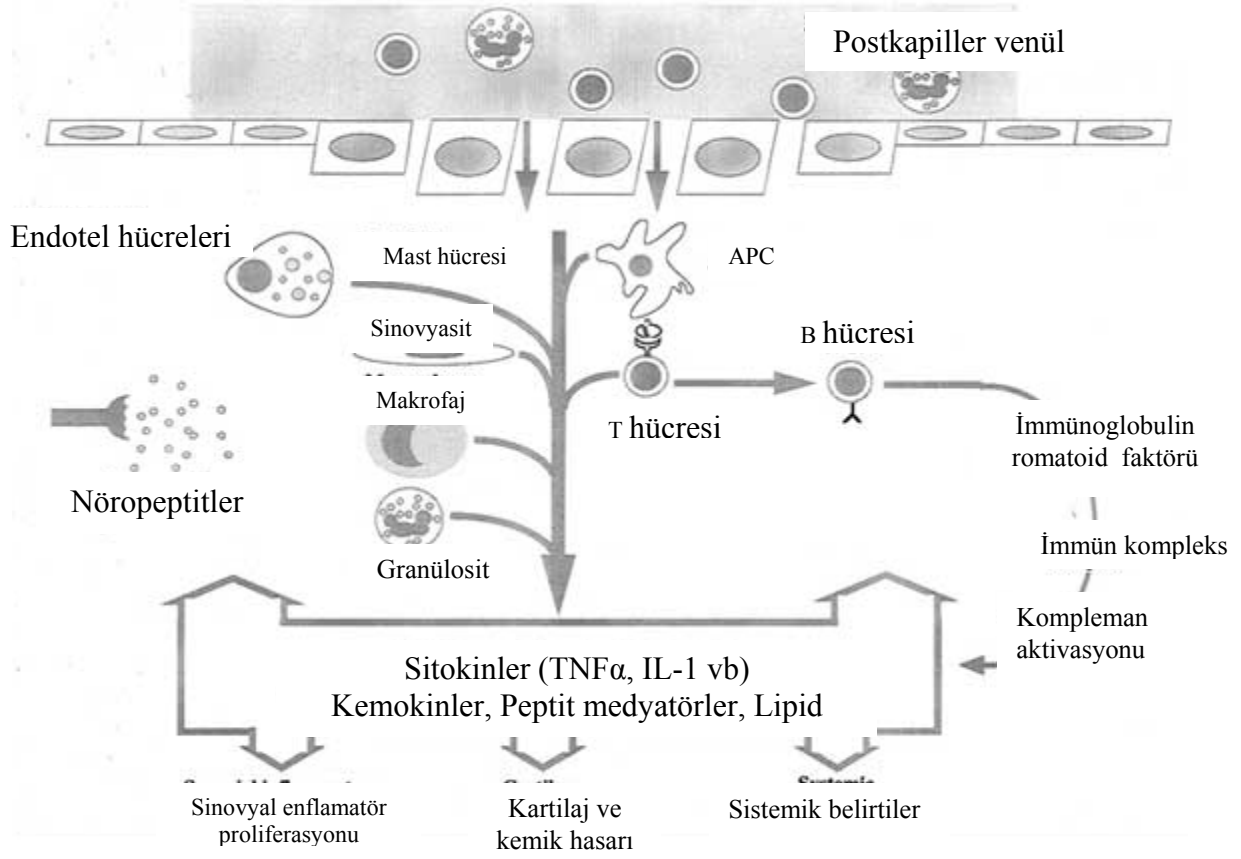
**Şekil II.5.** Sağlıklı kişi ve Parkinson hastasında dopamin seviyesi



Şekil II.6. Sağlıklı kişi ve Parkinson hastasında dopaminin işlevi

### II.1.2. İNTERLÖKİN-1 (IL-1)

İlk keşfedilen sitokin olan IL-1 [84] vücut ısısının yükselmesine yol açtığı için endojen pirojen olarak da adlandırılan en güçlü enflamatör sitokindir [85]. IL-1'in kişide ateş, baş ağrısı, miyalji ve artraljiye neden olduğu da belirlenmiştir [86]. IL-1 vücutta derideki Langerhans adacıklarından, keratinositlerden, sinovyal fibroblastlardan, böbrek mezenseşim hücrelerinden, B lenfositlerden, katil hücrelerden (NK=natural killer), beyindeki astrosit ve mikroglia hücrelerinden, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinden, kornea, gingiva ve timik epitel hücrelerden ve bazı T lenfositlerden sentezlenebilmektedir [87] (Şekil II.7) (6). IL-1'in immun cevapta rol alan sitokinlerden biri olup, bağışıklık sistemi elemanlarını uyarması ile nötrofillerden ve monositlerden sentezlenen bir molekül olduğu tespit edilmiştir [88].



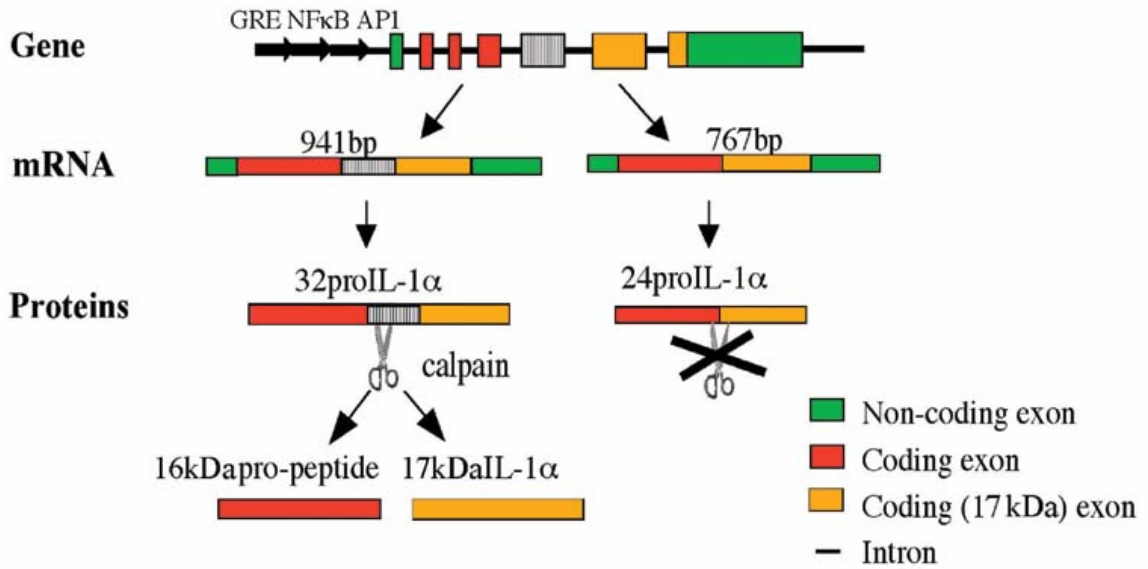
**Şekil II.7.** IL-1'in sentezlendiği hücreler ve aktivasyonu

Enfeksiyon, travma, iskemik, immün-aktif T hücreleri veya toksinler ile uyarıldığında, lokal enflamasyon bölgesinde üretilen IL-1 ve TNF hedef endotelde enflamatör mediatörlerin oluşumunu başlatır [88, 89]. Bu sitokinler vücutta gerçekleşen bir travma sonucunda enflamasyon oluşturmalarının yanı sıra; IL-1 tarafından prostaglandin (Pg)-E2'nin uyarılması veya IL-1 ve TNF'nin sinerjik olarak çalışmaları sonucunda bradikinezi oluşumuna sebep olurlar [89]. Çeşitli hücrelerin enfeksiyon, mikrobiyal toksinler, enflamatör ajanlar, aktive lenfosit ürünleri, kompleman ve pıhtılaşmış komponentlere karşı cevapta IL-1 üretimindeki artış yüksektir [90].

Pek çok hücre tarafından eksprese olan IL-1 1984'de iki cDNA olarak tanımlanmış [91, 92] ve 1985'de bu iki cDNA'nın IL-1A ve IL-1B genleri oldukları tespit edilmiştir [93]. IL-1A geninden eksprese olan IL-1 $\alpha$  ve IL-1B geninden eksprese olan IL-1 $\beta$ 'nin proenflamatör özelliğe sahip olduğu ve bunları inhibe eden İnterlökin-1Ra 1984'de belirlenmiştir [91, 92, 94-97]. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  agonist, IL-1Ra ise antagonist özelliğe sahiptir [98]. IL-1A, IL-1B, IL-1RN genlerinin içinde bulunduğu genomik lokusun 430 kilobaz (kb) uzunluğunda olduğu restiksiyon kesim analizleriyle tespit edilmiştir [99, 100].

IL-1 ailesinin proenflamatör ajanı olan IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  enflamatör, metabolik, fizyolojik, hematopoetik ve immünolojik durumları etkiler [94]. Hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  beta tabakalı yapıdan oluşmakta olup bunları eksprese eden genler 7 eksondan ve 6 introndan meydana gelmiştir. IL-1A, IL-1B ve IL-1RN genleri insanın ikinci kromozomunun uzun kolunda konumlanmaktadır [101-103].

IL-1  $\alpha$  ve  $\beta$  ilk olarak her biri 31 kDa ağırlığında olan prekürsörler şeklinde sentezlenmektedirler [104]. Ribozomda sentezlenen IL-1  $\alpha$ 'nın prekürsörü (pro IL-1  $\alpha$ ) hücrenin ölümüyle birlikte ekstrasellüler bölgedeki kalpain adı verilen proteazlar tarafından kesilmektedir [105-107]. Bu parçalanma sonucunda olgun 17-kDa ağırlığında IL-1  $\alpha$  oluşmaktadır (Şekil II.8) [108].



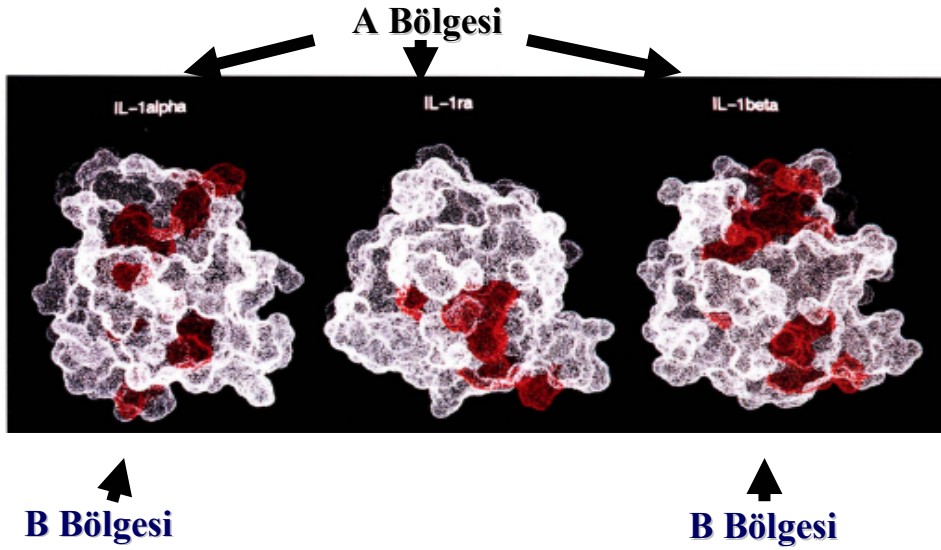
**Şekil.II.8.** Pro IL-1 $\alpha$ 'nın olgun IL-1 $\alpha$  haline gelmesinde kalpain enziminin rolü

IL-1 $\beta$ 'nin prekürsörü (pro IL-1  $\beta$ )'nün olgun IL-1  $\beta$  haline gelmesi aspartik asit-alanin (116-117) peptidinin IL-1  $\beta$  converting enzimi (ICE) ile kesilmesi şeklinde olmaktadır [109]. Pro IL-1  $\beta$  alanin 117 civarında parçalanmasını tripsin, elastaz, kimotripsin, enflamatör sıvılarda bulunan proteazların bir çeşidi ve mast hücre kimazı, gibi bazı enzimler sağlar [110].

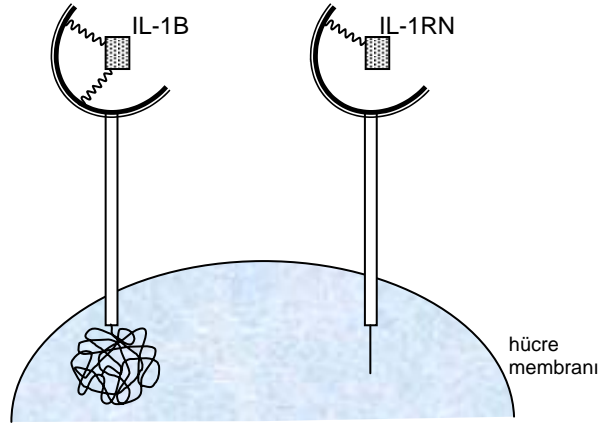
IL-1, Interlökin-1 tip I reseptörü ( IL-1RI) ve Interlökin-1 tip II reseptörü (IL-1RII) olmak üzere 2 çeşit hücre yüzey bağlanma proteinine ve bir IL-1R aksasör proteinine (IL-1R-AcP) sahiptir [108, 111, 112]. IL-1RI ve IL-1RII reseptörlerini eksprese eden genler ikinci kromozomda bulunmaktadır [113, 114]. IL-1Ra, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin da bağlandığı IL-1

reseptörlerine bağlanıp IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin bu reseptörlere bağlanmasını engeller ama sinyal iletimini gerçekleştirmediği için antienflamatör özellik sergiler [91, 92, 94-97]. Olgun IL-1 $\alpha$ 'nın olgun IL-1 $\beta$  ile aminoasit homolojisi % 22, olgun IL-1 $\alpha$ 'nın IL-1Ra ile homolojisi % 18, olgun IL-1 $\beta$ 'nin IL-1Ra ile homolojisi ise % 26'dır. IL-1 ailesinin bu üç olgun formunun yapısı fiçı şeklinde olup 12-14  $\beta$ -zincirinden oluşmaktadır [115-117]. IL-1Ra olgun hale geçmek için herhangi bir enzime ihtiyaç duymaz, bir sinyal peptidi vasıtasıyla olgun hale geçer, hücre dışına çıkar ve salınabilen IL-1Ra (sIL-1Ra) halini alır [108].

Yönlendirilmiş mutasyon analizleri sonucunda IL-1RI'nın A ve B bölgeleri olmak üzere iki çeşit bağlanma bölgesi olduğu gösterilmiştir. IL-1 $\beta$  için A bölgesi molekülün arka tarafında bulunmaktadır ve IL-1 $\beta$ 'daki A bölgesindeki tirozin-16, glu-20, tirozin-34, glut-36 ve tirozin-147 IL-1Ra'daki ile aynıdır [118, 119]. IL-1  $\beta$ 'daki B bölgesi Arginin-4, Lizin-92/Lizin-94, Glisin-48/Glu-51, Lizin-103 ve Glu-105'den oluşmaktadır ve IL-1Ra'dan alakasız olan reseptör teşvik bölgesinin düzenlenmesini sağlamaktadır (Şekil II.9 ve Şekil II.10) [120-126].



Şekil II.9. IL-1 reseptörlerinde A ve B bölgeleri



**Şekil II.10.** IL-1 reseptörlerine IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra bağlanış şekilleri

IL-1  $\beta$  'nın A ve B bölgesine bağlanması > sinyal iletiminin gerçekleşmesi  
 IL-1RN'nin sadece A bölgesine bağlanması > sinyal iletiminin gerçekleşmemesi

### II.1.2.1 İNTERLÖKİN-1 GEN POLİMORFİZMLERİ

IL-1 gen ailesinden IL-1 $\beta$  ve IL-1Ra'nın genleri olan IL-1B ve IL-1RN yüksek polimorfik özelliktedir. IL-1B geninin promotör bölgesinde IL-1B -511 ve ekson 5'de IL-1B +3953 C/T polimorfizmleri [101-103] ve IL-1RN geninin 2. intronunda 86 defa tekrarlayan IL-1RN VNTR polimorfizmi tespit edilmiştir [104]. Bu dizi tekrarının kişinin mensup olduğu etnik ve coğrafik gruplara iki, üç, dört, beş ya da altı tekrarının bulunduğu bilinmekte olup allel 1 (IL-1RN I) dört, allel 2 (IL-1RN II) ise iki tekrar içermektedir ve bu iki allel dışındaki alleller çeşitli sayıda tekrarlar içermekte olup nadir görülmektedir. Bu nadir görülen alleller IL-1RN allel 0 (158 bp), IL-1RN allel 3 (500 bp), IL-1RN allel 4 (325 bp), IL-1RN allel 5 (595 bp)'dir [121, 122]. IL-1B promotör bölgede -511 pozisyonunda C (allel 1) ve T (allel 2) genotiplerine ve IL-1B ekson 5 bölgesinde +3953 pozisyonunda C (allel 1) ve T (allel 2) genotiplerine sahiptir [123].

### II.1.2.2 İNTERLÖKİN-1 GEN POLİMORFİZMLERİNİN BAZI HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

IL-1 gen polimorfizmlerinin varlığının belirlenmesi bilim adamlarını IL-1 gen polimorfizmleri ile bazı otoimmün hastalıklar arasında var olabilecek bir takım ilişkileri incelemeye yönlendirmiştir [104]. IL-1RN'nin intronundaki ikinci allelin yüksek insidansı kişide Enflamatör Bağırsak Hastalığı [123], Alopecia areata [124], Psoriasis [125], Liken skleroz [126], Lupus eritamatozu [127], Vulvar vestibulitis [128], Multipl skleroz [129],

Ülseratif kolit gibi otoimmün hastalıkların oluşumunda gösterilmiştir [130]. Patogenezleri farklı olan otoimmün hastalıklardan Romatoid Artrit [92], Enflamatör Bağırsak Hastalığı [123], Akut (AML) ve Kronik Miyelogenöz Lösemi (KML), İnsüline Bağlı Şeker Hastalığı (IBDM), hipersensitivite hastalıkları gelişimi üzerinde IL-1'in direkt ya da doğrudan etkisi olduğu ifade edilmiştir [131, 132]. IL-1'in otoimmün hastalıklar üzerindeki etkisi hedef hücrelerdeki spesifik genlerin ekspresyonunu arttırarak ya da azaltarak olduğu bilinmektedir [133]. Enflamatör bir hastalık olan PH ve bazı enflamatör sitokinlerin Parkinson hastalarının beynindeki striatumda arttığı tespit edilmiştir [49]. Kaliforniya'da IL-1B -511 homozigot varyant genotipi ve TNF alfa-308 homozigot varyant geni taşıyanların 2 kat ve bu her iki homozigotluğu taşıyanların ise PH olma riskinin 3 kat arttığı gözlemlendiği belirtilmiştir [134]. Almanya'da yapılan bir çalışmada IL-1B -511 T allelinin Parkinson hastalarında kontrollere göre daha sık olduğu gözlenmiştir [135]. Chun Yuan Wang ve ark. (2007) Çin popülasyonu üzerinde çalıştıkları araştırmalarında normal tansiyon glokomu (NTG) ile IL-1B -511 ve +3953 gen polimorfizmleri arasında genotip veya allel frekanslarının NTG hasta ve kontrol grupları arasında önemli bir farklılığa rastlanmamışlardır [136]. Bununla birlikte; Kang ve ark. (2007) tarafından Koreli kadınlarda yapılan bir incelemede IL-1B -511 C/T'nin artan IL-1B üretimi ile ilişkili olduğu, enflamatör hastalıklar ve gastrik karsinoma gelişiminde artan bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir [137]. Gomez ve ark. (2006) Kuzey Kolombiya popülasyonunda gerçekleştirdikleri incelemelerinde IL-1B +3953 T alleli taşıyan genotiplerin tüberküloz hastalığının gelişimine karşı koruyucu rolü olduğunu bildirirlerken, [138] Coşkun ve ark. (2005) Türk popülasyonunda IL-1B +3953 T alleli ve TT genotip frekansında artış görülenlerde Behçet Hastalığı'na yatkınlığın artış göstereceğini bildirmişlerdir [139]. Cauci ve ark. (2007) hamile olmayan beyaz İtalyan kadınlarda gerçekleştirdikleri araştırmada IL-1B -511 CC homozigotluğu taşıyan kadınların Bakteriyel Vajinoz (BV) BV olma riskinin arttığını gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte; IL-1B -511 T/C'nin BV'dan koruyucu etkisi olduğunu, IL-1 RN VNTR'nin ise BV ile herhangi bir ilişkisi bulunmadığını saptamışlardır [140]. Buraczynska ve ark. (2006) son-basamak renal hastalığı (ESRH) ile IL-1RN VNTR polimorfizminde 2 allelinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda bu 2 alleli ile peritoneal dializ hastalarındaki rekürren peritonit arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır. Allel 2'nin homozigot olması durumunda özellikle diabetik nöropati ve glomerulonefritis hastalarında ESRH'nin oluştuğunu tespit etmişlerdir [141]. Bid ve ark. (2006) tarafından Kuzey Hindistan'da gerçekleştirilen çalışmada mesane kanseri ile IL-1 beta -511 ve +3953 gen polimorfizmleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadığı bildirilirken, IL-1RN VNTR 2 allelini taşıyanların mesane kanserine 8 kat daha yatkınlık oluşturabileceği keşfedilmiştir

[142]. Lee ve ark. (2004) Kore popülasyonunda IL-1RN VNTR 1 alleli ve IL-1RN VNTR 2 alleli ile iskemik felç arasında yakın ilişki bulmuşlardır [143]. Grimm ve ark. (2004) cerrahi skuamöz hücreli vulvar kanser tedavisi görmüş hastalar ve sağlıklı beyaz ırk kontrolünde yaptıkları çalışmalarında IL-1RN intron 2 polimorfizminin minör allelinin varlığının vulvar kanserden koruyucu etkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte; IL-1B promotör C(-511)T ve IL1B ekson 5 +3953 pozisyonu ile hastalık arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır [144]. Zanardini ve ark. (2003) Kuzey İtalya’da yaşayan kişiler üzerinde yaptıkları araştırmalarında IL-1beta -511C ve IL-1RA VNTR 1 allelinin şizofrenik hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek görüldüğünü, bununla birlikte; IL-RA VNTR 2 allelinin şizofreniden koruyucu etkisi olduğunu tespit etmişlerdir [145]. Lin ve ark. (2003) Çinliler’de IL-1beta +3953 E2 allelinin birincil geniş açılı glokoma (BGAG) yatkınlık oluşturabileceğini tespit etmişlerdir. Bununla birlikte; IL-1beta -511 ve IL-1Ra VNTR polimorfizmlerinin BGAG hastalığıyla bir ilişkisine rastlanmadığını bildirmişlerdir. E2 allelinin Çinli BGAG hastalarında glokomun genetik sebeplerini göstermek ve araştırmak için bir markır olarak kullanılabilmesi sonucuna varmışlardır [146].

## **BÖLÜM III**

### **TEZ ÇALIŞMALARI**

#### **III.1. TEZ ÇALIŞMASININ AŞAMALARI**

Çalışmamız şu aşamalardan oluşmuştur:

- 1- Parkinson hastası ve sağlıklı kontrollerin periferal arterlerinden EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınımı
- 2- Kandan genomik DNA izolasyonu
- 3- DNA'nın miktar ve kalitesinin UV spektrofotometresiyle ölçülmesi
- 4- İzole edilen DNA'dan IL-1RN VNTR, IL-1B -511 ve IL-1B +3953 gen bölgelerinin PCR'da çoğaltılması
- 5- Elde edilen PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezine tabi tutulması ve UV translüminatörde görüntülenmesi
- 6- IL-1B -511 ve IL-1B +3953 gen bölgelerinin restriksiyon enzimleriyle kesimi
- 7- Elde edilen kesim ürünlerinin agaroz jel elektroforezinde yürütülmesi ve UV translüminatörde görüntülenmesi
- 8- Çekilen jel görüntülerinden faydalanılarak genotiplerin SPSS 13.0 programına girilmesi sonucunda biyoistatistik analizin gerçekleştirilmesi.

## III.2. ARAŞTIRMA ARAÇLARI

### III.2.1. KULLANILAN ALETLER

**Tablo III.2.** Deneylerde kullanılan aletler

ADI	FİRMA ADI	KATALOG NUMARASI
PCR aleti	Techne	TC-312
Santrifüj	ThermoIEC	OM3580
Mini agaroz jel elektroforezi sistemi	Thermo	EC320
Midi agaroz jel elektroforezi sistemi	ThermoEC	EC330
Güç Kaynağı	Thermo	EC250-90
Jel Görüntüleme Sistemi	Vilber Lourmat	0516413
Buzdolabı	Arçelik	5005NF
UV Spektrofotometresi	Agilent	8453
Derin Dondurucu (-20°C)	Vestel	FT280
Etüv	Binder	14D-78532
Otoklav	Systec	2540EL
pH Metre	Hana Instruments	pH211
Hassas tartı	Ohaus	E12140
Manyetik karıştırıcı	Nüve	MK 418
Mikropipet (100-1000µl)	Microlit	03104588
Mikropipet (2-20µl)	Medispec-plus	00020885
Mikropipet (10-100µl)	Medispec-plus	00110422
Mikropipet (100-1000µl)	Finnpipette	4501110
Mikropipet (10-100µl)	Finnpipette	4500110
Mikropipet (0.5-10µl)	Finnpipette	4500010
Vortex	Yellowline	TTS2

### III.2.2. KİMYASAL MADDELER

**Tablo III.3.** Deneylerde kullanılan malzemeler

ADI	FİRMA ADI	KATALOG NUMARASI
NH <sub>4</sub> Cl	Riedel-de Haen	11209
KHCO <sub>3</sub>	Riedel-de Haen	12602
EDTA	Sigma	E-5134
NaOH	Riedel-de Haen	06203
HCl	Riedel-de Haen	07102
NaCl	Merck	1.06404.1000
Trizma Baz	Sigma	T-6066
NH <sub>4</sub> Ac	Fluka	09688
Glasiyel Asetik Asit	Carlo Erba Reagenti	302011
dNTP (deoksi Nükleotit Trifosfat) Mix	Fermentas	#R0192
100bp DNA Markır (0.1µg/µl)	Fermentas	#SM0243

50bp DNA Markır (0.5µg/µl)	Fermentas	#SM0371
Yükleme tamponu (6X)	Fermentas	#R0611
Taq DNA polymerase (5U/µl)	Fermentas	#EP0609
NcoI (10U/µl)	Fermentas	#ER0572
Eco881 (Ava I) (10U/µl)	Fermentas	#ER0381
Taq I (10U/µl)	Fermentas	#ER0671
Etidyum Bromür	Sigma	E7637-1G
Sodyum Dodosil Sülfat	Fluka	71725
Agaroz	Sigma	A5093-500G
Agaroz Low Melting	American Bioanalytical	AB00981-00100

### III.2.3. DİĞER MALZEMELER

**Tablo III.4.** Deneylerde kullanılan diğer malzemeler

Erlenmayer (100ml)	Isolab	031.01.100
Erlenmayer (250ml)	Isolab	031.01.250
Beher (50ml)	Isolab	033.01.050
Beher (100ml)	Isolab	033.01.100
Beher (600ml)	Isolab	033.01.600
Mezür (50ml)	Isolab	015.02.050
Mezür (100ml)	Isolab	015.02.100
Mezür (500ml)	Isolab	015.02.500
Mezür (1000ml)	Isolab	015.02.910
Kapaklı cam şişe (100ml)	Isolab	063.05.100
Kapaklı cam şişe (250ml)	Isolab	063.05.250
Kapaklı cam şişe (1000ml)	Isolab	063.05.910
Eppendorf (2ml)	Axygen	311-10-051
Mikrotüp (1.5ml)	Axygen	311-08-051
PCR tüpü (0.5ml)	Axygen	321-05-051
PCR tüpü (0.2ml)	Axygen	311-10-051
Portüp (1,5ml epp. İçin)	Thermo	02-2380-1008
Portüp (0.2ml epp. için)	Thermo	RTP/02200
Mikropipet ucu (1-1000µl)	Axygen	301-01-051
Mikropipet ucu (1-200µl)	Axygen	301-02-301
Mikropipet ucu (1-10µl)	Thermo	9400310
Mikropipet ucu kutusu (100-1000µl)	Thermo	9401113
Mikropipet ucu kutusu (10-100µl)	Thermo	9400260
Mikropipet ucu kutusu (1-10µl)	Thermo	9400300
Enjektör (5ml)	Set inject	TS EN ISO 7886-1
Selüloz asetat membran filtre (0.2 µm por çapı)	Orange Scientific	1520012
Selüloz asetat membran filtre (0.45 µm por çapı)	Orange Scientific	1520014
Falkon tüpü (14 ml)	Orange Scientific	2040300
Falkon tüpü (50ml)	Orange Scientific	5540100
Parafilm	Pechiney Plastic Packaging	PM-996

### III.2.4 KULLANILAN KİMYASAL ÇÖZELTİLER

#### III.2.4.1. DNA İZOLASYONUNDA KULLANILAN ÇÖZELTİLER

##### **Lizis Tamponu: (pH: 7.4)**

NH<sub>4</sub>Cl: 8.29g

KHCO<sub>3</sub>: 1g

0.5 M EDTA: 200 µl

Distile su

##### **Beyaz Kan Hücresi Tamponu**

##### **SE ( Sodyum EDTA ) Tampon (pH: 8)**

NaCl: 4.39 g

0.5 M EDTA: 50 ml

Distile su

##### **0.5 M EDTA ( Etilen Diamino Tetraasetik Asit ) ( 1 L ) (pH:8)**

EDTA: 186.1 g

Distile su

##### **% 10 SDS ( Sodyumdodosilsülfat ) (1L)**

SDS:100 g

Distile su

##### **7.5 M NH<sub>4</sub>Ac ( Amonyum Asetat ) ( 1000 ml )**

NH<sub>4</sub>Ac: 577.5

Distile su

##### **% 70 Etanol ( 1 L )**

700 ml saf etanol

Distile su

##### **TE (Trizma Base EDTA) Tamponu**

10 mM Trizma base (pH:8)

1 mM EDTA (pH: 8)

### III.2.4.2. PCR YÖNTEMİNDE KULLANILAN ÇÖZELTİLER

#### **10X Reaksiyon Tamponu**

10 mM Tris-HCl (pH: 8)

50 mM KCl

1 mM EDTA

% 0.1 Triton X-100

% 50 gliserol

#### **25 mM dNTPs:**

100 mM dATP

100 mM dCTP

100 mM dTTP

100 mM dGTP

### III.2.4.3. AGARUZ JEL ELEKTROFOREZİNDE KULLANILAN ÇÖZELTİLER

#### **50 X TAE (Tris-Asetik asit EDTA)**

Tris baz: 242 g

Glasiyal asetik asit: 57.1 ml

EDTA: 100 ml

#### **6 X Yükleme Boyası**

%10 Fikol 400

%0.25 Bromofenol Mavisi

% 0.25 Ksilen Siyanol

#### III.2.4.4. PCR ÜRÜNLERİNİN RESTRIKSİYON ENZİMİ İLE KESİMİ (RFLP)'NDE KULLANILAN ÇÖZELTİLER

##### 10 X Tango Tamponu

33 mM Tris-asetat (pH 7.9)  
10 mM MgCl<sub>2</sub>  
66 mM C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>KO<sub>2</sub>  
0.1 mg/ml BSA

##### 10 X TaqI Tamponu

10 mM Tris-HCl (pH 8)  
5 mM MgCl<sub>2</sub>  
100 mM NaCl  
0.1 mg/ml BSA

#### III.2.4.5. PCR İÇİN KULLANILAN PRİMERLER

Tüm tez çalışması boyunca hem kontroller hem de Parkinson hastalarının genomik DNA'larının IL-1RN, IL-1B -511 ve +3953 gen bölgelerinin çoğaltılması için aşağıdaki primer dizileri kullanılmıştır.

##### III.2.4.5.1. IL-1RN VNTR GEN BÖLGESİ İÇİN KULLANILAN PRİMERLER

IL-1RN VNTR gen polimorfizmlerinin allellerinin tespiti için IL-1RN Forward Primer: 5' CTCAGCAACACTCCTAT 3' ve IL-1RN Reverse Primer : 5' TCC TGGTCTGCAGGTAA 3' kullanılmıştır.

##### III.2.4.5.2. IL-1B -511 GEN BÖLGESİ İÇİN KULLANILAN PRİMERLER

Hasta ve sağlıklı kontrollerin IL-1B -511 gen bölgesini içeren kısmın PCR'da çoğaltılması için IL-1B (-511) Forward Primer: 5' GTTTAGGAATCTTCCCCTT 3' ve IL-1B (-511) Reverse Primer : 5' TGGCATTGATCTGGTTCATC 3' kullanılmıştır.

### III.2.4.5.3. IL-1B +3953 GEN BÖLGESİ İÇİN KULLANILAN PRİMERLER

Tüm deneklerin IL-1B +3953 gen polimorfizmlerini belirlemek için IL-1B (+3953) Forward Primer: 5' GTTGTCATCAGACTTTGACC 3' ve IL-1B (+3953) Reverse Primer: 5' TTCAGTTCATATGGACCAGA 3' kullanılmıştır.

**Tablo III.5.** Çalışmada kullanılan primerler ve primerlerin kimyasal özellikleri

Primerler	Uzunluk	Erime Isısı °C	% GC*	Moleküler ağırlık dalton (g/M)	OD** (picomolar)
IL-1RN Forward Primer	17	45	47	5074.4	3.0
IL-1RN Reverse Primer	17	47	53	5201.4	3.0
IL-1B (-511) Forward Primer	20	48	40	6058	13.6
IL-1B (-511) Reverse Primer	20	50	45	6114	12.3
IL-1B (+3953) Forward Primer	20	50	45	6083	14.3
IL-1B (+3953) Reverse Primer	20	48	40	6116	15.2

\* %GC: Guanin/Sitozin yüzdesi (oranı)

\*\* OD: Optik dansite

## III.3. YAPILAN ÇALIŞMALAR

### III.3.1. KLİNİK ÇALIŞMALAR

Göztepe SSK Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği doktorları klinik şefi Uzm. Dr. Nihal Işık ve Uzm. Dr. Fatma Candan tarafından yukarıda adları geçen klinik testler doğrultusunda 150 Parkinson Hastası ve 150 sağlıklı kontrol belirlenmiştir.

### III.3.2 MOLEKÜLER GENETİK ANALİZLER

#### III.3.2.1 KANDAN GENOMİK DNA İZOLASYONU

Klinik testler sonucu Parkinson hastası olmayan ve normal olarak adlandırılan kişilerden ve klinik test sonuçları doğrultusunda Parkinson hastası olduğu tespit edilen hastalardan EDTA'lı tüpe 2-5 ml kan alınmıştır. Venöz kandan genomik DNA izolasyonu aşağıdaki işlemlere tabi tutularak gerçekleştirilmiştir.

- 1- Steril 2 ml eppendorf içine 1500 µl Lizis Tamponu ve 500 µl EDTA'lı tüplerdeki kandan alınmış ve 10 dakika tüp alt üst edilerek oda ısısında beklenmiştir.
- 2- Tüp 10 dakika sonra 13.000 rpm' de 20 saniye santrifüj edilmiştir.
- 3- Üst sıvı altta 40 µl kalana kadar atılmış ve alt sıvı 2500 devirde vortekslenmiştir.
- 4- Karışım üzerine 650 µl % 10 SES eklenip pipetaj yapılmış, 200µl NH<sub>4</sub>Ac eklendikten sonra 2500 devirde vortekslenmiştir.

5- Vorteks edilen örnekler 13000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilmiştir.

6- Steril 2 ml eppendorf içine 850 µl % 100 isopropanol konulmuş ve santrifüj sonucu çıkan tüpün üst sıvısı bu eppendorfa aktarılmış ve DNA gözlemlenene kadar tüp alt üst edilmiştir.

7-Tüp 13.000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiş ve üst sıvı atıldıktan sonra pellete 300 µl %70’lik etanol eklenmiş ve 13000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir.

8- Üst sıvı döküldükten sonra tüp baş aşağı tüp içindeki etanol kuruyana kadar tutulmuştur.

9- Etanol kuruyunca pellet üzerine 150 µl TE solüsyonu eklenmiş ve tüp 1 gece oda ısısında bekletilmiştir.

10- 1 gece oda ısısında TE solüsyon içinde bekletilen DNA örnekleri ileri safhalarda deneylerde kullanılmak üzere -20°C’de saklanmıştır.

### III.3.2.2. DNA’NİN MİKTAR VE KALİTESİNİN UV SPEKTROFOTOMETRİSİ İLE BELİRLENMESİ

1- Her bir DNA örneğinden 5 µl steril 1,5 ml eppendorf içine konulduktan sonra üzerine 995 µl distile su eklenmiş ve karıştırıldıktan sonra hem 260 hem de 280 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde ölçüm yapılmıştır.

2- Hem hasta hem de kontrollere ait olan genomik DNA’nın absorbans değerleri, konsantrasyonları ve A260/A280 değerleri ekteki tabloda verilmiştir (Ek1).

Parkinson Hasta Numarası	A 260	A280	A260/280
1	0,986	0,58	1,7
2	1,17	0,65	1,8
3	1,326	0,78	1,7
4	1,372	0,98	1,4
5	1,152	0,72	1,6
6	0,96	0,64	1,5
7	1,425	0,75	1,9
8	1,458	0,81	1,8
9	1,314	0,73	1,8
10	1,41	0,94	1,5

Sağlıklı Kontrol Numarası	A 260	A280	A260/280
1	1,326	0,78	1,7
2	1,47	0,98	1,5
3	1,296	0,72	1,8
4	1,152	0,64	1,8
5	1,275	0,75	1,7
6	1,504	0,94	1,6
7	1,008	0,56	1,8
8	1,428	0,84	1,7
9	1,241	0,73	1,7
10	1,088	0,64	1,7

### III.3.2.3. PCR

150 Parkinson hastası ve 150 kontrol grubunun IL-1 RN VNTR gen bölgesi; IL-1RN Forward, IL-1RN Reverse, IL-1B -511 gen bölgesi; IL-1B (-511) Forward, IL-1B (-511) Reverse, IL-1B +3953 gen bölgesi; IL-1B (+3953) Forward, IL-1B (+3953) Reverse Primerler ve aşağıda belirtilen malzemeler kullanılarak PCR'da çoğaltılmıştır.

Malzeme Adı	Miktarı (µl)
dH <sub>2</sub> O	14.45
10X Tamponu	2.5
MgCl <sub>2</sub> ( 50mM )	1
dNTP ( 1.3 mM )	3.8
Forward Primer	0.625
Reverse Primer	0.625
Taq polimeraz (2.5 U/µl)	1
Template	1
<b>Toplam</b>	<b>25</b>

Her bir gen bölgesi için uygun PCR kondisyonu aşağıda verilmiştir:

PCR Aşamaları	Sıcaklık (°C)	Süre	
Predenatürasyon	94	3 dk.	} 35 döngü
Denatürasyon	94	30 s	
Annealing	54	30 s.	
Uzama	72	45 s.	
Final uzama	72	10 dk.	

### III.3.2.4. RESTRİKSİYON ENZİMLERİ İLE KESİM

Uygun PCR şartlarında çoğaltılıp jelde çalıştığı ispat edilen IL-1B -511. gen bölgesi PCR ürünleri bir gece 37°C'de Ava I RE ile ve IL-1B +3953. gen bölgesi 65°C'de 3 saat Taq I RE ile kesime tabi tutulmuştur. RE kesimi için hazırlanan tek kişilik kondüsyon aşağıdaki gibidir.

<b>Malzeme Adı</b>	<b>Miktarı (µl)</b>
PCR ürünü	10
10 X Tango tamponu	3
RE (10U/ µl)	1
dH <sub>2</sub> O	16
<b>Toplam</b>	<b>30</b>

### III.3.2.5. AGARUZ JEL ELEKTROFOREZİ

#### **IL-1 RN VNTR İçin Hazırlanan Agaroz Jel (%1.4)**

1.12 g Agaroz  
80 ml TAE

#### **IL-1B (-511) ve IL-1B (+3953) Enzim Kesimleri İçin Hazırlanan Agaroz Jel (%3)**

2.2 g Agaroz  
0.2 g Agaroz low melting  
80 ml TAE

- 1- Yukarıda içerikleri verilen agaroz jeller hazırlandıktan sonra magnetik karıştırıcıda ısıtılmıştır.
- 2- Jel çözününce 8 µl EtBr eklenmiş ve jelin sıcaklığı 45-50 °C'ye ulaşınca jel tarağı aşağıdan hazırlanmış olan kasete dökülür.
- 3- Jel donunca tarak çıkartılmış ve 1 X TAE ile doldurulmuş ve 20 µl EtBr eklenmiş olan tank içine yerleştirilmiştir.
- 4- % 1,4 olarak hazırlanan jele IL-1RN VNTR PCR'larından 15 µl, 6x yükleme tamponundan 1 X karıştırılarak sırası ile kuyucuklara yüklenmiştir.

- 5- % 3 olarak hazırlanan jele IL-1B (-511) Ava I kesim ürünleri ve IL-1B (+3953) Taq I kesim ürünlerinden 30 µl'er, 6x yükleme tamponundan 5 µl eklenerek sırası ile kuyucuklara yüklenmiştir.
- 6- Yükleme bittikten sonra güç kaynağı 100 Volt'luk potansiyel farkta yürütülmüştür.
- 7- Jel görüntüleme sisteminde jellerin görüntüsü alınmış ve her kişinin IL-1 genlerine ait genotipleri belirlenmiştir.

### **III.3.2.6. BİYOİSTATİSTİK**

IL-1RN VNTR, IL-1B -511 ve IL-1B +3953 gen polimorfizmlerinden elde edilen jel görüntülerindeki genotipleri SPSS 13.0 programına girilmiştir. Hasta ve kontrollerin yaşlarının ortalaması da her bir polimorfizmin Parkinson Hastalığı ile arasındaki ilişki ile allel frekansları chi-square testi ile incelenmiştir.

## **BÖLÜM IV**

### **SONUÇLAR**

#### **IV.1.DENEY GRUPLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

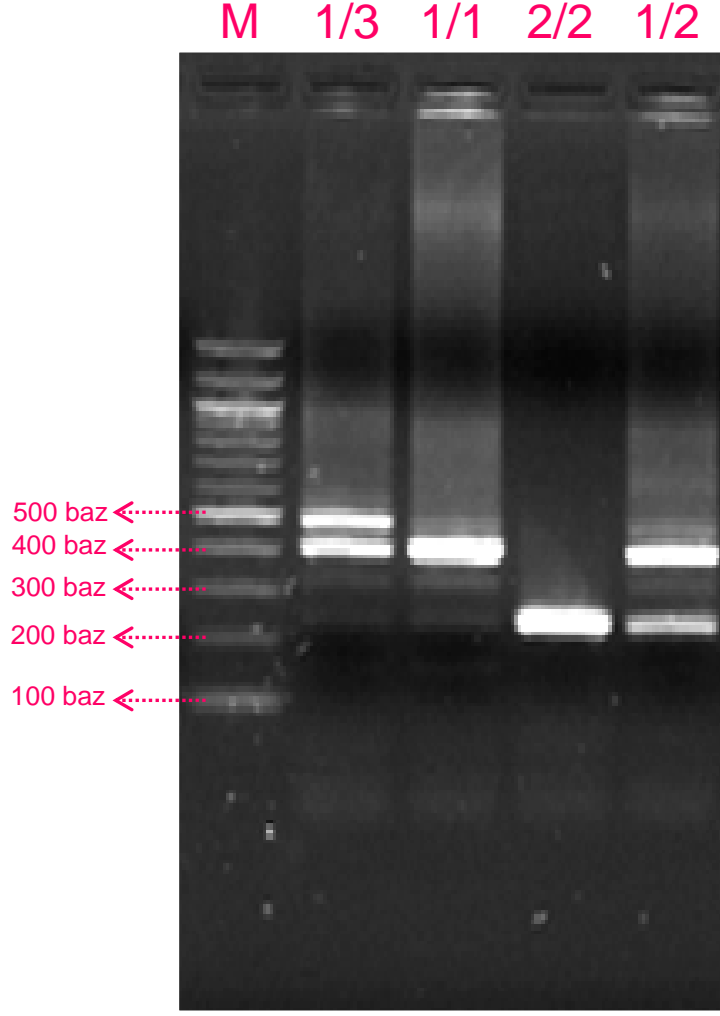
Çalışmamızda Parkinson hastalarının oluşturduğu hasta grubu (n=150) ve çalışmaya gönüllü olarak katılan sağlıklı kişilerden (n=150) oluşan kontrol grubu bireylerin periferik arterlerinden alınan kan örnekleri kullanılmıştır. Bu kişilerin alınan kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

- **DNA MİKTAR TAYİNİ**

Kandan izole edilen DNA'nın miktarının ve kalitesinin belirlenmesi örnek DNA'ların 260 nm ( $A_{260}$ ) ve 280 nm ( $A_{280}$ ) dalga boylarındaki absorpsiyon değerleri spektrofotometrik ölçüm ile gerçekleştirilmiştir (Ek 1).

#### **IV.1.1. IL-1RN VNTR GEN POLİMORFİZMİNİN GENOTİPLENDİRİLMESİ**

Yapılan IL-1RN VNTR PCR'nin sonucunda elde edilen PCR ürünleri % 1.4 agaroz jelde yürütülerek elde edilen jel görüntüsü Şekil IV.1A'da yer almaktadır.



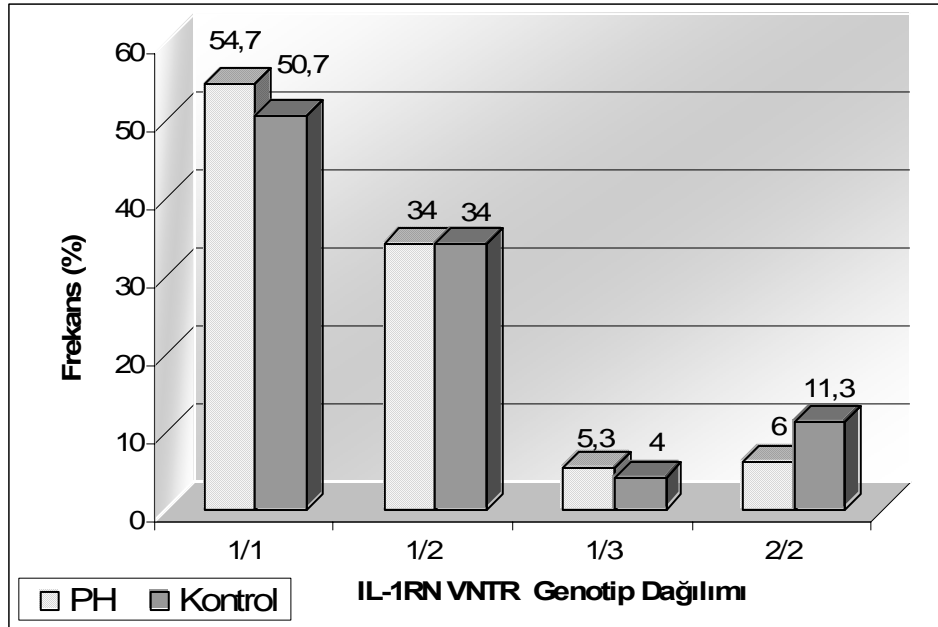
**Şekil IV.1A.** IL-1RN VNTR genotiplemeesi  
M:markır (100 bp)

Tablo IV.1.A'da IL-1RN VNTR genotip dağılımı Parkinson Hastaları ve sağlıklı kontrollerde gösterilmiştir. Hem Parkinson hastaları hem de sağlıklı kontrollerdeki genotiplere göre birey sayısı (n) ve yüzde değerleri (%) aşağıdaki tabloda verilmiştir. Elde edilen SPSS sonuçlarına göre IL-1RN VNTR genotip dağılımı ile Parkinson Hastalığı arasında herhangi bir istatistiksel ilişki tespit edilmemiştir (P=0.395).

**Tablo IV.1.A.** Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin IL-1RN VNTR genotip dağılımı

IL-1RN VNTR Genotip	Parkinson Hastaları		Sağlıklı Kontroller	
	n	%	n	%
1/1	82	54.7	76	50.7
1/2	51	34	51	34
1/3	8	5.3	6	4
2/2	9	6	17	11.3
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>100</b>	<b>150</b>	<b>100</b>

IL-1RN VNTR gen polimorfizmlerini tespit etmek için yaptığımız istatistiksel çalışmanın sonuçları 1/1, 1/2, 1/3 ve 2/2 genotip dağılımları olarak Şekil.IV.1B’de gösterilmiştir.



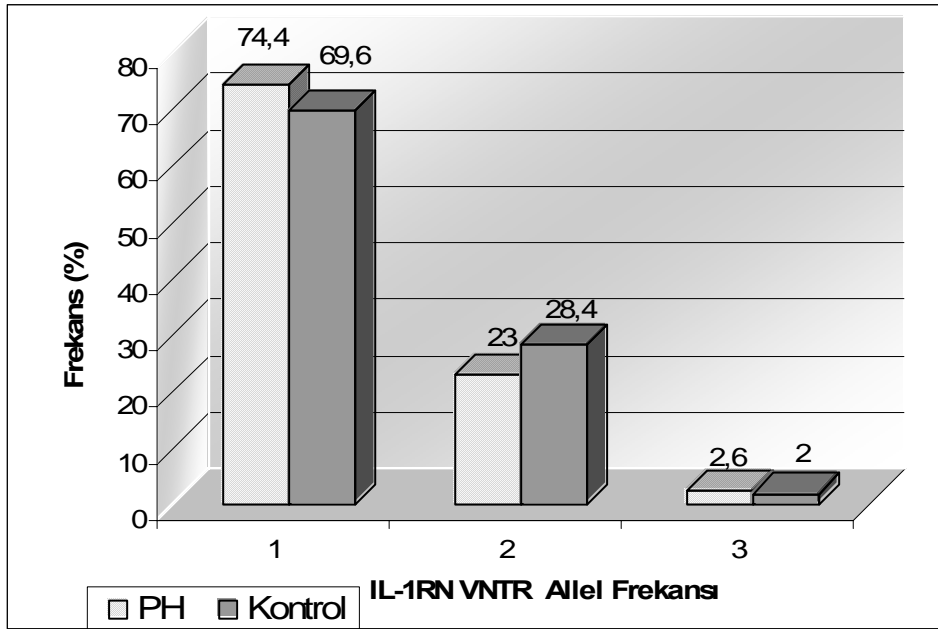
**Şekil. IV.1B.** Parkinson Hastası (PH) ve kontrollerde IL-1RN VNTR genotip dağılımı

Tablo IV.1.B’de Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin IL-1RN allel dağılımı incelenmiş ve her gruba ait IL-1RN 1, 2 ve 3 allel frekansları verilmiştir. Yapılan istatistiksel analize göre IL-1RN VNTR alleli için herhangi bir istatistiksel ilişki tespit edilmemiştir (P=0.301)

**Tablo IV.1.B.** Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin IL-1RN VNTR allel frekansı

IL-1RN VNTR Allelleri	Parkinson Hastaları	Sağlıklı Kontroller
1	0.744	0.696
2	0.23	0.284
3	0.026	0.02
	1	1

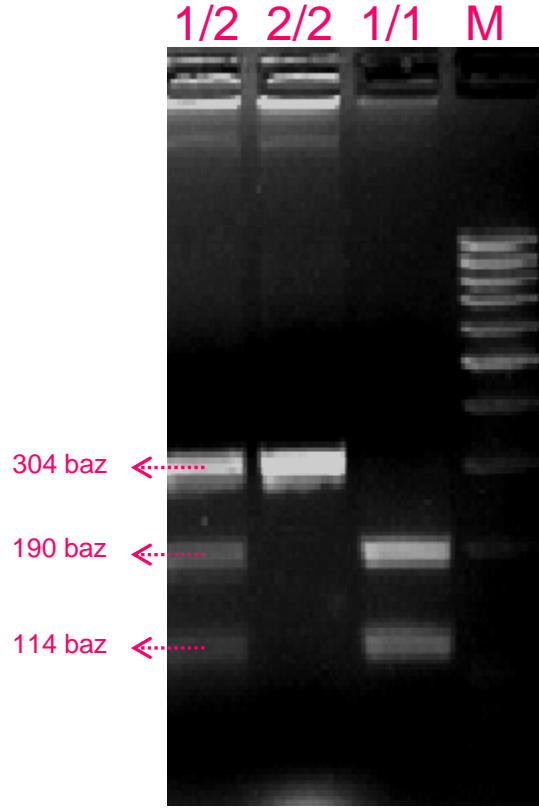
IL-1RN VNTR gen polimorfizmlerini tespit etmek için yaptığımız istatistiksel çalışmanın sonuçları 1, 2 ve 3 allel frekansları olarak Şekil.IV.1C’de gösterilmiştir.



**Şekil. IV.1C.** Parkinson Hastası (PH) ve kontrollerde IL-1RN VNTR allel frekansı

#### IV.1.2. IL-1B -511 GEN POLİMORFİZMİNİN GENOTİPLENDİRİLMESİ

İzole edilen genomik DNA’da -511 forward ve -511 revers primerleriyle istenilen gen bölgesinin PCR’da çoğaltılması sağlanmıştır. Elde edilen bu PCR ürünlerinden 10 µl kullanılarak Ava I restriksiyon enzimi yardımıyla kesim işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu restriksiyon enziminin ilgili IL-1B -511 gen bölgesinden kesimi sonucunda 1/1, 2/2 ve 1/2 genotipleri oluşmaktadır. 1/1 genotipi 114 ve 190 bp uzunluğunda iki fragmandan, 2/2 genotipi 304 bp uzunluğunda bir fragmandan, 1/2 genotipi ise 304, 190 ve 114 bp uzunluğunda üç fragmandan oluşur. Elde edilen restriksiyon enzim kesimi sonuçları % 3 agaroz jelde yürütülerek UV translüminatörde görüntülenmiştir (Şekil. IV.2).



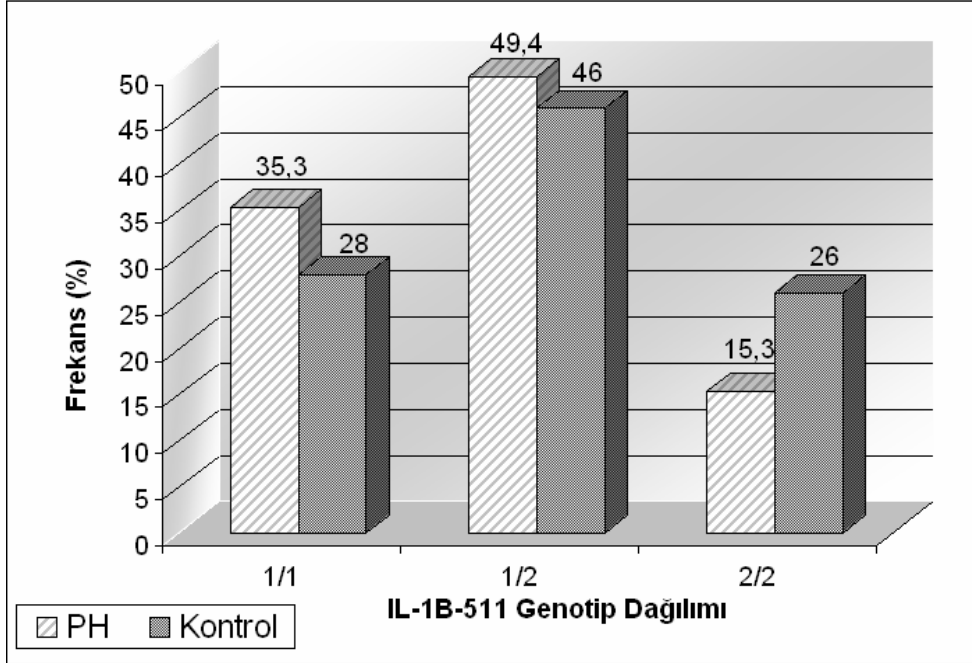
**Şekil IV.2A.** IL-1B -511 Genotipleme Jel Görüntüsü  
M: Markır (100 bp)

Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerdeki IL-1B -511 genotip dağılımı Tablo IV.2.A’da gösterilmiştir. Tabloda Parkinson hastası yada sağlıklı kontrol olarak belirlenen kişilerin genotipleri için birey sayısı “n” ve yüzde değerleri “%” olarak verilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerin sonuçları doğrultusunda IL-1B -511 genotip dağılımı ile Parkinson Hastalığı arasında herhangi bir ilişkinin söz konusu olamayacağı tespit edilmiştir (P=0.06 1).

**Tablo IV.2.A.** Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin IL-1B -511 genotip dağılımı

IL-1B -511 Genotip	Parkinson Hastaları		Sağlıklı Kontroller	
	n	%	n	%
1/1	53	35.3	42	28
½	74	49.4	69	46
2/2	23	15.3	39	26
<b>TOTAL</b>	150	100	150	100

IL-1B -511 gen polimorfizmlerini tespit etmek için yaptığımız istatistiksel çalışmanın sonuçları 1/1, 1/2 ve 2/2 genotip dağılımları olarak Şekil.IV.2B’de gösterilmiştir.



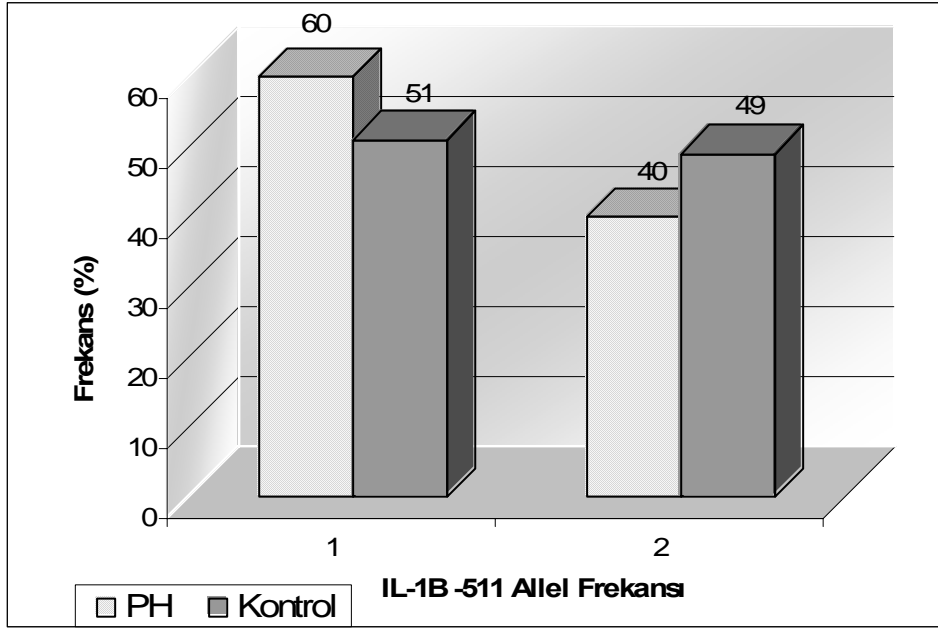
Şekil. IV.2B. Parkinson Hastası (PH) ve kontrollerde IL-1B -511 genotip dağılımı

Tablo IV.2.B’de Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin IL-1B -511 allel dağılımının nasıl olduğu IL-1B -511 1 ve 2 allel frekansları belirtilerek verilmiştir. Ulaşılan SPSS analizleri IL-1B -511 gen polimorfizminde 2 allelinin Parkinson Hastalığı’na karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir (P=0.026).

Tablo IV.2.B. Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin IL-1B -511 allel frekansı

IL-1B -511 Allelleri	Parkinson Hastaları	Sağlıklı Kontroller
1	0.60	0.51
2	0.40	0.49
	1	1

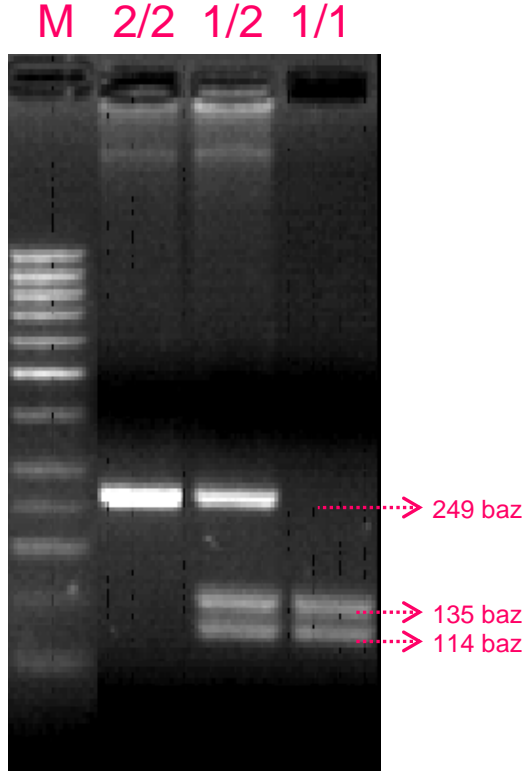
IL-1B -511 gen polimorfizmlerini tespit etmek için yaptığımız istatistiksel çalışmanın sonuçları 1 ve 2 allel frekansları olarak Şekil.IV.2C’de gösterilmiştir.



Şekil. IV.2C. Parkinson Hastası (PH) ve kontrollerde IL-1B -511 allel frekansı

#### IV.1.3. IL-1B +3953 GEN POLİMORFİZMİNİN GENOTİPLENDİRİLMESİ

Hasta ve sağlıklı kontrollerin kanlarından izole edilen genomik DNA’da +3953 forward ve +3953 revers primerleriyle istenilen gen bölgesinin PCR’da çoğaltılması sağlanmıştır. Elde edilen bu PCR ürünlerinden 10 µl kullanılarak Taq I restriksiyon enzimi yardımıyla PCR ile çoğaltılan bölgeden Taq I restriksiyon enzimi ile kesim işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu restriksiyon enziminin ilgili IL-1B +3953 gen bölgesinden kesimi sonucunda 1/1, 2/2 ve 1/2 oluşmaktadır. 1/1 genotipi 114 ve 135 bç uzunluğunda iki fragmandan, 2/2 genotipi 249 bç uzunluğunda bir fragmandan, 1/2 genotipi ise 114, 135 ve 249 bç uzunluğunda üç fragmandan oluşur. Elde edilen restriksiyon enzim kesimi sonuçları % 3 agaroz jelde yürütülerek UV translüminatörde görüntülenmiştir (Şekil. IV.3A).



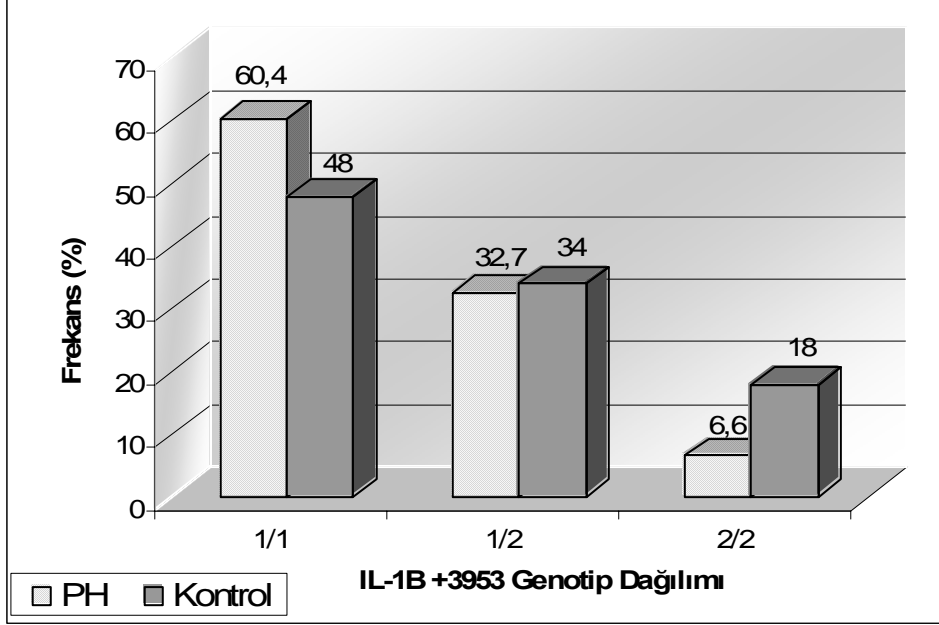
**Şekil. IV.3A. IL-1B +3953 Genotiplemeesi**  
M: Markır (100bp)

Tablo IV.3.A’da Parkinson Hastaları ve sağlıklı kontrollerdeki IL-1B +3953 genotip dağılımı verilmiş olup bu kişilerin genotipleri için birey sayısı (n) ve yüzde değerleri (%) olarak verilmiştir. Biyoistatistiksel analizlerin sonuçları IL-1B +3953 2/2 genotipinin Parkinson Hastalığı’na karşı protektif etkili olduğunu göstermiştir (P=0.007).

**Tablo IV.3.A.** Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin IL-1B +3953 genotip dağılımı

IL-1B +3953 Genotip	Parkinson Hastaları		Sağlıklı Kontroller	
	n	%	n	%
<b>1/1</b>	91	60.7	72	48
$\frac{1}{2}$	49	32.7	51	34
<b>2/2</b>	10	6.6	27	18
<b>TOTAL</b>	150	100	150	100

IL-1B +3953 gen polimorfizmlerini tespit etmek için yaptığımız istatistiksel çalışmanın sonuçları 1/1, 1/2 ve 2/2 genotip dağılımları olarak Şekil.IV.3B’de gösterilmiştir.



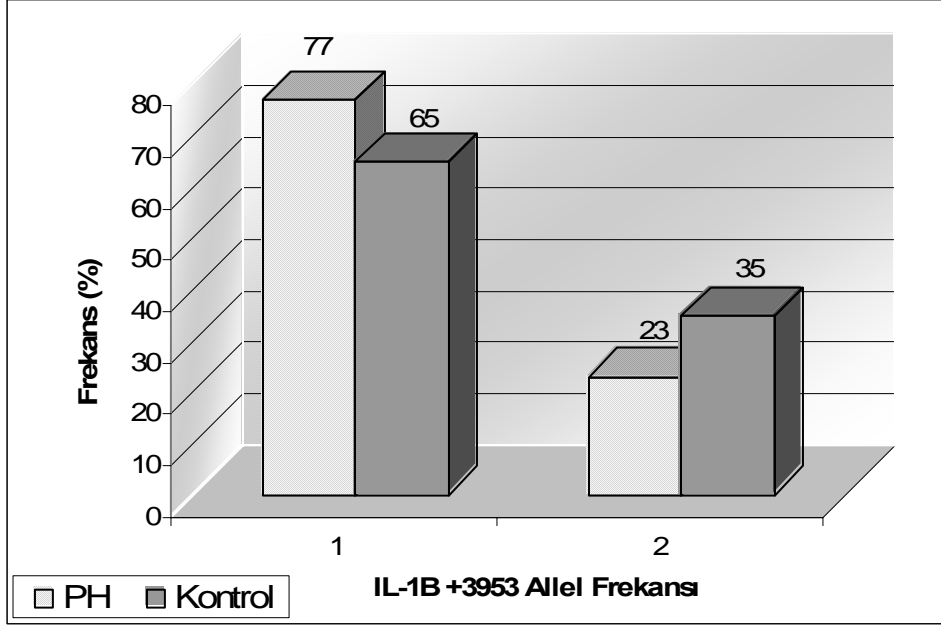
Şekil. IV.3B. Parkinson Hastası (PH) ve kontrollerde IL-1B +3953 genotip dağılımı

Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin IL-1B +3953 allel frekansı hesaplanarak birey sayısı ve yüzde değerleri Tablo IV.3.B’de gösterilmiştir. IL-1B +3953 2 allelinin Parkinson hastalığı’na karşı protektif etkili olduğu gösterilmiştir (P=0.001).

Tablo IV.3.B. Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin IL-1B +3953 allel frekansı

IL-1B +3953 Allelleri	Parkinson Hastaları	Sağlıklı Kontroller
1	0.77	0.65
2	0.23	0.35
	1	1

IL-1B +3953 gen polimorfizmlerini tespit etmek için yaptığımız istatistiksel çalışmanın sonuçları 1 ve 2 allel frekansları olarak Şekil.IV.3C’de gösterilmiştir.



Şekil. IV.3C. Parkinson Hastası (PH) ve kontrollerde IL-1B +3953 allel frekansı

## BÖLÜM V

### TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER

#### V.I. PARKİNSON HASTALIĞI İLE İNTERLÖKİN-1 GEN POLİMORFİZMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİ İNCELEYEN BAZI ÇALIŞMALAR

Nörolojik bir hastalık olan Parkinson Hastalığı'na benzer nitelikte seyreden başka nörolojik hastalıkların da IL-1 gen polimorfizmleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir.

Kim ve ark. (2004) Koreliler'de IL-1RN VNTR 2 allelini taşıyanların şizofreni hastası olma ihtimalinin arttığını bildirmekle birlikte, bipolar hastalığı ile IL-1RN VNTR polimorfizminin arasında bir ilişkiye rastlamadıklarını açıklamışlardır [149].

Zanardini ve ark. (2003) Kuzey İtalya'da yaşayan kişiler üzerinde yaptıkları araştırmalarında IL-1RN VNTR 1 allelinin şizofrenik hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek görüldüğünü, bununla birlikte; IL-RA VNTR 2 allelinin şizofreniden koruyucu etkisi olduğunu tespit etmişlerdir [145].

Niino ve ark. (2001) Japon popülasyonunda IL-RN VNTR gen polimorfizminin multipl skleroz ile ilişkisine rastlayamamışlardır [150].

Katila ve ark. (1999) tarafından Finlandiya popülasyonunda IL-1RN VNTR'daki 1 allellerinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bildirilmiştir [151].

Schrijver ve ark. (1999) tarafından Hollandalılar'da multipl skleroz hastalığıyla IL-1RN gen polimorfizmleriyle bir ilişkinin var olmadığı tespit edilmiştir [152].

Wang ve ark. (2005) tarafından Tayvan'daki Çinliler'de IL-1beta promotörünün -511T/T tipi AH hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur ve -511T/T genotipinin Tayvan'daki Çin'li hastalarda bir markır olarak kullanılabileceği genetik olarak tespit edilmiştir [153].

Zanardini ve ark. (2003) Kuzey İtalya'da yaşayan kişiler üzerinde yaptıkları araştırmalarında IL-1beta -511C allelinin şizofrenik hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek görüldüğünü tespit etmişlerdir [145].

Ma ve ark. (2003) Çin popülasyonunda IL-1 beta -511T polimorfizminin Alzheimer Hastalığı için önemli bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir [154].

Yu ve ark. (2003) Tayvan'da major depresif hastalık (MDH) ile IL-1B -511 gen polimorfizmi arasında bir ilişkiye rastlamamışlardır. Bununla birlikte; IL-1 beta geninin -511 T alleli homozigotluğunu taşıyan MDH hastalarında depresif semptomların şiddetinin daha az görülebildiğini ve -511C taşıyıcılarına göre fluoksetin teröpatik cevabının daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir [155].

Ehl ve ark. (2003) Almanya'da gerçekleştirdikleri bir çalışmada IL-1B -511 gen polimorfizmi ile Alzheimer Hastalığı arasında bir ilişkiye rastlamamışlardır [156].

Buono ve ark. (2001) atası Avrupa soyundan gelen ve Afrika soyundan gelen iki ayrı grupta çalışmışlar ve IL-1B -511 gen polimorfizmiyle refrakter temporal lob epilepsisi arasında bir ilişki kurulamadığını bildirmişlerdir [157].

Katila ve ark. (1999) tarafından Finlandiya popülasyonunda IL-1B -511'deki 1 allelinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bildirilmiştir [158].

Schrijver ve ark. (1999) tarafından Hollandalılar'da multipl skleroz hastalığıyla IL-1B -511 gen polimorfizmiyle bir ilişkinin var olmadığı tespit edilmiştir [157].

Türk popülasyonunda hipokampal sklerozlu mesial temporal lob epilepsisiyle IL-1beta -511 gen polimorfizmi arasında bir ilişkiye rastlanmadığı ifade edilmiştir [159].

Ma ve ark. (2003) Çin popülasyonunda +3953T polimorfizminin Alzheimer Hastalığı için önemli bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir [154].

Yang ve ark. (2003) Han soyundaki Çinli ailelerde IL-1B Taq I polimorfizminin şizofreniye yatkınlığı arttırmadığını tespit etmişlerdir [160].

Niino ve ark. (2001) Japon popülasyonunda IL-1B +3953 gen polimorfizmlerinin multipl skleroz ile ilişkisine rastlayamamışlardır [150].

Kantarci ve ark. (2000) tarafından beyaz ırkta IL-1B +3953 C/T polimorfizmi ile multipl skleroz arasında bir ilişkiye rastlanılmadığı bildirilmiştir [161].

Türk popülasyonunda hipokampal sklerozlu mesial temporal lob epilepsisiyle IL-1B +3953 gen polimorfizmi arasında bir ilişkiye rastlanmadığı ifade edilmiştir [159].

Dünya'da bugüne kadar Parkinson Hastalığı ve İnterlökin-1 gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda Türk popülasyonunda Parkinson Hastalığı ile IL-1B -511 genotipleme arasında bir ilişki bulunmadığı ve allel 1'in PH'na yatkınlık oluşturduğu bulunmuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak IL-1B -511 allel 2'nin Parkinson Hastalığı'na karşı koruyucu etkisi olduğunu ifade edebiliriz. Aynı şekilde; Mattila ve ark. (2002) Finlandiya popülasyonunda ve Nishimura ve ark. (2000) Japonlar'da IL-1B -511 allel 1 taşıyanların PH'na yatkınlık

oluşturduğunu belirtmişlerdir [162,163]. Bununla birlikte; Schulte ve ark. (2002) Almanlar'da, McGeer ve ark. (2000) beyaz ırkta IL-1B -511 2 allelini taşımanın PH'na yatkınlık oluşturduğunu ispat etmişlerdir [164, 165]. Ayrıca Wahner ve ark. (2007) Kaliforniya'da yaptıkları araştırmada IL-1B -511 homozigot varyant genotipinin PH'nın oluşum riskini 2 kat arttırdığı tespit etmişlerdir [166].

Çalışmamızda PH ile IL-1RN VNTR gen polimorfizmi genotip dağılımı yada allel frekansı arasında bir ilişki bulamamıştır. Japon popülasyonu ve Finlandiyalılar'da da aynı şekilde IL-1RN VNTR gen polimorfizmi ile PH arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır [162, 163].

IL-1B +3953 gen polimorfizminde 2/2 genotipinin ve 2 allelinin Türk popülasyonunda PH'dan koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte; Japonlar'da IL-1B +3953 ile PH arasında herhangi bir ilişkinin söz konusu olmadığı açıklanmıştır [163].

## KAYNAKLAR

- [1] Nussbaum, R.L.; Polymeropoulos, M.H.: "Genetics of Parkinson's disease", *Hum. Mol. Genet.*, 6 (1997) 1687-1691.
- [2] de Rijk, M.C.; Tzourio, C.; Breteler, M.M.; Dartigues, J.F.; Amaducci, L.; Lopez-Pousa, S.; Manubens-Bertran, J.M.; Alperovitch, A.; Rocca, W.A.: "Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 62 (1997) 10-15.
- [3] Rocca, W.A.: "Prevalence of Parkinson's disease in China", *Lancet Neurol.*, 4 (2005) 328-329.
- [4] Fahn, S.; Przedborski, S.: "Parkinsonism. In: Meritt's neurology", *Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins*, 1 (2000) 679-693.
- [5] Nishimura, M.; Mizuta, I.; Mizuta, E.; Yamasaki, S.; Ohta, M.; Kuno, S.: "Influence of Interleukin1- $\beta$  gene polymorphisms on age-at-onset of sporadic Parkinson's disease", *Neur. Lett.*, 284 (2000) 73-76.
- [6] Forno, L.S.: "Neuropathology of Parkinson's disease", *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 55 (1996) 259-272.
- [7] Duvoisin, R.C.; Eldridge, R.; Williams, A.; Nutt, J.; Calne, D.: "Twin study of Parkinson disease", *Neurology*, 31 (1981) 77-80.
- [8] Chen, H.; Zhang, S.M.; Hernan, M.A.; Willet, W.C.; Ascherio, A.: "Diet and Parkinson's disease: a potential role of dairy products in men", *Ann. Neurol.*, 52 (2002) 793-801.
- [9] Hernan, M.A.; Takkouche, B.; Caamano-Isorna, F.; Gestal-Otero, J.J.: "A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease", *Ann. Neurol.*, 52 (2002) 276-284.
- [10] Chen, H.; Zhang, S.M.; Schwarzschild, M.A.; Hernan, M.A.; Ascherio, A.: "Physical activity and the risk of Parkinson disease", *Neurology*, 64 (2005) 664-669.
- [11] Bialecka, M.; Klodowska-Duda, G.; Kurzawski, M.; Slawek, J.; Opala, G.; Bialecki, P.; Safranow, K.; Drożdżik, M.: "Interleukin-10 gene polymorphism in Parkinson's disease patients", *Arch. Med. Res.*, 38 (2007) 858-863.
- [12] Wahner, A.D.; Sinsheimer, J.S.; Bronstein, J.M.; Ritz, B.: "Inflammatory cytokine gene polymorphisms and increased risk of Parkinson disease", *Arch. Neurol.*, 64 (2007) 836-840.
- [13] Durić, G.; Svetel, M.; Nikolaevic, S.I.; Dragdević, N.; Gavrilović, J.; Kostić, V.S.: "Polymorphisms in the genes of cytochrome oxidase P450 2D6 (CYP2D6), paraoxonase 1 (PON1) and apolipoprotein E (APOE) as risk factors for Parkinson's disease", *Arch. Neurol. Vojnosanit Pregl.*, 64 (2007) 25-30.
- [14] Håkansson, A.; Bergman, O.; Chrapkowska, C.; Westberg, L.; Belin, A.C.; Sydow, O.; Johnels, B.; Olson, L.; Holmberg, B.; Nissbrandt, H.: "Cyclooxygenase-2 polymorphisms in Parkinson's disease", *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 144 (2007) 367-369.
- [15] Kobayashi, H.; Ujike, H.; Hasegawa, J.; Yamamoto, M.; Kanzaki, A.; Sora, I.: "Correlation of tau gene polymorphism with age at onset of Parkinson's disease", *Neurosci. Lett.*, 405 (2006) 202-206.
- [16] Borlak, J.; Reamon-Buettner, S.M.: "N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms in Parkinson's disease", *BMC Med. Genet.*, 7 (2006) 30.

- [17] Kwok, J.B.; Hallupp, M.; Loy, C.T.; Chan, D.K.; Woo, J.; Mellick, G.D.; Buchanan, D.D.; Silburn, P.A.; Halliday, G.M.; Schofield, P.R.: "GSK3B polymorphisms alter transcription and splicing in Parkinson's disease", *Ann. Neurol.*, 58 (2005) 819-820.
- [18] Clarimón, J.; Eerola, J.; Hellström, O.; Peuralinna, T.; Tienari, P.J.; Singleton, A.B.: "Assessment of PINK1 (PARK6) polymorphisms in Finnish PD", *Neurobiol. Aging.*, 27 (2006) 906-907.
- [19] Kim, J.S.; Kim, Y.I.; Song, C.; Yoon, I.; Park, J.W.; Choi, Y.B.; Kim, H.T.; Lee, K.S.: "Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans", *J. Korean Med. Sci.*, 20 (2005) 495-498.
- [20] Nishimura, M.; Kuno, S.; Kaji, R.; Yasuno, K.; Kawakami, H.: "Glutathione-S-transferase-1 and interleukin-1beta gene polymorphisms in Japanese patients with Parkinson's disease", *Mov. Disord.*, 20 (2005) 901-902.
- [21] Barrero, F.J.; Ampuero, I.; Morales, B.; Vives, F.; de Dios Luna Del Castillo, J.; Hoenicka, J.; García Yébenes, J.: "Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1)", *Pharmacogenomics J.*, 5 (2005) 135-141.
- [22] Whitton, P.S.: "Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease", *British J. of Pharma.*, 3 (2007) 1-14.
- [23] Dinarello, C. A.: "Interleukin-1 and its biologically related cytokines", *Adv. Immunol.*, 44 (1989) 153-205.
- [24] Eisenberg, S.; Brewer, M.T.; Verderber, E.; Heimdal, P.; Brandhuber, B.J.; Thompson, R.C.: "IL-1 receptor antagonist is a member of the IL-1 gene family", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88 (1991) 5232-5236.
- [25] Webb, A. C.; Collins, K. L.; Auron, P. E.; Eddy, R. L.; Nakai, H.; Byers, M.G.; Haley, L.L.; Henry, W.M.; and Shows, T.B.: "Interleukin-1 gene (IL-1) assigned to long arm of human chromosome 2", *Lymphokine Res.*, 5 (1986) 77-85.
- [26] Furutani, Y.; Notake, M.; Yamayoshi, M.; Yamagishi, J.; Nomura, H.; Ohue, M.; Furuta, R.; Fukui, T.; Yamada, M.; Nakamura, S.: "Cloning and characterization of the cDNAs for human and rabbit interleukin-1 precursor", *Nucleic Acids Res.*, 13 (1985) 5869-5882.
- [27] Auron, P.E.; Rosenwasser, L.J.; Matsushima, K.; Copeland, T.; Dinarello, C.A.; Oppenheim, J.J.; Webb, A.C.: "Human and murine interleukin 1 possess sequence and structural similarities", *J. Mol. Immunol.*, 2 (1985) 169-177.
- [28] 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 interleukin-1 $\beta$  secretion in vitro", *Eur. J. Clin. Invest.*, 22 (1992) 396-402.
- [29] Santtila, S.; Savinainen, K.; Hurme, M.: "Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN\*2) is associated with enhanced IL-1 $\beta$  production in vitro", *Scand. J. Immunol.*, 47 (1998) 195-198.
- [30] Bioque, G.; Crusius, J.B.; Koutroubakis, I., et al: "Allelic polymorphism in IL-1 $\beta$  and IL-1 receptor antagonist genes in inflammatory bowel disease", *Clin. Exp. Immunol.*, 102 (1995) 379-383.
- [31] Tjernstrom, F.; Hellmer, G.; Nived, O.; Truedsson, L.; Sturfelt G.: "Synergetic effect between interleukin-1 receptor allele (ILRN\*2) and MHC class II (DR17, DQ2) in determining susceptibility to systemic lupus erythematosus", *Lupus*, 8 (1999) 103-108.
- [32] Jeremias, J.; Ledger, W.J.; Witkin, S.S.: "Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 182 (2000) 283-285.
- [33] Luomala, M.; Lehtimäki, T.; Elovaara, I.; et al.: "A study of interleukin-1 cluster genes in susceptibility to and severity of multiple sclerosis", *J. Neurol. Sci.*, 185 (2001) 123-127.

- [34] Dinarello, C.A.; Wolff, S.M.: "The role of interleukin-1 in disease", *NEJM*, 328 (1993) 106-113.
- [35] Atkins, E.: "Pathogenesis of fever", *Physiol. Rev.*, 40 (1960) 580-646.
- [36] Parkinson, J.: "1817, An Essay on the Shaking Palsy", *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 14 (2002) 223-236.
- [37] Tanner, C.M.: "Is the cause of Parkinson's disease environmental or hereditary? Evidence from twin studies", *Adv. Neurol.*, 91 (2003) 133-142.
- [38] Mizuno, Y.; Hattori, Kitada, T.; Matsumine, H.; Mori, H.; Shimura, H; Kubo, S.; Kobayashi, H.; Asakawa, S.; Minushima, S., Shimizu, N.: "Familial Parkinson's disease. Alpha-synuclein and parkin", *Adv. Neurol.*, 86 (2001) 13-21.
- [39] Mayeux, R.; Marder, K.; Cote, L.J.; Denaro, J.; Hemenegildo, N.; Mejia, H.; Tang M.X.; Lantigua, R.; Wilder, D.; Gurland, B.: "The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan", *Am. J. Epidemiol.*, 142 (1995) 820-827.
- [40] Bower, J.H.; Maraganore, D.M.; McDonnell, S.K.; Rocca, W.A.: "Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex-specific incidence of Parkinson's disease", *Mov. Disord.*, 15 (2000) 819-825.
- [41] Fahn, S.; Sulzer, D.: "Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease", *NeuroRx*, 1 (2004)139-154.
- [42] Cordato, D.J.; Chan, D.K.Y.: "Genetics and Parkinson's disease", *Clin. Neurosci.*, 11 (2004) 119-123.
- [43] Michell, A.W.; Lewis, S.J.G.; Foltynie, T.; Barker, R.A.: "Biomarkers and Parkinson's Disease", *Brain*, 127 (2004) 1693-1705.
- [44] Mc Geer, P.L., Yasojima, K.; Mc Geer, E.G.: "Inflammation in Parkinson's disease", *Adv. Neurol.*, 86 (2001) 83-89.
- [45] Mc Geer, P.L., Itagaki, S., Boyes, B.E.; Mc Geer, E.G.: "Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains", *Neurology*, 38 (1988) 1285-1291.
- [46] Baldereschi, M.; Di Carlo, A.; Rocca, W.A.; Vanni, P.; Maggi, S.; Perissinotto, E.; Grigoletto, F.; Amaducci, L.; Inzitari, D.: "Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men", *Neurology*, 55 (2000) 1358-1363.
- [47] Gwinn-Hardy, K.: "Genetics of Parkinsonism", *Movement Dis*, 17 (2002) 645-656.
- [48] Shapira, A.H.: "Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease- a critical appraisal", *Movement Dis.*, 9 (1994) 125-138.
- [49] Ben-Shacher, D.; Zuk, R.; Glinka, Y.: "Dopamine neurotoxicity: inhibition of mitochondrial respiration", *J. Neurochem.*, 64 (1995) 718-723.
- [50] Hoehn, M.M.; Yahr, M.D.: "Parkinsonism: onset, progression and mortality", *Neurology*, 50 (1998) 318-334.
- [51] Rosenberg, R.N.: "Mitochondrial therapy for :PD", *Arch. Neurol.*, 59 (2002) 1523.
- [52] Logroscino, G.: "The Role of Early Life Environmental Risk Factors in Parkinson Disease: What Is the Evidence?", *Environmental Health Perspectives*, 9 (2005) 1234-1238.
- [53] Sherer, T.B.; Betarbet, R.; Greenamyre, J.T.: "Environment, mitochondria, and Parkinson's disease", *Neuroscientist*, 8 (2002) 192-197.
- [54] Chen, H.; Zhang, S.M.; Schwarzschild, M.A.; Hernan, M.A.; Ascherio, A.: "Physical activity and the risk of Parkinson disease", *Neurology*, 64 (2005) 664-669.
- [55] Hald, A.; Lotharius, J.: "Oxidative stres and inflammation in Parkinson's disease: is there a casual link?", *Exp. Neurol.*, 193 (2005) 279-290.

- [56] Poskanzer, D.C.; Schwab, R.S.: "Studies in the epidemiology of Parkinson's disease predicting its disappearance as a major clinical entity by 1980", *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 86 (1961) 234-235.
- [57] Langston, W.; Ballard, P.; Tetrud, J.W.; Irwin, I.: "Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis", *Science*, 219 (1983) 979-980.
- [58] Ward, C.D.; Duvoisin, R.C.; Ince, S.E.; Nutt, J.D.; Eldridge, R.; Calne, D.B.: "Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets", *Neurology*, 33 (1983) 815-24.
- [59] Vieregge, P.: "Genetic factors in the etiology of idiopathic Parkinson's disease", *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.*, 8 (1994) 1-37.
- [60] Pankratz, N.; Nichols, W.C.; Uniacke, S.K.; Halter, C.; Murrell, J.; Rudolph, A.; Shults, C.W.; Conneally, P.M.; Foroud, T.: "Group. Genome-wide linkage analysis and evidence of gene-by-gene interactions in a sample of 362 multiplex Parkinson disease families", *Hum. Mol. Genet.*, 12 (2003) 2599-2608.
- [61] Takakubo, F.; Yamamoto, M.; Ogawa, N.; Yamashita, Y.; Mizuno, Y.; Kondo, I.: "Genetic association between cytochrome P450IA1 gene and susceptibility to Parkinson's disease", *"J. Neural. Transm."*, 103 (1996) 843-849.
- [62] Sandy, M.S.; Armstrong, M.; Tanner, C.M.; Daly, A.K.; Di Monte, D.A.; Langston, J.W.; Idle, J.R.: "CYP2D6 allelic frequencies in young-onset Parkinson's disease", *Neurology*, 47 (1996) 225-230.
- [63] Plante-Bordeneuve, V.; Davis, M.B.; Maraganore, D.M.; Marsden, C.D.; Harding, A.E.: "Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism in familial Parkinson's disease", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 57 (1994) 911-913.
- [64] Hotamisligil, G.S.; Girmen, A.S.; Fink, J.S.; Tivol, E.; Shalish, C.; Trofatter, J.; Baenziger, J.; Diamond, S.; Markham, C.; Sullivan, J.: "Hereditary variations in monoamine oxidase as a risk factor for Parkinson's disease", *Mov. Disord.*, 9 (1994) 305-310.
- [65] Polymeropoulos, M.H.; Lavedan, C.; Leroy, E.; Ide, S.E.; Dehejia, A.; Dutra, A.; Pike, B.; Root, H.; Rubenstein, J.; Boyer, R.; Stenroos, E.S.; Chandrasekharappa, S.; Athanassiadou, A.; Papapetropoulos, T.; Johnson, W.G.; Lazzarini, A.M.; Duvoisin, R.C.; Di Iorio, G.; Golbe, L.I., Nussbaum, R.L.: "Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease", *Science*, 276 (1997) 2045-2047.
- [66] Gasser, T.; Müller-Myhsok, B.; Wszolek, Z.K.; Oehlman, R.; Calne, D.B.; Bonifati, V.; Bereznoi, B.; Fabrizio, E.; Vieregge, P.; Horstmann RD.: "A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13", *Nat. Genet.*, 18 (1998) 262-265.
- [67] Leroy, E.; Boyer, R.; Auburger, G.; Leube, B.; Ulm, G.; Mezey, E.; et al. : "The ubiquitin pathway in Parkinson's disease", *Nature*, 395 (1998) 451-452.
- [68] Funayama, M.; Hasegawa, K.; Kowa H, Saito, M.; Tsuji, S.; Obata, F.: "A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11, 2-q13,1", *Ann. Neurol.*, 51 (2002) 296-301.
- [69] Kitada, T.; Asakawa, S.; Hattori, N.; Matsumine, H.; Yamamura, Y.; Minoshima, S.; Yokochi, M.; Mizuno, Y.; Shimizu, N.: "Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism", *Nature*, 392 (1998) 605-608.
- [70] Le, W.D.; Xu, P.; Jankovic, J.; Jiang, H.; Appel, S.H.; Smith, R.G.; Vassilatis, D.K.: "Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease", *Nat. Genet.*, 33 (2003) 85-89.

- [71] Marx, F.P.; Holzmann, C.; Strauss, K.M.; Li, L.; Eberhardt, O.; Gerhardt, E.; Cookson, M.R.; Hernandez, D.; Farrer, M.J.; Kachergus, J.; Engelender, S.; Ross, C.A.; Berger, K.; Schöls, L.; Schulz, J.B.; Riess, O.; Krüger, R.: "Identification and functional characterization of a novel R621C mutation in the synphilin-1 gene in Parkinson's disease", *Hum. Mol. Genet.*, 12 (2003) 1223-1231.
- [72] Valente, E.M.; Bentivoglio, A.R.; Dixon, P.H.; Ferraris, A.; Ialongo, T.; Frontali, M.; Albanese, A.; Wood, N.W.: "Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on chromosome 1p35-p36", *Am. J. Hum. Genet.*, 68 (2001) 895-900.
- [73] Van Duijin, C.M.; Dekker, M.C.J.; Bonifati, V.; Galjaard, R.J.; Houwing-Duistermaat, J.J.; Snijders, P.J.; Testers, L.; Breedveld, G.J.; Horstink, M.; Sandkuijl, L.A.; van Swieten, J.C.; Oostra, B.A.; Heutink, P.: "PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36", *Am. J. Hum. Genet.*, 69 (2001) 629-634.
- [74] Van der Walt, J.M.; Nicodemus, K.K.; Martin, E.R.; Scott, W.K.; Nance, M.A.; Watts, R.L.; Hubble, J.P.; Haines, J.L.; Koller, W.C.; Lyons, K.; Pahwa, R.; Stern, M.B.; Colcher, A.; Hiner, B.C.; Jankovic, J.; Ondo, W.G.; Allen F.H.; Goetz, C.G.; Small, G.W.; Mastaglia, F.; Stajich, J.M.; McLaurin, A.C.; Middleton, L.T.; Scott, B.L.; Schmechel, D.E.; Pericak-Vance, M.A.; Vance, J.M.: "Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease", *Am. J. Hum. Genet.*, 72 (2003) 804-811.
- [75] McGeer, P.L.; Itagaki, S.; Boyes, B.E.; McGeer, E.G.: "Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains", *Neurology*, 38 (1988) 1285-1291.
- [76] Blum-Degen, D.; Muller, T.; Kuhn, W.; Gerlach, M.; Przuntek, H.; Riederer, P.: "Interleukin-1 $\beta$  ve Interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients", *Neurosci. Lett.*, 202 (1995) 17-20.
- [77] Krüger, R.; Hardt, C.; Tschentscher, F.; Jackel, S.; Kuhn, W.; Muller, T.; Werner, J.; Woitalla, D.; Berg, D.; Kuhl, N.; Fuchs, G.A.; Santos, E.J.; Przuntek, H.; Epplen, J.T.; Schöls, L.; Riess, O.: "Genetic Analysis of immunomodulating factors in sporadic Parkinson's disease", *J. Neural. Transm.*, 107 (2000) 553-562.
- [78] Mc Geer, P.L.; Mc Geer, E.G.: "Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease", *Neurobiol. Aging*, 22 (2001) 799-809.
- [79] Lang, A.E.; Lozano, A.M.: "Medical progress: Parkinson's disease", *N. Engl. J. Med.*, 339 (1998) 1044-1053.
- [80] Deumens, R.; Blokland, A.; Prickaerts, J.: "Modelling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrastraital pathway", *Exp. Neurol.*, 175 (2002) 303-317.
- [81] Nishimura, M.; Mizuta, I.; Mizuta, E.; Yamasaki, S.; Ohta, M.; Kaji, R.; Kuno, S.: "Tumor Necrosis Factor Gene Polymorphisms In Patients With Sporadic Parkinson's Disease", *Neuroscience Letters*, 311 (2001) 1-4.
- [82] Mogi, M.; Harada, M.; Riederer, P.; Narabayashi, H.; Fujita, J.; Nagatsu, T.: "Interleukin-1beta growth factor and transforming growth factor-alpha are elevated in the brain from Parkinsonian patients", *Neurosci. Lett.*, 180 (1994) 147-150.
- [83] Muller, T.; Blum-Degen, D.; Przuntek, H.; Kuhn, W.: "Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease", *Acta. Neurol. Scand.*, 98 (1998) 142-144.
- [84] Dinarello, C.A.: "The Interleukin-1 family: 10 years of discovery", *The FASEB Journal* 8 (1994) 1314-1325.
- [85] Atkins, E.: "Pathogenesis of fever", *Physiol. Rev.*, 40 (1960) 580-646.

- [86] Smith, J.W.; Urba, W.J.; Curti, B.D.: "Phase II trial of Interleukin-1 alpha in combination with indomethacin in melanoma patients", *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* 10 (1991) 293.
- [87] Ikejima, T.; Orencole, S.F.; Warner, S.J.C.; Dinarello, C.A.: *J. Leukocyte Biol.* 42 (1987) 561.
- [88] Dinarello, C.A.: "Proinflammatory Cytokines", *Chest* 118 (2000) 503-508.
- [89] Schweizer, A.; Feige, U.; Fontana, A.; Müller, K.; Dinarello, C.A.: "Interleukin-1 enhances pain reflexes: mediation through increased prostaglandin E2 levels", *Agents Actions*, 25 (1988) 246-251.
- [90] Dinarello, C.A.: "Interleukin-1 and Interleukin-1 Antagonism", *Blood*, 77 (1991) 1627-1652.
- [91] Hannum, C.H.; Wilcox, C.J.; Arend, W.P.; Joslin, F.G.; Dripps, D.J.; Heimdal, P.L.; Armes, L.G.; Sommer, A.; Eisenberg, S.P.; Thompson, R.C.: "Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor", *Nature*, 343 (1990) 336-340.
- [92] Arend, W.P.; Dayer, J.M.: "Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.*, 33 (1990) 305-315.
- [93] 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*, 343 (1990) 341-346.
- [94] Lomedico, P.T.; Gubler, U.; Hellman, C.P.; Dukovich, M.; Giri, G.; Pan, Y.E.; Collier, K.; Semionow, R.; Chua, A.O.; Mizel, S.B.: "Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in *Escherichia coli*", *Nature* 358 (1984) 458-462.
- [95] Auron, P.E.; Webb, A.C.; Rosenwasser, L.J.; Mucci, S.F.; Rich, A.; Wolff, S.M.; Dinarello, C.A.: "Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 7907-7911.
- [96] March, C.J.; Mosley, B.; Larsen, A.; Cerretti, D.P.; Braedt, G.; Price, V.; Gillis, S.; Henney, C.S.; Krohheim, S.R.; Grabstein, K.; Conlon, P.J.; Hopp, T.P.; Cosman, D.: "Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs", *Nature*, 315 (1985) 641-645.
- [97] Carter, D.B.; Deibel, M.R.J.; 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.; Zurcher-Neely, H.A.; Reardon, I.M.; Heinrickson, R.L.; Truesdell, S.E.; Shelly, J.A.; Eessalu, T.E.; Taylor, B.M.; Tracey, D.E.: "Purification, cloning, expression and biological characterization of an interleukin-1 receptor antagonist protein", *Nature*, 344 (1990) 633-638.
- [98] Eisenberg, S.; Brewer, M.T.; Verderber, E.; Heimdal, P.; Brandhuber, B.J.; and Thompson, R.C. (1991) IL-1 receptor antagonist is a member of the IL-1 gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 5232-5236
- [99] Webb, A.C.; Collins, K.L.; Auron, P.E.; Eddy, R.L.; Nakai, H.; Byers, M.G.; Haley, L. L.; Henry, W.M.; Shows, T.B.: "Interleukin-1 gene (IL-1) assigned to long arm of human chromosome 2", *Lymphokine Res.*, 5 (1986) 77-85.
- [100] Tarlow, J.K.; Blakemore, A.I.F.; Lennard, A.; Hughes, 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 Gen.*, 91 (1993) 403-404.
- [101] Clark, B.D.; Collins, K.L.; Gancy, M.S.; Webb, A.C.; Auron, P.E.: "Genomic sequence for human prointerleukin 1 beta: possible evolution from a reverse transcribed prointerleukin 1 alpha gene.", *Nucleic Acids Res.*, 14 (1986) 7897-7914.

- [102] Furutani, Y.; Notake, M.; Yamayoshi, M.; Yamagishi, J.; Nomura, H.; Ohue, M.; Furuta, R.; Fukui, T.; Yamada, M.; Nakamura, S.: "Cloning and characterization of the cDNAs for human and rabbit interleukin-1 precursor", *Nucleic Acids Res.*, 13 (1985) 5869-5882.
- [103] Auron, P.E.; Rosenwasser, L.J.; Matsushima, K.; Copeland, T.; Dinarello, C.A.; Oppenheim, J.J.; Webb, A.C.: "Human and murine interleukin 1 possess sequence and structural similarities", *J. Mol. Immunol.*, 2 (1985) 169-177.
- [104] 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*, 261 (1993) 472-475.
- [105] Stevenson, F.T.; Torrano, F.; Locksley, R.M.; Lovett, D.H.: "Interleukin-1: the patterns of translation and intracellular distribution support alternative secretory mechanisms", *J. Cell Physiol.*, 152 (1992) 223-231.
- [106] Kobayashi, Y.; Appella, E.; Yamada, M.; Copeland, T.D.; Oppenheim, J.J.; Matsushima, K.: "Phosphorylation of intracellular precursors of human IL-1", *J. Immunol.*, 140 (1988) 2279-2287.
- [107] Miller, A.C.; Schattenberg, D.G.; Malkinson, A.M.; Ross, D.: "Decreased content of the IL-1  $\alpha$  processing enzyme calpain in murine bone marrow-derived macrophages after treatment with the benzene metabolite hydroquinone", *Tox. Lett.*, 74 (1994) 177-184.
- [108] Watanabe, N.; Kobayashi, Y.: "Selective release of a processed form of interleukin-1 $\alpha$ ", *Cytokine*, 6 (1994) 597-601.
- [109] Black, R.A.; Kronheim, S.R.; Cantrell, M.; Deeley, M.C.; March, C.J.; Prickett, K.S.; Wignall, J.; Conlon, P.J.; Cosman, D.; Hopp, T.P.: "Generation of biologically active interleukin-1 beta by proteolytic cleavage of the inactive precursor", *J. Biol. Chem.*, 263 (1988) 9437-9442.
- [110] Fantuzzi, G.; Ku, G.; Harding, M.W.; Livingston, D.J.; Sipe, J.D.; Kuida, K.; Flavell, R.A.; Dinarello, C.A.: "Response to local inflammation of IL-1 $\beta$  converting enzyme-deficient mice", *J. Immunol.*, 158 (1997) 1818-1824.
- [111] Sims, J.E.; Giri, J.G.; Dower, S.K.: "The two Interleukin-1 receptors play different roles in IL-1 activities", *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 72 (1994) 9-14.
- [112] Greenfeder, S.A.; Nunes, P.; Kwee, L.; Labow, M.; Chizzonite, R.A.; Ju, G.: "Molecular cloning and characterization of a second subunit of the Interleukin-1 receptor complex", *J. Biol. Chem.*, 270 (1995) 3757-3766.
- [113] Steinkasserer, A.; Spurr, N.K.; Cox, S.; Jeggo, P.; Sim, R. B.: "The human interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) gene maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  loci", *Genomics*, 13 (1992) 654-657.
- [114] Sims, J.E.; Painter, S.L.; Gow, I.R.: "Genomic organization of the type I and type II IL-1 receptors", *Cytokine*, 7 (1995) 483-490.
- [115] Vigers, G.P.; Caffes, P.; Evans, R.J.; Thompson, R.C.; Eisenberg, S.P.; Brandhuber, B.J.: "X-ray structure of interleukin-1 receptor antagonist at 2.0-Å resolution", *J. Biol. Chem.*, 269 (1994) 12874-12879.
- [116] Prestle, J.P.; Schar, H.P.; Grutter, M.G.: "Crystallographic refinement of interleukin 1 beta at 2.0 Å resolution", *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 86 (1989) 9667-9671.
- [117] Graves, B.J.; Hatada, M.H.; Hendrickson, W.A.; Miller, J.K.; Madison, V.S.; Satow, Y.: "Structure of interleukin-1 $\alpha$  at 2.7 Å resolution", *Biochemistry*, 29 (1990) 2679-2684.

- [118] Gruetter, M. G.; van Oostrum, J.; Priestle, J. P.; Edelmann, E.; Joss, U.; Feige, U.; Vosbeck, K.; and Schmitz, A.: "A mutational analysis of receptor binding sites of interleukin-1 $\beta$ : differences in binding of human interleukin-1 $\beta$  mutants to human and Mouse receptors" *Protein Eng.*, 7 (1994) 663-671.
- [119] Evans, R.J.; Bray, J.; Childs, J.D.; Vigers, G.P.A.; Brandhuber, B.J.; Skalicky, J.J.; Thompson, R.C.; Eisenberg, S.P.: "Mapping receptor binding sites in the IL-1 receptor antagonist and IL-1 by site-directed mutagenesis: identification of a single site in IL-1ra and two sites in IL-1beta", *J. Biol. Chem.*, 270 (1995) 11477-11483.
- [120] Rider, L.G.; Artlett, C.M.; Foster, C.B.; Ahmed, A.; Neeman, T.; Chanock, S.J.; Jimenez, S.A.; Miller, F.W.: "Polymorphisms in the IL-1 receptor antagonist gene VNTR are possible risk factors for juvenile idiopathic inflammatory myopathies", *Clin. Exp. Immunol.*, 121 (2000) 47-52.
- [121] Mwantembe, O; Gaillard, M.C.; Barkhuizen, M.; Pillay, V.; Berry, S.D.; Dewar, J.B.; Song, E.: "Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients with inflammatory bowel disease and in control individuals", *Immunogenetics*, 52 (2001) 249-254.
- [122] Gehrke, L.; Jobling, S.A.; Paik, L.S.; McDonald, B.; Rosenwasser, L.J.; Auron, P.E.: "A point mutation uncouples human interleukin-1 beta biological activity and receptor binding", *J. Biol. Chem.*, 265 (1990) 5922-5925.
- [123] Bioque, G.; Crusius, J.B.; Koutroubakis, I.; Bouma, G.; Kostense, P.J.; Meuwissen, S.G.; Peña, A.S.: "Allelic polymorphism in IL-1 $\beta$  and IL-1 receptor antagonist genes in inflammatory bowel disease", *Clin. Exp. Immunol.*, 102 (1995) 379-383.
- [124] Tarlow, J.K.; Clay, F.E.; Cork, M.J.; Blakemore, A.I.; McDonagh, A.J.; Messenger, A.G.; Duff, G.W.: "Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene", *J. Invest. Dermatol.*, 103 (1994) 387-390.
- [125] Tarlow, J.K.; Cork, M.J.; Schmidt-Egenole, M.; Crane, A.M.; Stierle, C.; Boehncke, W.H.; Eiermann, T.H.; Blakemore, A.I.; Bleehen, S.S.; Sterry, W.; Duff, G.V.: "Association between interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and early and late-onset psoriasis", *Br. J. Dermatol.*, 136 (1997) 147-148.
- [126] Clay, F.E.; Cork, M.J.; Tarlow, J.K.; Blakemore, A.I.; Harrington, C.I.; Lewis, F.; Duff, G.W.: "Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosus", *Hum. Genet.*, 94 (1994) 407-410.
- [127] Tjernstrom, F.; Hellmer, G.; Nived, O.; Truedsson, L.; Sturfelt G.: "Synergetic effect between interleukin-1 receptor allele (ILRN\*2) and MHC class II (DR17, DQ2) in determining susceptibility to systemic lupus erythematosus", *Lupus*, 8 (1999) 103-108.
- [128] Jeremias, J.; Ledger, W.J.; Witkin, S.S.: "Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 182 (2000) 283-285.
- [129] Luomala, M.; Lehtimaki, T.; Elovaara, I.; Wang, X.; Ukkonen, M.; Mattila, K.; Laippala, P.; Koivula, T.; Hurme, M.: "A study of interleukin-1 cluster genes in susceptibility to and severity of multiple sclerosis", *J. Neurol. Sci.*, 185 (2001) 123-127.
- [130] Tountas, N.A.; Casini-Raggi, V.; Yang, H.; Di Giovine, F.S.; Vecchi, M.; Kam, L.; Melani, L.; Pizarro, T.T.; Rotter, J.I.; Cominelli, F.: "Functional and ethnic association of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in ulcerative colitis", *Gastroenterology*, 117 (1999) 806-813.
- [131] Dinarello, C.A.; Wolff, S.M.: "The role of interleukin-1 in disease", *NEJM*, 328 (1993) 106-113.
- [132] Dinarello, C.A.: "Interleukin-1, Cytokine&Growth Factor", *Reviews*, 4 (1997) 253-265.

- [133] McGeer, P.L.; Yasojima, K.; McGeer, E.: "Association of interleukin-1 $\beta$  polymorphisms with idiopathic Parkinson's disease", *Neuroscience Letters*, 326 (2002) 67-69.
- [134] Wahner, A.D.; Sinsheimer, J.S.; Bronstein, J.M.; Ritz, B.: "Inflammatory cytokine gene polymorphisms and increased risk of Parkinson disease", *Arch. Neurol.*, 64 (2007) 836-840.
- [135] Schulte, T.; Schöls, L.; Müller, T.; Woitalla, D.; Berger, K.; Krüger, R.: "Polymorphisms in the interleukin-1 alpha and beta genes and the risk for Parkinson's disease", *Neurosci. Lett.*, 326 (2002) 70-72.
- [136] Wang, C.Y.; Shen, Y.C.; Su, C.H.; Lo, F.Y.; Lee, S.H.; Tsai, H.Y.; Fan, S.S.: "Investigation of the association between interleukin-1 $\beta$  polymorphism and normal tension glaucoma", *Molecular Vision*, 13 (2007) 719-723.
- [137] Kang, S.; Kim, J.W.; Park, N.H.; Song, Y.S.; Park, S.Y.; Kang, S.B.; Lee, H.P.: "Interleukin-1 beta-511 polymorphism and risk of cervical cancer", *J. Korean. Med. Sci.*, 22 (2007) 110-113.
- [138] Gomez, L.M.; Camargo, J.F.; Castiblanco, J.; Ruiz-Narváez, E.A.; Cadena, J.; Anaya, J.M.: "Analysis of IL1B, TAP1, TAP2 and IKBL polymorphisms on susceptibility to tuberculosis", *Tissue Antigens*, 67 (2006) 290-296.
- [139] Coskun, M.; Bacanli, A.; Sallakci, N.; Alpsoy, E.; Yavuzer, U.; Yegin, O.: "Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease", *Exp. Dermatol.*, 14 (2005) 124-129.
- [140] Cauci, S.; Di Santolo, M.; Casabellata, G.; Ryckman, K.; Williams, S.M.; Guaschino, S.: "Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms with bacterial vaginosis in non-pregnant Italian women", *Mol. Hum. Reprod.*, 13 (2007) 243-250.
- [141] Buraczynska, M.; Ksiazek, P.; Kubit, P.; Zaluska, W.: "Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism affects the progression of chronic renal failure", *Cytokine*, 36 (2006) 167-172.
- [142] Bid, H.K.; Manchanda, P.K.; Mittal, R.D.: "Association of interleukin-1Ra gene polymorphism in patients with bladder cancer: case control study from North India", *Urology*, 67 (2006) 1099-1104.
- [143] Lee, B.C.; Ahn, S.Y.; Doo, H.K.; Yim, S.V.; Lee, H.J.; Jin, S.Y.; Hong, S.J.; Lee, S.H.; Kim, S.D.; Seo, J.C.; Leem, K.H.; Chung, J.H.: "Susceptibility for ischemic stroke in Korean population is associated with polymorphisms of the interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha genes, but not the interleukin-1beta gene", *Neurosci. Lett.*, 357 (2004) 33-36.
- [144] Grimm, C.; Berger, I.; Tomovski, C.; Zeillinger, R.; Concin, N.; Leodolter, S.; Koelbl, H.; Tempfer, C.B.; Hefler, L.A.: "A polymorphism of the interleukin-1 receptor antagonist plays a prominent role within the interleukin-1 gene cluster in vulvar carcinogenesis", *Gynecol. Oncol.*, 92 (2004) 936-940.
- [145] Zanardini, R.; Bocchio-Chiavetto, L.; Scassellati, C.; Bonvicini, C.; Tura, G.B.; Rossi, G.; Perez, J.; Gennarelli, M.: "Association between IL-1beta -511C/T and IL-1RA (86bp)n repeats polymorphisms and schizophrenia", *J. Psychiatr. Res.*, 37(2003) 457-462.
- [146] Lin, H.J.; Tsai, S.C.; Tsai, F.J.; Chen, W.C.; Tsai, J.J.; Hsu, C.D.: "Association of interleukin 1beta and receptor antagonist gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma", *Ophthalmologica.*, 217 (2003) 358-364.
- [147] Salazar, L.A.; Hirata, M.H.; Cavalli, S.A.; Machado, M.O.; Hirata, R.D.: "Optimized procedure for DNA isolation from fresh and cryopreserved clotted human blood useful in clinical molecular testing", *Clin. Chem.*, 44 (1998) 1748-1750.

- [148] Amin, A.S.; Ragab, G.H.: "Spectrophotometric methods for the determination of anti-emetic drugs in bulk and in pharmaceutical preparations", *Anal. Sci.*, 19 (2003) 747-51.
- [149] Kim, S.J.; Lee, H.J.; Koo, H.G.; Kim, J.W.; Song, J.Y.; Kim, M.K.; Shin, D.H.; Jin, S.Y.; Hong, M.S.; Park, H.J.; Yoon, S.H.; Park, H.K.; Chung, J.H.: "Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder", *Psychiatr. Genet.*, 14 (2004) 165-167.
- [150] Niino, M.; Kikuchi, S.; Fukazawa, T.; Yabe, I.; Sasaki, H.; Tashiro, K.: "Genetic polymorphisms of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist in association with multiple sclerosis in Japanese patients", *J. Neuroimmunol.*, 118 (2001) 295-299.
- [151] Katila, H.; Hänninen, K.; Hurme, M.: "Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia", *Mol. Psychiatry.*, 4 (1999) 179-181.
- [152] Schrijver, H.M.; Crusius, J.B.; Uitdehaag, B.M.; García González, M.A.; Kostense, P.J.; Polman, C.H.; Peña, A.S.: "Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist genes with disease severity in MS", *Neurology.*, 52 (1999) 595-599.
- [153] Wang, W.F.; Liao, Y.C.; Wu, S.L.; Tsai, F.J.; Lee, C.C.; Hua, C.S.: "Association of interleukin-I beta and receptor antagonist gene polymorphisms with late onset Alzheimer's disease in Taiwan Chinese", *Eur. J. Neurol.*, 12 (2005) 609-613.
- [154] Ma, S.L.; Tang, N.L.; Lam, L.C.; Chiu, H.F.: "Lack of association of the interleukin-1beta gene polymorphism with Alzheimer's disease in a Chinese population", *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 16 (2003) 265-268.
- [155] Yu, Y.W.; Chen, T.J.; Hong, C.J.; Chen, H.M.; Tsai, S.J.: "Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response", *Neuropsychopharmacology.*, 28 (2003) 1182-1185.
- [156] Ehl, C.; Kölsch, H.; Ptok, U.; Jessen, F.; Schmitz, S.; Frahnert, C.; Schlösser, R.; Rao, M.L.; Maier, W.; Heun, R.: "Association of an interleukin-1beta gene polymorphism at position -511 with Alzheimer's disease", *Int. J. Mol. Med.*, 11 (2003) 235-238.
- [157] Buono, R.J.; Ferraro, T.N.; O'Connor, M.J.; Sperling, M.R.; Ryan, S.G.; Scattergood, T.; Mulholland, N.; Gilmore, J.; Lohoff, F.W.; Berrettini, W.H.: "Lack of association between an interleukin 1 beta (IL-1beta) gene variation and refractory temporal lobe epilepsy", *Epilepsia.*, 42 (2001) 782-784.
- [158] Katila, H.; Hänninen, K.; Hurme, M.: "Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia", *Mol. Psychiatry.*, 4 (1999) 179-181.
- [159] Ozkara, C.; Uzan, M.; Tanriverdi, T.; Baykara, O.; Ekinci, B.; Yeni, N.; Kafadar, A.; Buyru, N.: "Lack of association between IL-1beta/alpha gene polymorphisms and temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis", *Seizure.*, 15 (2006) 288-291.
- [160] Yang, J.; Si, T.; Ling, Y.; Ruan, Y.; Han, Y.; Wang, X.; Zhou, M.; Zhang, D.; Zhang, H.; Kong, Q.; Liu, C.; Li, X.; Yu, Y.; Liu, S.; Shu, L.; Ma, D.; Wei, J.; Zhang, D.: "Association study between interleukin-1beta gene (IL-1beta) and schizophrenia", *Life Sci.*, 72 (2003) 3017-3021.
- [161] Kantarci, O.H.; Atkinson, E.J.; Hebrink, D.D.; McMurray, C.T.; Weinshenker, B.G.: "Association of two variants in IL-1beta and IL-1 receptor antagonist genes with multiple sclerosis", *J. Neuroimmunol.*, 106 (2000) 220-227.
- [162] Mattila, K.M.; Rinne, J.O.; Lehtimäki, T.; Røyttä, M.; Ahonen, J.P.; Hurme, M.: "Association of an interleukin-1B gene polymorphism (-511) with Parkinson's disease in Finnish patients", *J. Med. Genet.*, 39 (2002) 400-402.
- [163] Nishimura, M.; Mizuta, I.; Mizuta, E.; Yamasaki, S.; Ohta, M.; Kuno, S.: "Influence of interleukin-1β gene polymorphisms on age-at-onset of sporadic Parkinson's disease", *Neuroscience Letters*, 284 (2000) 73-76.

- [164] Schulte, T.; Schöls, L.; Müller, T.G.; Woitalla, D.; Berger, K.; Krüger, R.: “Polymorphisms in the interleukin-1alpha and beta genes and the risk for Parkinson’s disease”, *Neuroscience Letters*, 326 (2002) 70-72.
- [165] McGeer, P.; Yasojima, K.; Mc Geer, E.G.: “Association of interleukin-1 $\beta$  polymorphisms with idiopathic Parkinson’s disease”, *Neuroscience Letters*, 326 (2000) 67-69.
- [166] Wahner, A.D.; Sinsheimer, J.S.; Bronstein, J.M.; Ritz, B.: “Inflammatory cytokine gene polymorphisms and increased risk of Parkinson disease”, *Arch. Neurol*, 64 (2007) 836- 840.

### **ELEKTRONİK YAYINLAR VE KİTAPLAR**

- (1) [stemcells.nih.gov/info/scireport/chapter8.asp](http://stemcells.nih.gov/info/scireport/chapter8.asp); 24.01.2008
- (2) [www.genome.gov/pressDisplay.cfm?photoID=10004](http://www.genome.gov/pressDisplay.cfm?photoID=10004); 24.01.2008
- (3) [www.nrc-cnrc.gc.ca/.../0503neuroscience\\_e.html](http://www.nrc-cnrc.gc.ca/.../0503neuroscience_e.html); 24.01.2008
- (4) [www.aapsj.org/view.asp?art=aapsj080369](http://www.aapsj.org/view.asp?art=aapsj080369); 24.01.2008
- (5) [www.about-dementia.com/.../parkinsons-causes.php](http://www.about-dementia.com/.../parkinsons-causes.php); 24.01.2008
- (6) [www.bentham.org/.../afeltra/afeltra\\_.htm](http://www.bentham.org/.../afeltra/afeltra_.htm); 24.01.2008
- (7) Sambrook, J.; Fritsch, E.F.; Maniatis, T.: “Molecular Cloning”, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd Ed., 1 (1989) 14.2-14.17.
- (8) Rickwood, D.; Hames, B.D.: “PCR A Practical Approach”, Oxford University Press, New York, The United States, (1991), 1-13.
- (9) Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T., Molecular Cloning’, Cold Spring Harbor Laboratory Pres, 2nd Ed., 1 (1989) 5.2-5.32.
- (10) Sambrook, J.; Fritsch, E.F.; Maniatis, T.: “Molecular Cloning”, Cold Spring Harbor Laboratory Pres, 2nd Ed., 1 (1989) 6.2-6.19.

## EK 1

Parkinson Hasta Numarası	A 260	A280	A260/280
1	0,986	0,58	1,7
2	1,17	0,65	1,8
3	1,326	0,78	1,7
4	1,372	0,98	1,4
5	1,152	0,72	1,6
6	0,96	0,64	1,5
7	1,425	0,75	1,9
8	1,458	0,81	1,8
9	1,314	0,73	1,8
10	1,41	0,94	1,5
11	1,178	0,62	1,9
12	1,258	0,74	1,7
13	1,422	0,79	1,8
14	1,088	0,68	1,6
15	1,395	0,93	1,5
16	1,121	0,59	1,9
17	1,479	0,87	1,7
18	1,314	0,73	1,8
19	0,915	0,61	1,5
20	0,884	0,52	1,7
21	1,786	0,94	1,9
22	1,558	0,82	1,9
23	1,056	0,66	1,6
24	1,062	0,59	1,8
25	1,104	0,69	1,6
26	1,444	0,76	1,9
27	1,095	0,73	1,5
28	1,296	0,81	1,6
29	1,38	0,92	1,5
30	0,969	0,51	1,9
31	1,178	0,62	1,9
32	1,275	0,75	1,7
33	1,17	0,65	1,8
34	1,411	0,83	1,7
35	1,843	0,97	1,9
36	1,275	0,85	1,5
37	1,368	0,76	1,8
38	1,173	0,69	1,7
39	1,406	0,74	1,9
40	1,264	0,79	1,6
41	0,972	0,54	1,8
42	1,071	0,63	1,7
43	1,136	0,71	1,6

44	1,596	0,84	1,9
45	1,52	0,95	1,6
46	1,458	0,81	1,8
47	1,095	0,73	1,5
48	1,104	0,69	1,6
49	1,404	0,78	1,8
50	1,638	0,91	1,8
51	1,044	0,58	1,8
52	0,96	0,64	1,5
53	1,786	0,94	1,9
54	1,275	0,75	1,7
55	1,105	0,65	1,7
56	1,408	0,88	1,6
57	0,885	0,59	1,5
58	1,122	0,66	1,7
59	1,615	0,85	1,9
60	1,501	0,79	1,9
61	1,494	0,83	1,8
62	1,472	0,92	1,6
63	1,242	0,69	1,8
64	1,184	0,74	1,6
65	1,035	0,69	1,5
66	1,482	0,78	1,9
67	1,564	0,92	1,7
68	0,867	0,51	1,7
69	1,185	0,79	1,5
70	1,292	0,68	1,9
71	1,458	0,81	1,8
72	1,314	0,73	1,8
73	1,242	0,69	1,8
74	1,326	0,78	1,7
75	1,273	0,67	1,9
76	1,184	0,74	1,6
77	0,96	0,6	1,6
78	1,38	0,92	1,5
79	1,634	0,86	1,9
80	1,422	0,79	1,8
81	1,547	0,91	1,7
82	1,672	0,88	1,9
83	1,479	0,87	1,7
84	1,729	0,91	1,9
85	1,35	0,75	1,8
86	1,003	0,59	1,7
87	1,152	0,64	1,8
88	1,444	0,76	1,9
89	1,596	0,84	1,9
90	1,207	0,71	1,7
91	0,944	0,59	1,6

92	1,035	0,69	1,5
93	1,404	0,78	1,8
94	1,748	0,92	1,9
95	1,258	0,74	1,7
96	1,185	0,79	1,5
97	1,224	0,68	1,8
98	1,184	0,74	1,6
99	1,173	0,69	1,7
100	1,404	0,78	1,8
101	1,472	0,92	1,6
102	0,867	0,51	1,7
103	1,296	0,81	1,6
104	1,314	0,73	1,8
105	1,598	0,94	1,7
106	0,952	0,56	1,7
107	1,512	0,84	1,8
108	1,168	0,73	1,6
109	1,494	0,83	1,8
110	1,17	0,78	1,5
111	0,972	0,54	1,8
112	1,007	0,53	1,9
113	1,513	0,89	1,7
114	1,548	0,86	1,8
115	1,139	0,67	1,7
116	1,344	0,84	1,6
117	1,102	0,58	1,9
118	1,332	0,74	1,8
119	1,746	0,97	1,8
120	1,184	0,74	1,6
121	1,139	0,67	1,7
122	1,11	0,74	1,5
123	1,14	0,6	1,9
124	1,088	0,64	1,7
125	1,292	0,76	1,7
126	1,344	0,84	1,6
127	1,349	0,71	1,9
128	0,885	0,59	1,5
129	1,242	0,69	1,8
130	1,248	0,78	1,6
131	1,564	0,92	1,7
132	1,258	0,74	1,7
133	1,17	0,78	1,5
134	1,638	0,91	1,8
135	1,102	0,58	1,9
136	1,024	0,64	1,6
137	1,692	0,94	1,8
138	1,463	0,77	1,9
139	1,088	0,68	1,6

140	1,488	0,93	1,6
141	1,173	0,69	1,7
142	1,387	0,73	1,9
143	1,139	0,67	1,7
144	1,512	0,84	1,8
145	1,102	0,58	1,9
146	1,408	0,88	1,6
147	1,392	0,87	1,6
148	1,365	0,91	1,5
149	1,35	0,75	1,8
150	1,121	0,59	1,9

<b>Sağlıklı Kontrol Numarası</b>	<b>A 260</b>	<b>A280</b>	<b>A260/280</b>
1	1,326	0,78	1,7
2	1,47	0,98	1,5
3	1,296	0,72	1,8
4	1,152	0,64	1,8
5	1,275	0,75	1,7
6	1,504	0,94	1,6
7	1,008	0,56	1,8
8	1,428	0,84	1,7
9	1,241	0,73	1,7
10	1,088	0,64	1,7
11	1,224	0,72	1,7
12	1,104	0,69	1,6
13	1,596	0,84	1,9
14	0,986	0,58	1,7
15	1,584	0,88	1,8
16	1,305	0,87	1,5
17	1,456	0,91	1,6
18	1,095	0,73	1,5
19	1,494	0,83	1,8
20	1,482	0,78	1,9
21	0,918	0,54	1,7
22	0,848	0,53	1,6
23	1,335	0,89	1,5
24	1,26	0,84	1,5
25	1,278	0,71	1,8
26	1,121	0,59	1,9
27	1,748	0,92	1,9
28	1,173	0,69	1,7
29	1,184	0,74	1,6
30	1,104	0,69	1,6
31	1,458	0,81	1,8
32	1,224	0,72	1,7
33	1,425	0,75	1,9
34	1,152	0,64	1,8
35	1,456	0,91	1,6
36	1,245	0,83	1,5
37	1,36	0,8	1,7
38	1,692	0,94	1,8
39	1,512	0,84	1,8
40	1,241	0,73	1,7
41	0,944	0,59	1,6
42	0,765	0,51	1,5
43	1,311	0,69	1,9
44	1,411	0,83	1,7
45	0,928	0,58	1,6
46	1,672	0,88	1,9
47	1,566	0,87	1,8

48	1,547	0,91	1,7
49	1,185	0,79	1,5
50	1,224	0,68	1,8
51	1,406	0,74	1,9
52	1,242	0,69	1,8
53	1,343	0,79	1,7
54	1,088	0,68	1,6
55	1,11	0,74	1,5
56	1,311	0,69	1,9
57	1,343	0,79	1,7
58	1,088	0,68	1,6
59	1,332	0,74	1,8
60	1,173	0,69	1,7
61	1,843	0,97	1,9
62	1,445	0,85	1,7
63	1,368	0,76	1,8
64	1,035	0,69	1,5
65	1,666	0,98	1,7
66	1,368	0,72	1,9
67	1,088	0,64	1,7
68	1,2	0,75	1,6
69	1,458	0,81	1,8
70	1,666	0,98	1,7
71	1,152	0,72	1,6
72	1,152	0,64	1,8
73	1,125	0,75	1,5
74	1,539	0,81	1,9
75	1,428	0,84	1,7
76	1,278	0,71	1,8
77	0,96	0,64	1,5
78	1,728	0,96	1,8
79	1,479	0,87	1,7
80	1,729	0,91	1,9
81	1,264	0,79	1,6
82	1,224	0,68	1,8
83	1,258	0,74	1,7
84	1,173	0,69	1,7
85	1,748	0,92	1,9
86	1,242	0,69	1,8
87	1,11	0,74	1,5
88	1,311	0,69	1,9
89	1,296	0,81	1,6
90	1,368	0,72	1,9
91	1,35	0,75	1,8
92	1,216	0,64	1,9
93	1,456	0,91	1,6
94	1,494	0,83	1,8
95	0,87	0,58	1,5

96	1,584	0,88	1,8
97	1,479	0,87	1,7
98	1,729	0,91	1,9
99	1,494	0,83	1,8
100	1,17	0,78	1,5
101	0,972	0,54	1,8
102	1,007	0,53	1,9
103	1,513	0,89	1,7
104	1,376	0,86	1,6
105	1,072	0,67	1,6
106	1,596	0,84	1,9
107	0,87	0,58	1,5
108	1,088	0,64	1,7
109	1,368	0,76	1,8
110	1,596	0,84	1,9
111	1,278	0,71	1,8
112	1,003	0,59	1,7
113	1,242	0,69	1,8
114	1,248	0,78	1,6
115	1,472	0,92	1,6
116	1,406	0,74	1,9
117	1,17	0,78	1,5
118	1,638	0,91	1,8
119	1,479	0,87	1,7
120	1,456	0,91	1,6
121	1,425	0,75	1,9
122	1,003	0,59	1,7
123	1,088	0,64	1,7
124	1,444	0,76	1,9
125	1,512	0,84	1,8
126	1,065	0,71	1,5
127	0,972	0,54	1,8
128	1,134	0,63	1,8
129	1,278	0,71	1,8
130	1,344	0,84	1,6
131	1,425	0,95	1,5
132	1,215	0,81	1,5
133	1,387	0,73	1,9
134	1,008	0,56	1,8
135	1,596	0,84	1,9
136	1,241	0,73	1,7
137	1,024	0,64	1,6
138	1,224	0,72	1,7
139	1,242	0,69	1,8
140	1,428	0,84	1,7
141	0,928	0,58	1,6
142	1,32	0,88	1,5
143	1,392	0,87	1,6

144	1,729	0,91	1,9
145	1,241	0,73	1,7
146	1,245	0,83	1,5
147	1,17	0,78	1,5
148	0,972	0,54	1,8
149	1,577	0,83	1,9
150	1,343	0,79	1,7

## ÖZGEÇMİŞ

12.12.1983 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlk okul tahsilimi 1989-1994 yılları arasında Ambarlı İlk Okulu'nda, orta okul ve lise tahsilimi 1994-2001 yılları arasında Gaziosmanpaşa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'ndeki lisans eğitimimi 2005 yılında bitirdim.

Lisans eğitimim esnasında mikrobiyoloji ve moleküler biyoloji stajları yaptım. Prof. Dr. Meral Birbir gözetmenliğinde "Aşırı halofilik bakterilerin tereyağını hidrolizi" isimli öğrenci projesini yaptım ve 07.10.2003 tarihinde 10. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi'nde sözlü olarak sundum. 22.06.2004-13.08.2004 tarihleri arasında Köln Üniversitesi Genetik Enstitüsü'nde yaptığım stajda Prof. Dr. Karin Schnetz gözetmenliğinde "ECOR suşlarındaki bgl/ Z5211.Z5214 lokusların analizi" adlı projeyi yaptım. 3.9.2004-3.10.2004 tarihleri arasında TC Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Biyoloji İhtisas Dairesi'nde şüpheli insanlarda kan, kemik, kıl, tırnak, doku gibi numunelerin kullanımıyla kimlik tespitlerinin gerçekleştirilmesi üzerine staj yaptım. Yrd. Doç. Dr. Ahmet Arman gözetmenliğinde, "Türk Parkinson Hastaları'nda İnterlökin-1 Gen Polimorfizmleri'nin Araştırılması" ve "Türk Multipl Skleroz (MS) Hastaları'nda İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti (IL-1RN) ve İnterlökin-1B Gen Polimorfizmleri" adlı projeler üzerinde halen çalışmaktayım.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince çeşitli kongrelere katılarak sözlü ve poster sunumlar yaptım. 2001-2005 yılları arasında Biyoloji Araştırmalar Laboratuvarı Kulübü (İstanbul Üniversitesi)'nde gerçekleştirdiğim bir çok faaliyetin yanı sıra "Virüs" bilimsel öğrenci dergisinin editörlüğünü yaptım. 2006-2007 yılları arasında Profilo Anadolu Teknik Lisesi'nde biyoloji, kimya ve sağlık bilgisi öğretmenliği yaptım.