



**ALZHEİMER HASTA MODELİNDE IL1R1 GEN
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nida BUZACI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Nida BUZACI

07/06/2024

ALZHEİMER HASTA MODELİNDE IL1R1 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI (Yüksek Lisans Tezi)

Nida BUZACI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2024

ÖZET

Alzheimer hastalığı dünyada yaygın olarak gözlemlenen, progresif, nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığı multifaktöriyel bir hastalıktır; genetik, immünolojik ve çevresel etmenler bu hastalığı patolojisinde bulunmaktadır. Alzheimer hastalığının patolojisi incelendiğinde temel olarak amiloid beta plak oluşumları ve tau hiperfosforilasyonu gözlenmektedir. Son dönemlerde Alzheimer hastalığı ve dahil olduğu nörodejeneratif hastalıklar nöroinflamasyon ile yakından ilişkili bulunmuştur. Nöroinflamasyon durumunda beyindeki hasara karşı mikrogliya ve astrosit uyarımı çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırabilmektedir. Bu sitokinlerin salınımı ve ekspresyonu inflamasyon açısından önem arz etmektedir. Alzheimer hastalığında IL1 sitokinin aşırı ekspresyon gözlenmiştir ve bu durum amiloid plak oluşumu gibi Alzheimer hastalığının patolojisinde de bulunan birçok risk faktörünün gen ürünleri ile yakından ilişkilendirilmiştir. IL1; IL1 α , IL1 β ve IL1Ra moleküllerini içermektedir. IL1 α ve IL1 β 'nin fonksiyonlarını yerine getirebilmek için IL1R1 reseptörüne bağlanması gerekmektedir. Bağlanan bu sitokinler ILR1 için birer ligandır ve çeşitli sinyal yollarını uyarabilmektedir. *IL1R1* geni ilgili sitokinlerin işlevsel hale gelmesinde etkili oldukları için çalışma konumuzda hedef olarak seçilmiş ve *IL1R1* geninin varyantı olan rs2234650 polimorfizmi Alzheimer hastalığı bağlamında incelenmiştir. Çalışmamıza 93 Alzheimer hastası ve 102 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hastalardan alınan periferik kandan DNA izolasyonu yapılmış, ardından ilgili bölge için spesifik primerler kullanılarak PCR ile bölgenin amplifikasyonu sağlanıp *Pst1* restriksiyon enzim yardımıyla RFLP yöntemi ile polimorfizm belirlenmiştir. Çalışılan popülasyonda CC genotip oranı Alzheimer hasta grubunda %33,3, sağlıklı gönüllü grubunda %42,15 olarak tespit edilmiştir. CT genotip oranı Alzheimer hasta grubunda %54,83, sağlıklı gönüllü grubunda %44,11 olarak ve TT genotip oranı Alzheimer hasta grubunda %11,8, sağlıklı gönüllü grubunda %13,7 olarak tespit edilmiştir. C ve T alelinin sıklıkları ise Alzheimer hasta grubunda sırasıyla %60,7 ve %39,2, sağlıklı gönüllü grubunda ise %64,2 ve %35,7 olarak bulunmuştur. Bu değerler varyant sınıflandırma veri tabanı olan Franklin'de bulunan rs2234650 varyant bilgileri ile karşılaştırıldığında Türk ve Asya popülasyonu ile tutarlı bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil edilen gönüllüler arasında hasta ve kontrol grubunda en çok tekrar eden genotip CT genotipi olmuştur. Çalışılan deney grubunda elde edilen verilere göre *IL1R1* geninin rs2234650 varyantında T alelinin homozigot veya heterozigot durumda taşınması durumunda p değeri 0,206 iken odd ratio değeri 1,46 bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi çalışma grubundaki gönüllü sayısının artması ile T alelini taşımanın hastalığa yakalanma riskini artırabileceği öngörüsünde bulunulabilir. Alzheimer hastalığı ve *IL1R1* geninin rs2234650 varyantı arasındaki ilişki ilk defa araştırılmıştır. Aralarındaki ilişkinin daha açık bir şekilde anlaşılabilmesi için farklı popülasyonlarda ve daha büyük örneklem grupları ile çalışma yapılması gerekmektedir.

Bilim Kodu : 20326
Anahtar Kelimeler : Alzheimer hastalığı, Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNPs), interlökin 1 tip 1 reseptörü (IL1R1), rs2234650.
Sayfa Adedi : 91
Danışman : Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN

INVESTIGATION OF IL1R1 GENE POLYMORPHISMS IN AN ALZHEIMER PATIENT MODEL

(M. Sc. Thesis)

Nida BUZACI

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2024

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a progressive, neurodegenerative disease that is widely observed around the world. Alzheimer's disease is a multifactorial disease; genetic, immunological and environmental factors are involved in the pathology of this disease. When the pathology of Alzheimer's disease is examined, mainly amyloid beta plaque formations and tau hyperphosphorylation are observed. Recently, Alzheimer's disease and related neurodegenerative diseases have been found to be closely related to neuroinflammation. In case of neuroinflammation, microglia and astrocyte stimulation against damage in the brain can increase the release of various pro-inflammatory cytokines. The release and expression of these cytokines are important for inflammation. Overexpression of the cytokine IL1 has been observed in Alzheimer's disease and has been closely associated with gene products of many risk factors that are also implicated in the pathology of Alzheimer's disease, such as amyloid beta plaque formation. IL1 contains IL1 α , IL1 β and IL1Ra molecules. IL1 α and IL1 β must bind to the IL1R1 receptor in order to perform their functions. These bound cytokines are ligands for IL1R1 and can stimulate various signaling pathways. The *IL1R1* gene was chosen as the target in our study because it is effective in the activation of relevant cytokines, and the rs2234650 polymorphism, a variant of the *IL1R1* gene, was examined in the context of Alzheimer's disease. 93 Alzheimer's patients and 102 healthy volunteers were included in our study. DNA was isolated from the peripheral blood taken from the patients, then the region was amplified by PCR using specific primers for the relevant region, and the polymorphism was determined by the RFLP method with the help of *Pst*I restriction enzyme. In the studied population, the CC genotype rate was found to be 33.3% in the Alzheimer's patient group and 42.15% in the healthy volunteer group. The CT genotype rate was found to be 54.83% in the Alzheimer's patient group and 44.11% in the healthy volunteer group, and the TT genotype rate was 11.8% in the Alzheimer's patient group and 13.7% in the healthy volunteer group. The frequencies of the C and T alleles were found to be 60.7% and 39.2%, respectively, in the Alzheimer's patient group and 64.2% and 35.7% in the healthy volunteer group. When these values were compared with the rs2234650 variant information in Franklin, a variant classification database, they were found to be consistent with the Turkish and Asian populations. Among the volunteers included in this study, the most recurring genotype in the patient and control groups was the CT genotype. According to the data obtained in the experimental group studied, if the T allele in the rs2234650 variant of the *IL1R1* gene was carried in a homozygous or heterozygous state, the p value was 0.206 and the odd ratio value was 1.46. Even if this situation is not statistically significant, it can be predicted that carrying the T allele may increase the risk of contracting the disease as the number of volunteers in the study group increases. The relationship between Alzheimer's disease and the rs2234650 variant of the *IL1R1* gene has been investigated for the first time. In order to understand the relationship between them more clearly, studies need to be conducted in different populations and with larger sample groups.

Science Code : 20326
Key Words : Alzheimer's disease, Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), interleukin1 type 1 receptor (IL1R1), , rs2234650.
Page Number : 91
Supervisor : Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN

TEŞEKKÜR

Akademik kariyerin en önemli adımlarında birisi olan yüksek lisans eğitimim süresince tez konumun belirlenmesinde, deney süreçlerinin planlanmasında ve çalışmamın her aşamasında maddi manevi yanımda bulunan, tecrübe ve önerileriyle her daim desteğini hissettiğim danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN'a teşekkür ederim. Tez çalışmamın planlanıp deneylerimizin yürütülmesinde fiziksel şartlarından faydalandığımı Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi yönetimi ve çalışanlarına, deney süresince her sorumuza cevap bulduğumuz Sayın Doç. Dr. Duygu DUMAN'a teşekkür ederim. Ayrıca deneylerin sonucunda elde ettiğim sonuçların istatistiksel analizlerinde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. M. Türker DUMAN'a teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca tüm süreci birlikte planladığımız, tez yazım ve deney aşamalarında birbirimizi sürekli motive ettiğimiz, tezim yetişmeyecek stresıyla her gözyaşı döktüğümde beni sakinleştiren deney arkadaşım Zehranur ÇOLAK'a ve hayatımda olan, benden desteğini esirgemeyen tüm dostlarıma teşekkür ederim. Hayatımın ilk gününden beri bana her konuda en büyük desteği sağlayan ve yol gösteren, hayatım boyunca evlatları olmaktan her daim gurur duyduğum annem Songül BUZACI ve babam Atilla BUZACI'ya, desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ablam Seda BAYTOK ve eniştem Can BAYTOK'a ayrıca hayatımızın neşe kaynağı olan yeğenim Neva'ya teşekkür ederim. Ayrıca bu tez çalışmasının gerçekleşebilmesi için çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm gönüllülere teşekkür ederim. Yüksek lisans eğitim sürecimde TÜBİTAK BİDEB 2210-A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Bursu ile eğitim sürecimi destekleyen ve bu destek için beni tercih eden TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Demans	5
2.2. Alzheimer Hastalığı.....	5
2.2.1. Alzheimer hastalığının epidemiyolojisi	7
2.2.2. Alzheimer hastalığının risk faktörleri	7
2.2.3. Alzheimer hastalığının semptomları	9
2.2.4. Alzheimer hastalığının patolojisi	10
2.2.5. İnflamasyon.....	15
2.2.6. Alzheimer hastalığının genetiği	16
2.2.7. Alzheimer hastalığının tanı ve tedavisi	21
2.2.8. Alzheimer hastalığının evreleri	23
2.2.9. Alzheimer hastalığı ve epigenetik	24
2.3. Bağışıklık.....	25
2.3.1. Sitokinler	26
2.3.2. Sitokinlerin sınıflandırılması.....	27
2.4. Interlökin-1	30

Sayfa

2.4.1. İnterlökin reseptörler	32
2.4.2. IL1 reseptörleri	33
2.4.3. IL1 reseptör kompleksi.....	37
2.5. <i>IL1R1</i> Geni	38
2.5.1. Ligandların bağlanması ve IL1R1 işleyişi	40
2.6. Nöroinflamasyon	44
2.6.1. IL1R1- Nöroinflamasyon	48
2.6.2. Nöroinflamasyon ve Alzheimer hastalığı.....	48
2.7. Genetik Polimorfizm	51
3. MATERYAL METOT.....	53
3.1. Örneklem ve Hasta Seçim	53
3.2. DNA İzolasyonu	53
3.3. Nanodrop ile İzole Edilen DNA'nın Saflık ve Konsantrasyon Ölçümü	53
3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	54
3.5. Agaroz Jel Elektroforezi	55
3.6. Restriksiyon Enzimiyle Kesim	55
3.7. Agaroz Jel Elektroforezi	57
3.8. İstatistiksel Analiz	58
4. BULGULAR	59
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	73
ÖZGEÇMİŞ	91

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. İnterlökin tipleri ve interlökinlerin bazı özellikleri	30
Çizelge 2.2. İnterlökin reseptör çeşitleri ve bazı özellikleri.....	35
Çizelge 3.1. PCR reaksiyonunun primerleri.....	54
Çizelge 3.2. PCR reaksiyonunun bileşenleri	54
Çizelge 3.3. <i>IL1R1</i> gen bölgesinin amplifikasyonu için uygulanan PCR programı.....	55
Çizelge 3.4. Restriksiyon enzimi ile kesim deneyinin bileşenleri.....	56
Çizelge 3.5. <i>PstI</i> restriksiyon enzimi kesim noktaları.....	56
Çizelge 4.1. rs2234650 mutasyon taraması sonucu genotip ve allel dağılımları	62
Çizelge 4.2. Alzheimer hastalarının ve kontrol grubu verilerine göre hesaplanan alel frekans değerleri.....	62

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Sağlıklı birey ve Alzheimer hastası bireylerin beyin yapısının karşılaştırılması	6
Şekil 2.2. Alzheimer hastalığının risk faktörleri	9
Şekil 2.3. Alzheimer hastalığının nöropatolojik özellikleri	10
Şekil 2.4. Alzheimer hastalığında amiloid beta hipotezi ve amiloid plak oluşumu.....	12
Şekil 2.5. Alzheimer hastalığında tau hiperfosforilasyon hipotezi ve nörofibriller yumakların oluşması	13
Şekil 2.6. Alzheimer hastalığında katkısı bulunan genler	16
Şekil 2.7. <i>IL1R1</i> geninin kromozomal lokasyonu	38
Şekil 2.8. IL-1 sinyali ve <i>IL1R1</i> 'in bu süreçteki işleyişi	44
Şekil 2.9. Sağlıklı ve nörodejeneratif hastalıklarda glial hücrelerin farklı durumları....	47
Şekil 2.10. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi.....	50
Şekil 2.11. Tek nükleotid polimorfizmi	52
Şekil 3.1. RFLP yöntemi ile <i>IL1R1</i> geninde C→T polimorfizminin saptanması	57
Şekil 3.2. Çalışmamızın deney akışı	58
Şekil 4.1. <i>IL1R1</i> geni rs2234650 varyantı agaroz jel elektroforezi görüntüsü.....	59
Şekil 4.2. <i>IL1R1</i> geni rs2234650 varyantı enzim kesimi jel elektroforezi görüntüsü....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklamalar
AD	Alzheimer Hastalığı
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid Beta Precursor Protein
Aβ	Amiloid Beta Protein
DD	Ölüm Alanı
DTT	Ditiotreitol
EBAH	Erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GBAH	Geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
IL1	İnterlökin-1
IL1R1	Tip I İnterlökin 1 Reseptörü
IL-1RA	IL-1 Reseptör Antagonisti
IL-1α	İnterlökin-1 Alfa
IL-1β	İnterlökin-1 Beta
IRAK	IL-1R-ilişkili Kinaz
JNK	C-Jun N-Terminal Kinaz
KBB	Kan- Beyin Bariyeri
MAPK	Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz
NF-Kβ	Nükleer Faktör Kappa B
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PSEN1	Presenilin-1
PSEN2	Presenilin-2
RFLP	Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi
RISC	RNA ile İndüklenen Susturma Kompleksi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
TIR	Toll/interlökin-1 Reseptörü

Kısaltmalar**Açıklamalar****TLR**

Toll Benzeri Reseptör

TNF- α

Tumor Necrosis Factor A

TOLLIP

Toll Etkileşimli Protein

TRAF-6

Tümör Nekroz Faktörü ile İlişkili Faktör 6

 μ l

Mikrolitre



1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı hafızayı, düşünme becerisini ve davranışlara etki edebilen progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığı; genetik, epigenetik, çevre koşulları gibi multifaktöriyel sebeplerden kaynaklanabilir. Bu hastalık erken başlangıçlı ya da geç başlangıçlı olabilir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında *APP* geni, *PSEN1* ve *PSEN2* geni etkilidir. Bununla birlikte geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında *APOE* geni etkili bulunmuştur. Ayrıca yaş, aile öyküsü, Down sendromu, kafa yaralanmaları, kalp-damar hastalığı, sigara içmek, obezite, diyabet, yüksek tansiyon ve yüksek kolesterol gibi durumlar Alzheimer için çeşitli risk faktörleridir [1].

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın türüdür ve demans hastalığının 2020 yılında dünya genelinde 55 milyondan fazla insanı etkilediği düşünülmektedir. Bu sayının her 20 yılda bir yaklaşık iki katına çıkması ve 2050'de 139 milyonu aşması beklenmektedir [2].

Bu hastalığın görülme sıklığı yaşın artmasına paralel olarak artmaktadır ve genellikle 65 yaş ve üzerinde gözlenmektedir. Alzheimer hastalığının belirtileri erken aşamalarda hafif unutma, düşünmede zorluk gibi hayatın akışını çok değiştirmeyen belirtilerdir. Ancak ilerleyen evrelerde hafıza kaybı, bilişsel yeteneklerde kayıp ve son evrelerde yürümek ve yeme, çiğneme hareketini unutmak gibi günlük yaşamın vazifelerini yerine getiremeyecek kadar şiddetli kayıplar yaşanmaktadır. İlerleyen evrelerde bu hastaların bakıma muhtaç olması yüksek muhtemeldir [3].

Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde iki ana mekanizma bulunmaktadır. Bunlar; Amiloid-Beta ($A\beta$) plaklarının oluşması ve Tau proteininin hiperfosforilasyonudur. Tau hiperfosforilasyonu hücre içinde birikerek nörofibriller yumaklar oluşturur, $A\beta$ agregatları ise hücre dışında plak olarak birikir. Bu birikimlerin sonucunda nöronların birbiri ile olan etkileşim ve iletişimleri bozulur, sonrasında ise nöronların ölümü gerçekleşir. Amiloid-beta peptidi, amiloid beta prekürsör proteinlerin bir parçasıdır. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisindeki önemi ise APP proteininin β sekretaz enzimleriyle kesilerek beta amiloidleri oluşturmasını ardından da ortaya çıkan bu beta amiloid peptidlerin birbirine yanlış katlanmalar yaparak birbirlerine yapışıp genişleyerek plakları oluşturmasında etkilidir. Bu durum nöronlar için toksiktir ve nöronların iletişimini engellemektedir. Beyinde oluşan $A\beta$ plakları sağlıklı bireylerde temizlenerek ortadan kaldırılabilir [4].

Hastalığın diğer patolojik bulgusu ise Tau proteinlerinin hiperfosforilasyonunu içermektedir. Tau proteinlerinin esas görevi, aksonlarda görevli mikrotübülleri bir arada tutmaktır. Bu durum Tau proteinlerini nöral hücrelerde iletişim, nöral gelişim gibi hayati görevlerin bir parçası haline getirmiştir. Tau proteinlerinin hücre içindeki anormal birikimi nörofibriler yumaklar oluşumu sağlayarak nöronlar için toksisite yaratmaktadır. Bu durumun sonucunda nöronlar görev yeteneklerini kaybeder ve ileriki aşamalarda nöral kayıplar yaşanmaktadır [5].

Nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıklarda ortak bir mekanizma olarak görülmektedir, bu inflamasyon durumunun Alzheimer dahil diğer hastalıklarda sebep mi, ilerleyici bir faktör mü olduğu araştırılmaktadır. Nöroinflamasyon sürecinde mikroglialar ve astrositler görevlidir. Beyinde tespit edilen bir hasar durumunda uyarılan bu hücreler beyindeki hasarı gidermek için pro-inflamatuvar sitokin salınımını uyarır. Tam tersine beyinde bir hasar olmadığı durumlarda ise anti-inflamatuvar sitokin salınımını uyararak beyin homeostasını korumaya yardımcı olmaktadır [6].

Vücutta herhangi bir enfeksiyon durumunda bağışıklık sistemi enfeksiyon ya da patojenik duruma karşı uyarılır ve immün cevap oluşumu sağlanır. Bağışıklık sisteminin uyarılma sürecinde hücreler arasında iletişimi sağlayan medyatörler sitokinlerdir [7].

Bir sitokinin davranışı, kaynaklandığı hücreyi ya da yakındaki hücreleri etkileyebilir veya daha vücudun tamamında etkili olarak endokrin bir etki yaratabilir. Sitokinler farklı hücrelerden kaynaklanabilir. Sitokinler proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar olarak gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmaya göre; pro-inflamatuvar sitokinler TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2 ve IL-6'dır. Anti-inflamatuvar sitokinler ise, IL-4, IL-10, IL 12 ve IL-13'dür. Pro-inflamatuvar sitokinler herhangi bir enfektif bir durum algılandığında immün yanıtın oluşturulması ve enfeksiyonun baskılanması için salınırlar. Anti-inflamatuvar sitokinler, proinflamatuvar sitokinlerin enfeksiyona karşı artan bağışıklığını baskılamak için salınan sitokinlerdir [8].

IL1 akut ve kronik enflamasyonda oldukça kritik bir sitokindir. Gerekli sinyalleri aldıktan sonra salınan sitokinlerin amacı immün yanıt oluşturmak ve enfektif durum geçtikten sonra ise immün yanıtı baskılamaktır. IL1 ailesi sitokin ailesinden birisidir ve 11 üyeden oluşmaktadır. Bunlar; IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-18, IL-36Ra, IL-36 α , IL-37, IL-36 β , IL-

36γ, IL-38 ve IL-33tür. IL-1 sitokinlerin ilgili genleri 2. Kromozomda kodlanır. Yapılan çalışmalarda IL-1sitokininin IL-1α ve IL-1β proteinlerini içerdiği tespit edilmiştir. IL-1α ve IL-1β farklı genler tarafından kodlanırlar ancak işlenirken IL-1R1'e bağlanırlar [9].

IL-1R ailesinden IL-1R1 ailesi ligand bağlanma alanı, 3 Ig (immünglobulin) benzeri alan (D1, D2, D3), TIR alanlarından oluşmaktadır ve hücre yüzeyinde bulunurlar. Bu alanlar IL-1α ve IL-1β agonist etkili ligandların ligand bağlanma bölgesinden reseptöre bağlanarak TIR alanlarının konformasyonel değişiklikler ile sinyal iletimini başlatır. Bu sinyal iletimi TOLLIP, MYD88 ve IRAK aile üyeleri gibi adaptör moleküllerinin TIR alanları aracılığıyla aktivitesini içerir. Bu mekanizmanın aktivasyonu NF-kappa-B, MAPK, p38 ve JNK gibi nöroinflamasyonda etkisi olabilen sinyal yollarını aktive edebilir [10].

IL1 sitokininin Alzheimer hastalığında aşırı ekspresyonu çalışmalara tespit edilmiştir. Ayrıca nöroinflamasyon durumunda beyinden uyarılarak salınan IL1β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin beyinde inflamasyon durumu bittiğinde dahi uyarılarak salınması nöroinflamasyonu bitirmek yerine inflamasyonun ilerlemesine ve nöral kayıplara, nörotoksitenin ilerlemesine ve amiloid kaskadına katkı sağlayabilirler. Alzheimer hastalığının günümüzde hala etkin bir tedavisinin yoktur. Dolayısıyla IL1 ve IL1'in aktivitesinde etkili olan reseptörler hakkında yapılan çeşitli varyant çalışmaları risk faktörü veya biyomarkır olarak kullanımda potansiyel bir hedef olarak değerlendirilebilir.

Alzheimer hastaları ile yapılan bu çalışma ile *IL1R1* genindeki rs2234650 varyantının araştırılması ve hastalıkta etkili bir mekanizmasının olup olmadığının aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu çalışma, Türk popülasyonunda *IL1R1* genindeki rs2234650 varyant değişikliklerinin Alzheimer hastalığında çalışılacağı ilk proje olacaktır. Dünyanın farklı bölgelerinde *IL1R1* geninin farklı hastalıklar ile ilgili çeşitli varyant çalışmaları yapılmıştır ancak Alzheimer hastalığında bu reseptör geninin bu hastalıkla ilişkilendirilmesi ile ilgili literatürlere rastlanılmamıştır. Bu çalışmada *IL1R1* geninde rs2234650 varyantındaki değişimin incelenmesinde bu varyantın hastalarda bulunması değerlendirilmiş ve mutant alel olan T alelini taşıma sıklığının hastalığa yakalanma riskinde ve hastalığa yakalanma noktasındaki yatkınlık yaratıp yaratmayacağı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demans

Demans hafızada düşünme, davranış, öğrenme gibi mental görevlerin işleyişinin bozulması ile karakterize olan, ilerleyici bir bilişsel gerileme sendromudur. Demansın bulguları ekseriyetle kalıcı ve ilerleyicidir [11]. Genel olarak demansın yaşlıları etkilediği düşünülse de demans yaşlanma sürecinin doğal bir parçası değildir. Demansta, normal yaşlanma sürecinde etkilenen bilişsel işlev değişikliklerinden daha fazla bir bozulma gerçekleşir. Bunun sonucunda, unutkanlık, hafıza ve yürütücü fonksiyonlarda bozulma, çevreyle ilişki ve ilginin bozulması, kişilik özelliklerinin değişmesi gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir [12].

WHO 2023 verilerine göre dünya çapında 55 milyondan fazla insanda bunama şikayetine sahiptir bununla birlikte her yıl, yaklaşık 10 milyon yeni vaka tespiti yapılmaktadır. Demans dünya genelinde yedinci önde gelen ölüm nedenidir. Ayrıca dünya çapında yaşlı bireyler arasında engelliliğin ve bağımlılığın en önemli sebeplerinden bir tanesidir [13].

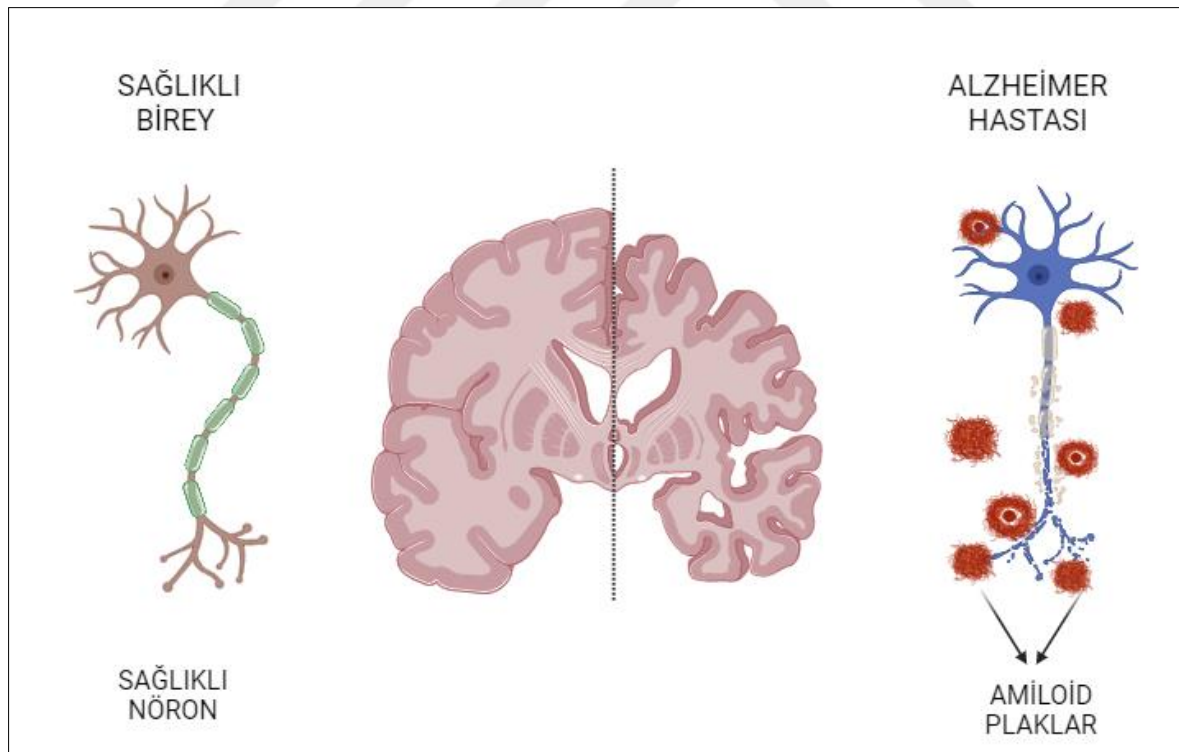
Tarihin farklı dönemlerinde insanların yaşlandıkça zihinsel fonksiyonlarının azalıp unutkanlığının artması farklı bilim adamları tarafından belirlenip üzerinde çalışılmıştır. Ancak Modern Çağ'da demans, Philippe Pinel tarafından ilk kez 1797'de tıbbi bir terim olarak kabul edilmiştir [14]. Demans, ilerleyici bilişsel gerilemeyi tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Demansın farklı alt tipleri vardır ve bunlar demansın nedenine göre kategorize edilir. Demansın 4 yaygın tipi Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve frontotemporal demanstır [15].

2.2. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), yaşın ilerlemesine bağlı olarak görülen, ilerleyici hafıza kaybı ile karakterize edilen en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığı (AH) ilk defa 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından belirlenmiştir. 1901 yılında 51 yaşında olan Auguste Deter adlı kadın hastadaki anlamada fakirlik, afazi, paranoya, ani ve tahmin edilemeyen davranışlar, halüsinasyonlar, aşırı unutkanlık gibi şikayetlerin hastanın beyni ile arasındaki bağlantıyı merak eden Dr. Alois Alzheimer, Auguste Deter adlı kadın hasta ile

ilgili gelişmeleri 5 yıl süreyle takip etmiştir. 1906 yılında ölen Auguste Deter'in beyni Dr. Alois Alzheimer tarafından incelenmiştir ve beyinde anormal bulgulara rastlanmıştır. Çalışmalarının neticesinde Dr. Alois Alzheimer hastanın beyinde yuvarlak plaklar ve kopmuş sinir uzantıları biçiminde iplikçikler tespit etmiştir. Bu bulguların ışığında edilen sonuçlarda, tespit edilen bu patolojik bulguların Alzheimer hastalığı ile karakterize olan; beyinde biriken amiloid plak ve nörofibriller yumağı olarak adlandırılan anormal proteinler olduğu açığa çıkmıştır (Şekil 2.1) . Dr. Alois Alzheimer sonuçları Tübingen'de düzenlenen 37. Psikiyatri Konferansında sunmuştur. Ancak bu hastalığa Alzheimer hastalığı adını 1910 yılında Dr. Emil Krapelin vermiştir [16].

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın tipidir ve tüm demans hastalıklarının 2/3'ünü oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı nöronlardaki ve sinapslardaki bazı kayıplardan dolayı ortaya çıkan; hafıza, anlama ve zekâ gibi bazı bilişsel işlevlerde bozulma, hastanın kendi bakımını karşılayamama, çeşitli davranış bozuklukları gibi ilerleyici bir nörodejeneratif bir hastalıktır [12].



Şekil 2.1. Sağlıklı birey ve Alzheimer hastası bireylerin beyin yapısının karşılaştırılması [17]

2.2.1. Alzheimer hastalığının epidemiyolojisi

Alzheimer hastalığı ile yaşayan insan sayısı dünyada günbegün katlanarak artmaktadır. Bunun asıl sebebi 65 yaş üstü nüfusun gittikçe artmasıdır. 2022 verilerine göre Amerika’da yaklaşık 6,5 milyon Alzheimer hastası olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte 2023 yılında 65 yaş ve üstünde 6,7 milyon Amerikalı vatandaşın Alzheimer ile mücadele ettiği bilinmektedir. Ayrıca bu verilerin %70’i 75 yaş üstü vatandaşlardan oluşmaktadır. Ayrıca dünya genelinde yaklaşık 44 milyon insanın Alzheimer hastalığı veya demansın bir formu ile yaşadığı öngörülmektedir (NIA, 2021). Ayrıca istatistiklere göre Amerika’da her 3 yaşlıdan 1’i demansın herhangi bir tipi nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bununla birlikte Alzheimer’li bireyler teşhis konulmasının ardından yaklaşık 4 yıl ile 8 yıl arası hayatta kaldığı tespit edilirken, hastalığın seyri ve bakım gibi bazı faktörler ile bu süre 20 yıla kadar uzayabilir. Türkiye’de yaklaşık 600,000 Alzheimer hastası olduğu tahmin edilmektedir [18].

Gerek gelişmiş gerek de gelişmekte olan ülkelerde nüfusların gün geçtikçe yaşlandığı düşünülürse, risk altındaki insanların sayısı da artacaktır. Alzheimer ve demans olan kişiler ve onların bakım masraflarının maliyetleri bir hayli fazladır. Amerika’da bu bakım gerektiren hastaların masraflarının 2050 yılında 1 trilyon doları bulacağı öngörülmektedir. Yani Alzheimer hastalığının gelecek yıllarda görülme sıklığının artması ile bu hastalığın sebep olduğu sağlık maliyeti önemli oranda artacaktır [19, 20]. Bu hastalığın global olarak yaklaşık 44 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir [21].

2.2.2. Alzheimer hastalığının risk faktörleri

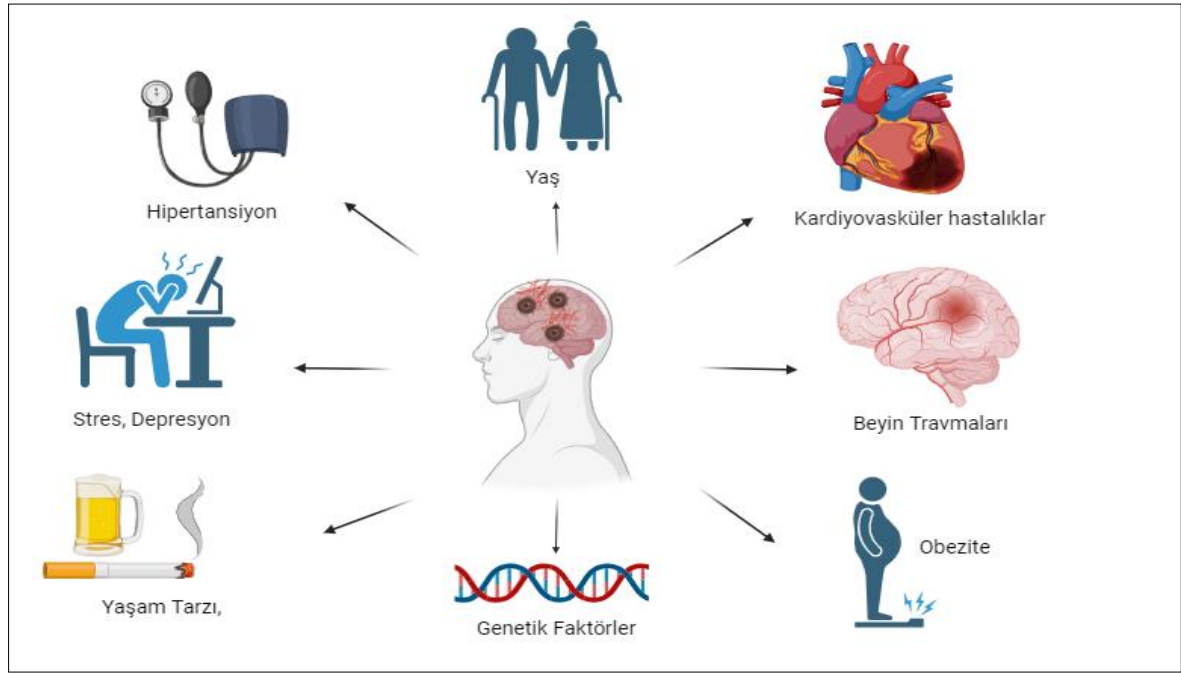
Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında etkili olan birçok risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar; ilerleyen yaş, cinsiyet, serebrovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, sigara ve alkol tüketimi, yetersiz fiziksel aktivite, depresyon, stres, kafa yaralamaları ve kafa travmaları, enfeksiyonlar, uykusuzluk, bazı genetik ve çevresel faktörler olabilir (Şekil 2.2).

Yapılan çalışmalarda yaş arttıkça Alzheimer hastalığının görülme sıklığının arttığı görülmektedir. Özellikle 65 yaş üstü kişilerde bu oran artar. Ancak yaşın ilerlemesi Alzheimer hastalığına sebep olmaz sadece en önemli risk faktörü olarak söylenebilir [22]. Ayrıca cinsiyete bağlı olarak yapılan çalışmalarda kadınların hastalığa erkeklerden daha sık

yakalandığı belirlenmiştir. Bilim insanları tarafından Bazı zıt fikirler sunulsa da istatistikler kadınların erkeklere göre hastalığa yakalanma olasılığının daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Bu durumun Sebebi, kadınların erkeklere nazaran ölüm yaşının daha fazla olması, hayat stresi ve depresyon eğiliminin fazla olması gibi bazı nedenler birer sebep olarak gösterilmiştir [23]. Beyinde oluşan çeşitli vasküler farklılıklar, beynin bilgi depolamasında ve gerekli zamanlarda bu bilgiyi işleyip iletmesinde bazı bozukluklar oluşturabilir. Bu durumun sebep olduğu unutkanlık Alzheimer hastalığına çok benzeyen hafıza problemlerine sebep olabilir [24]. Kafa travması oluşan hastalarda, kafa travması öyküsü bulunmayan hastalara nazaran Alzheimer geliştirme riskinin 2 ila 3 kat daha fazla görülebileceği gösterilmiştir [25].

Hipertansiyon, Diyabet ve Hiperkolesterolemi gibi unsurların insan beyninde apoptoza yatkınlığını artırarak Alzheimer hastalığının gerek oluşumunu gerekse ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte diyabet hastalarında bilhassa Tip 2 diyabetli hastalarda, insülin moleküllerinin kan beyin bariyerinde geçip Alzheimer hastalığının belirgin özellikleri olan beyindeki plak oluşumunu ve tau protein fosforilasyonunu uyarabildiği de çalışmalarda gözlemlenmiştir [26]. Bunun yanında özellikle genetik faktörler hem Alzheimer hastalığının başlamasında hem de ilerlemesinde etkilidir. Ancak Alzheimer ile ilgili tek bir genetik nedenden bahsedilemez. Daha ziyade yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle ilgili kombinasyonlar sonucunda Alzheimer riskini artırabilen ya da azaltabilen gen grupları etkili olabilir [27]. Alzheimer hastalığı, hastalığın başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı veya geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı olarak sınıflandırılmıştır. Hastalığın semptomları ve etkisi benzer bir süreç olsa da bu iki sınıfın arasındaki temel fark başlangıç yaşıdır. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı genellikle 65 yaş altındaki bireyleri etkilerken hastalığın geç başlangıçlı formu 65 yaş üstündeki bireyleri etkiler. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı genellikle geç başlangıçlı Alzheimer hastalığına göre daha nadir görülür ve aktarımı genetik olarak yakından ilişkilendirilmiştir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile ilgili tespit edilen mutasyonların temel olarak *Amyloid Beta Precursor Protein (APP)*, *Presenilin-1 (PSEN1)*, *Presenilin-2 (PSEN2)* genlerinde olduğu tespit edilmiştir [28]. Diğer bir yandan Alzheimer hastalığının geç başlangıçlı formu genelde sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Çevresel faktörlerin genetik faktörlerle birleşmesi sonucunda geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı olduğu düşünülmektedir. Bu grup Alzheimer hastalığı için en çok çalışılan ve en önemli olduğu düşünülen gen *Apolipoprotein E (APO E4)* genidir. Bu genden üretilen fonksiyonel proteinin temel görevleri; kolesterol ve

lipit metabolizmalarını düzenlemek, hücre sinyalleşmelerini düzenlemek ve onarmak, nöronal iletimde rol almak ve β amiloid temizliği olarak gösterilebilir [29]. Bu gendeki defektlerin hasebiyle bireyin doğrudan Alzheimer hastası olacağı söylenemez ancak fazla kilo, hareketsiz yaşam gibi çevresel faktörlerin kombinasyonu ile Alzheimer hastalığı riskini önemli oranda artırdığı gözlemlenmiştir. Bu gen vücutta kolesterolün taşınması ve damarlarda toplanması gibi görevlere de sahiptir bundan dolayı artan kilo durumlarının Alzheimer hastalığı için risk oluşturduğu gösterilmiştir [30].



Şekil 2.2. Alzheimer hastalığının risk faktörleri [17]

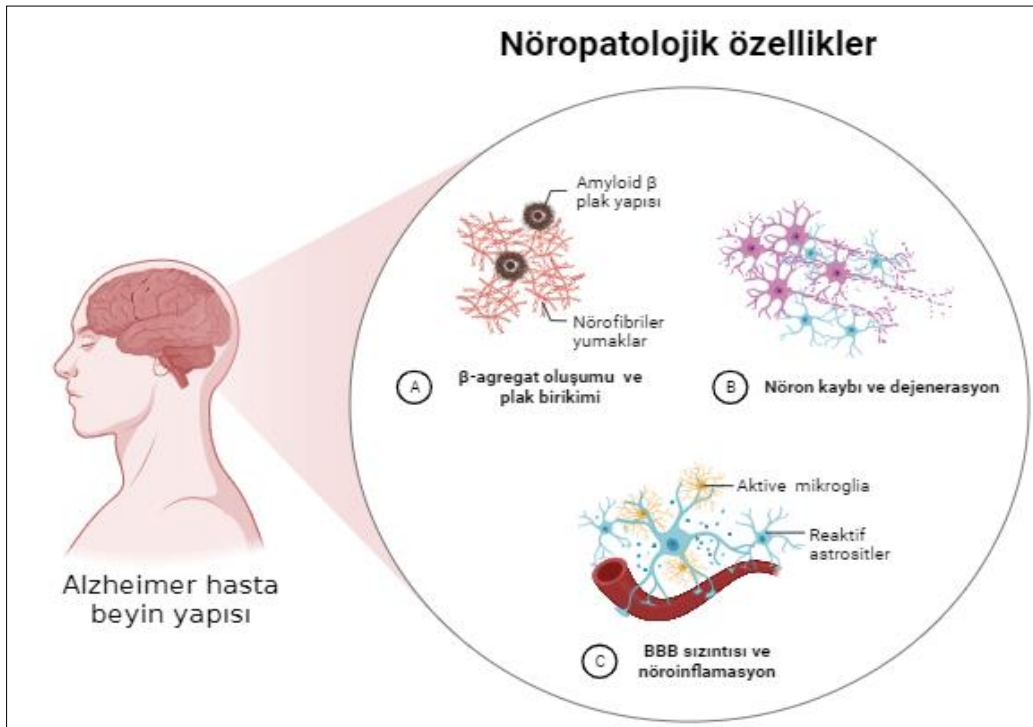
2.2.3. Alzheimer hastalığının semptomları

Alzheimer hastalığının en belirgin belirtileri; Günlük hayatı etkileyen hafıza kaybı (bilhassa kısa süreli hafıza kaybı), verilen işleri yapmada zorluk, kararsızlık, konuşmada bozukluklar, zaman ve mekan algısında bozulma, düşünme ile ilgili problemler, eşyaları yerleştirmek ve onları tekrar bulamamak, ani ruh hali ve davranışlarda değişim, kaygıda ve saldırganlıkta artış, aynı soruları tekrar tekrar sormak, hastalığın ilerlemesiyle birlikte etrafındakileri ve bilhassa çocuklarını veya eşi gibi tanıdıklarını unutmak olarak sayılabilir [31].

2.2.4. Alzheimer hastalığının patolojisi

Alzheimer hastalığı kademeli olarak gelişen bir hastalıktır. Hastalığın patofizyolojik süreci incelendiği takdirde hastalığın başlangıç evrelerinde işlevsel olarak bulunan nöronların işlevlerini zamanla yitirmeye başlaması gözlemlenir. Hastalığın ilerlemesiyle işlevlerini yavaş yavaş kaybeden nöronlar nöronal iletişimi sağlamak için kurdukları mesaj ağındaki diğer nöronlarla iletişimini kaybetmeye başlar. Bu süreç nöronların canlılıklarını kaybetmesi ile sonuçlanır [32]. Bu hastalığın başlangıç evresinde bilhassa beyindeki hipokampus kısmı etkilenir. Beynin hipokampus kısmı bellek için görevlidir. Hastalığın ilerleyişine bağlı olarak bu etkilenme beyin serebral korteks kısmını da etkiler. Bunun sonucunda Alzheimer hastalığının en belirgin semptomu olan nöron kaybıyla sonuçlanır.

Alzheimer hastalığının temelleri araştırıldığı takdirde, patofizyolojik karakteri açısından temel olarak tespit edilen 2 önemli özellik tespit edilmiştir (Şekil 2.3). Bunlar; hücre dışında kümelenen ve biriken amiloid plaklar ve hücre içinde kümelenen nörofibriller yumaklardır (Şekil 2.4). Amiloid plakların ana bileşenleri A β plaklarıdır ve amiloid-beta peptidlerin hücre dışında birikmesiyle oluşurlar. Diğer yandan, nörofibriller yumakların ana bileşeni ise mikrotübül bağlayıcı tau proteinidir [33].

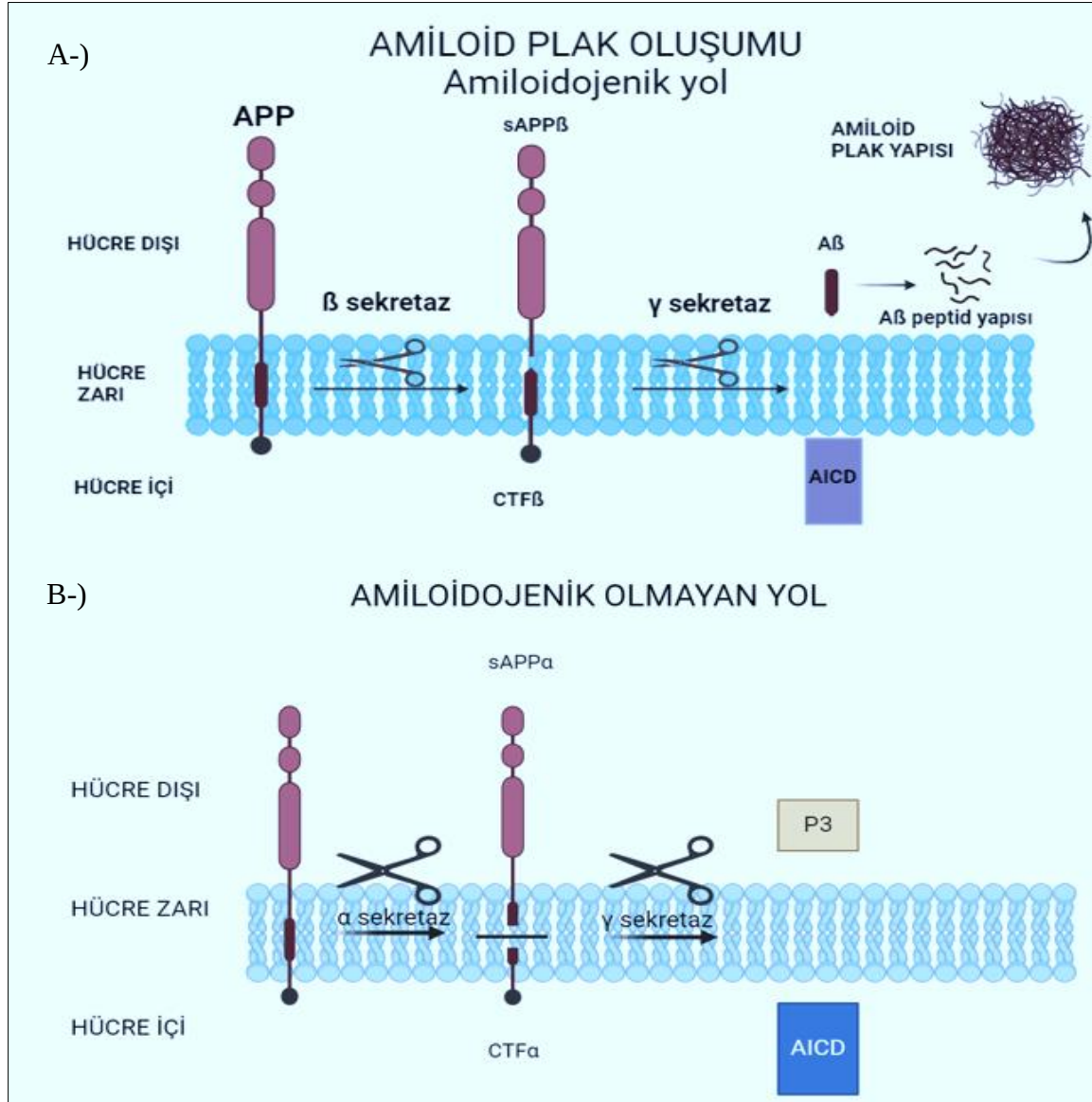


Şekil 2.3. Alzheimer hastalığının nöropatolojik özellikleri. BBB: (blood brain barrier) Kan beyin bariyeri [34]

Amiloid beta plak oluşum hipotezi

Amiloid plakların ana komponenti amiloid beta proteinleridir. Bu peptidler nöronal gelişim için önemli olan amiloid beta precursor transmembran proteinlerin (APP) bir yan ürünü olarak ortaya çıkarlar. Yani A β proteini, APP'nin çeşitli enzimatik işlemleri ile proteolizi neticesinde oluşur. A β proteini normal hayat süresince üretilen bir peptiddir. Ancak A β plak oluşumu Alzheimer hastalığının oluşumunda bulunan patolojik bir özelliktir. A β protein üretimi sinaptik aktivasyon ile uyarılır. Yani A β peptidinin üretimi aslında biyolojik aktivitenin bir gereğidir ve vücut için bir toksik etkisi yoktur. Ancak Alzheimer hastalığının patolojisinde bulunan çok fazla sayıdaki A β fibrillerinin kümelenerek plak yapısını oluşturmaları patolojik bir etkiye sahiptir [35]. APP'nin proteolizi α - sekretaz, β - sekretazlar ve γ -sekretaz enzimleri tarafından gerçekleştirilebilir ve Beta-amiloid peptit bu proteazlar sayesinde APP'den ayrılır. α - sekretaz enzimi, aktivasyonu sonucunda APP proteinini ilgili bölgesinden keser ve APP'yi APPs- α ve APP α C-Terminal fragmenti (α APP CTF) olarak ayırır. Daha sonra γ -sekretaz enziminin aktivasyonu ile α APP CTF parçalanır. Bu işlemin sonucunda p3 adı verilen, non-patolojik bir peptid oluşur. Bu yol anti-amiloidojenik yol olarak adlandırılır. Diğer bir yol ise Amiloidojenik yoldur. Bu yolda ise β -sekretaz enziminin aktivasyonu ile APP proteini APPs β ve APP β C-Terminal fragmenti (β CTF) olarak ayrılmaktadır. İlk kesilmenin ardından tıpkı anti-amiloidojenik yolda olduğu gibi γ -sekretaz β APP CTF'yi kesmesiyle A β oluşmaktadır. Ortaya çıkan bu A β amiloid plakların ana bileşenidir ve patojeniktir [36, 37].

Amiloidojenik yolda enzimlerin APP'yi kesmesi sonucunda ortaya çıkan β amiloid parçaları bir hayli yapışkan olma özelliği taşırlar ve bu plaklar oluştukça birbirlerine yapışır hale gelmeye başlarlar. Her birinin yapışması nöronların iletişim sistemini etkiler ve hatta engeller. Bununla beraber bu plakların oluşması bağışıklık hücrelerini aktive eder ve bağışıklığı zayıf olan ya da çalışmayan hücrelere zarar vererek nörotoksisite yaratabilir [38]. Aslında bu süreçler hasta olmayan bireylerde de bulunmaktadır. Ancak Alzheimer hastalarında amiloidojenik yol daha aktif çalışmaktadır veya oluşan plakların temizlenme (clearance) yollarında bazı bozulmalar olabileceği düşünülmektedir [39].

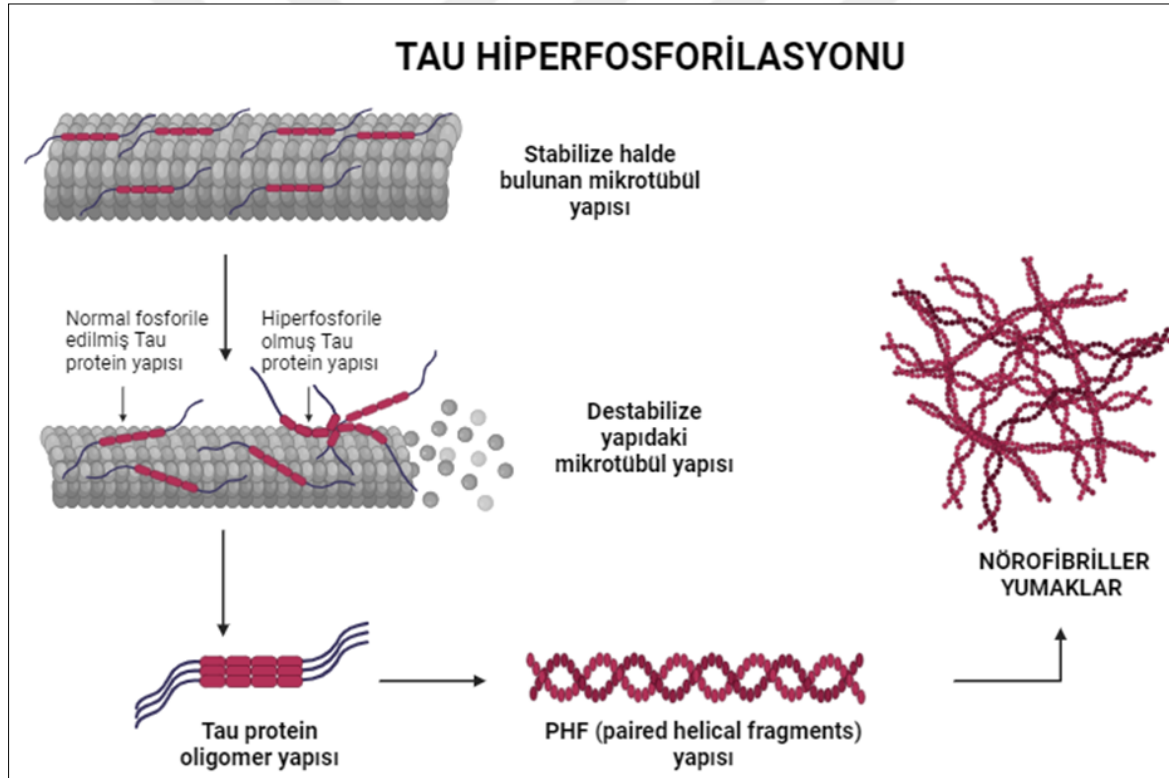


Şekil 2.4. Alzheimer hastalığında amiloid beta hipotezi ve amiloid plak oluşumu. A- Amiloid plak oluşum mekanizmasında Amiloidojenik yol. B- Amiloidojenik olmayan yol. APP: amiloid prekürsör protein; sAPPβ: solubl APPβ; CTFβ: β C-Terminal fragmenti; Aβ: amiloid beta plakları; AICD: APP' nin intraselüler etki alanı; sAPPα: solubl APPα; CTFα: α C-Terminal fragmenti; P3: non-patolojik bir peptid [17]

Tau hiperfosforilasyon hipotezi

Nörofibriller yumakların esas komplementi tau proteinleri olarak belirlenmiştir. Tau proteinlerinin esas görevleri mikrotübüllerin organizasyonu, stabilizasyonu, aksonal taşıma ve sinyal yollarının düzenlenmesi olarak belirlenmiştir. Mikrotübüllerin hücre yapısının korunması ve akson- dendritlerdeki iletişimi sağlamakta önemli rolleri bulunmaktadır [40]. Nörofibriller yumaklar hücrenin intraselüler kısmında bulunurlar. Normal hasarsız

nöronlarda bulunan mikrotübüllerde Tau proteini tubulin proteinine bağlı olarak bulunmaktadır. Dolayısıyla Tau proteini bu mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlayarak sinir iletiminin doğru bir şekilde ilerlemesine yardımcı olur. Ancak Tau proteini herhangi bir sebepler mikrotübüllere bağlanamazsa veya ayrılırsa Tau protein yapısı nörofibriller yumaklar haline gelmeye başlar ve mikrotübüller işlevsel halini kaybetmeye başlayarak hasarlı hale gelir [41]. Tau proteinlerinin Hiperfosforile durumda bulunması bu proteinlerin mikrotübüllere bağlanmasını engeller. Bunun onucunda mikrotübüllere bağlanamayan Tau proteinleri kendilerine bağlanır ve Nörofibriller yumaklar oluşur (Şekil 2.5). Bunun sonucunda gerekli sinir iletimi gerçekleşemediği için nöronlar arası iletişim bozulur ve Alzheimer patogenezi başlamış olur [42]. Alzheimer hastalığında tau hiperfosforilasyonun oluşturduğu Tau agregatlarının apoptozu uyardığı da bilinmektedir [43].



Şekil 2.5. Alzheimer hastalığında tau hiperfosforilasyon hipotezi ve nörofibriller yumakların oluşması [17]

Asetilkolin hipotezi

Asetilkolin tanımlanan ilk nörotransmitterdir. Nörotransmitterler kimyasal olarak sinir sisteminin mesaj iletiminde yadsınamaz rollere sahiplerdir. Asetilkolin ise vücutta gerek sempatik sinir sisteminde gerekse parasempatik sinir sisteminde etkili olabilir, dolayısıyla

vücutta geniş bir etki alanı olduğu ifade edilebilir. Bilhassa ön beyinden serebral kortekse ve hipokampusa kadar bulunur ve bu iki alanı birbirine balar. Bunun yanında kas kasılmasını da düzenleyebilir ki bunlar kalp atışı ve solunum gibi hayati fonksiyonları içermektedir. Ayrıca asetilkolin beyin- bellek yetenekleri, uyku döngüsünün düzenlenmesi, enfeksiyon durumları gibi geniş spektrumda rolleri vardır [44, 45].

Asetil kolin, Kolin ve asetil koA'dan 'kolin asetil transferaz enzimi aracılığı ile presinaptik nöronlarda sentezlenir. Bunun zıttı olarak ise kolinesteraz enzimleri asetilkolini hidroliz ederek seviyelerinin düşmesine sebep olurlar. Asetilkolinin etkilediği iki farklı reseptör türü vardır. Bunlar; muskarinik ve nikotinik reseptörlerdir. Nikotinik reseptörler nikotin ile fonksiyonel hale gelmiş olurlar. Bu reseptörler Beyindeki sinyallerin düzenlenmesine ve çizgili kasların hareket düzenlenmesine yardımcı olurlar. Diğer yandan muskarinik reseptörler ise organizmada hemen her bölgede vardır [46]. Asetilkolinlerin görevli oldukları bölgelerde ilgili reseptörlere bağlanması ile uyarım oluşur ve nöronal mesaj iletimi gerçekleşir. Görevi bittikten sonra ise kolinesterazlar ile hidroliz edilmektedir. Alzheimer hastalarında asetilkolinin miktarının normal bireylere göre önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte kolinerjik hipotez öne sürülmüş ve bu azalmanın farklı sebeplere dayanarak olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre asetilkolinin azalması ilk olarak kolinesteraz enzimlerinin fazla çalışarak asetilkolini hidroliz etmesinden kaynaklanabilir. Diğer yandan kolin-asetiltransferaz enziminin etkinliğinin azalarak asetilkolinin üretiminin azalmasından olabilir. Bu hipotezde bulunan başka bir sebep ise sinaptik boşlukta bulunan kolin maddesinin nörona gerektiği kadar alınamaması sonucunda asetilkolin sentezinin sınırlanmasından kaynaklanabilir. Bu durumlar fizyopatolojisi ile ilişkilendirildiğinde; hafıza, bellek ve zekâ için önemli olan asetilkolinin Alzheimer hastalığında azalması paralellik göstermiştir ve "kolinerjik hipotez" olarak literatürde yerini almıştır [47, 48].

Glutamat hipotezi

Alzheimer hastalığında en çok çalışılan ve en çok etkilendiği düşünülen nörotransmitter asetilkolin olmuştur. Ancak Alzheimer hastalığında genel anlamda nörotransmitterlerin dengelerinin bozulduğunu söylemek mümkündür. Bu nörotransmitterlerden biri de glutamattır. Normalde glutamat beyinde NMDA reseptörleri ile etkileşir. NMDA reseptörleri iyonotropik yapıdadır yani genelde katyonik moleküllerin geçişine izin verir.

Özellikle Ca^{2+} moleküllerinin hücre içine geçişini düzenler. Alzheimer hastalığının patolojisinde bulunmasının sebebi bu geçiş sisteminin bozulması ve hücre içine giren Ca^{2+} moleküllerinin konsantrasyon değişiminin olmasıdır. Alzheimerli bireylerde NMDA reseptörleri aracılığı ile hücre içine aşırı derecede Ca^{2+} girişi gerçekleşir ve birikime sebep olur. Bu durum nöral fonksiyonların bozulmasına ve hücre ölümüne sebep olabilmektedir. Bununla beraber bu birikimden etkilenen mitokondri fonksiyonları bozulur ve reaktif oksijen türlerinin salınımı gibi bazı toksik durumları tetiklemektedir. Glutamatın sebep olduğu bu bozukluklar adeta bir zincir gibi mitokondriyal fonksiyonların bozulmasını, amiloid beta plaklarının oluşum mekanizmalarının uyarılması ya da tetiklenmesine, nörofibriller yumakların oluşumuna sebep olabilir [49- 51].

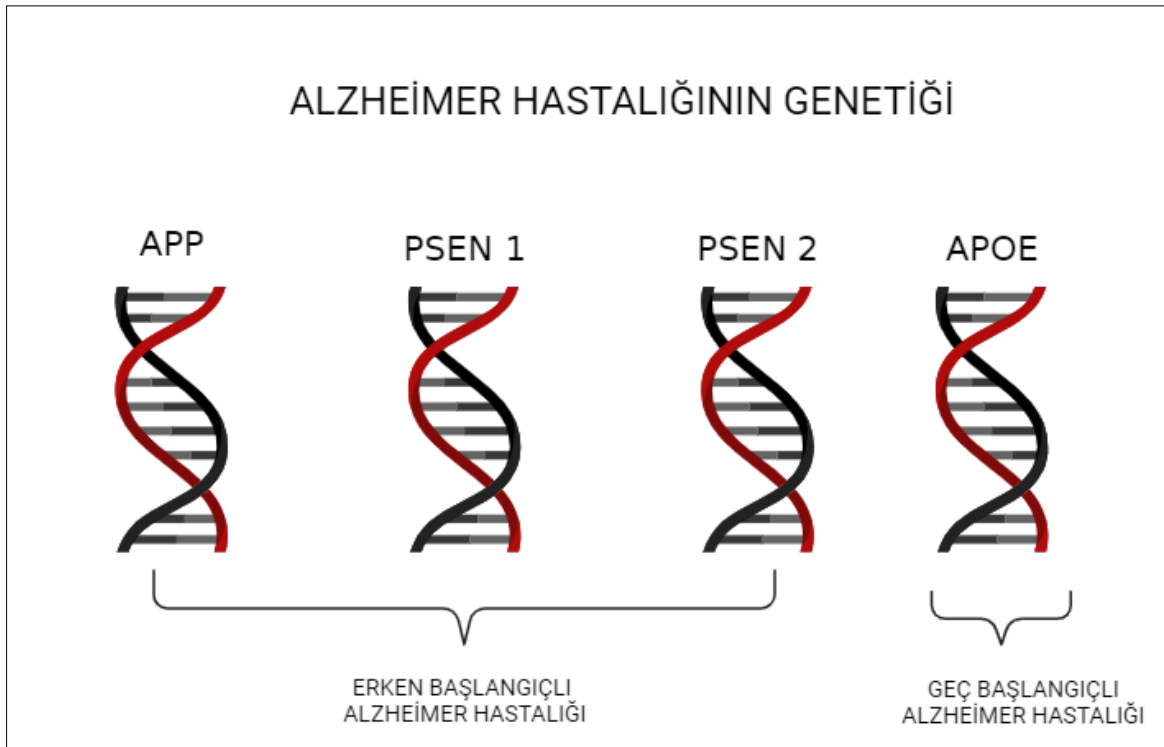
2.2.5. İnflamasyon

Vücutta serbest radikallerin birikimi ve oksidatif stresin biyolojik olarak oldukça fazla etkisi olduğunun bilinmesiyle beraber bilhassa beyinde nöronal dejenerasyona sebep olabilmektedir. Özellikle oksidatif stres Alzheimer hastalığı patolojisinde bulunan A β plakları ve nörofibriller yumaklarda çeşitli biyobelirteçlerle tespit edilmiştir. A β plakların beyinde birikme göstermesiyle mikroglia ve astroglial hücreler uyarılarak bağışıklık sistemi uyarılır. Mikroglialar özellikle inflamasyon veya beyinde bir hasar olması durumunda indüklenerek inflamasyona sebep olan bakteri ya da virüsleri fagosite edebilirler [52].

Mikroglia uyarımıyla çeşitli sitokin indüklenmeleri (interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin-8 (IL-8)) ve kompleman sisteminin uyarılması ile beyinde inflamasyon uyarılır. Nöroinflamasyon, mikroglianın fazlaca indüklenmesi ve yine çeşitli sitokinlerin uyarılmasıyla Alzheimer hastalığının patolojisinde yer almaktadır. Ayrıca anti-inflamatuvar sisteminin az çalışması, çalışmaması durumunda inflamasyon giderilemediği için nöroinflamasyona sebep olabilmektedir [53]. Ayrıca Alzheimer hastalığı için farklı görüşler ve hipotezler bulunmaktadır. Bunlar; vücutta reaktif oksijen türlerinin artmasının Alzheimer hastalığı üzerinde olumsuz etkisi olması, hiperkoleserolemia'nın Alzheimer hastalığı ve hastalığın ilerleyişi için önemli risk faktörü olması, vücutta ve özellikle beyinde farklı metal birikimlerinin Alzheimer hastalığında önemli ilerleyici faktör olması gibi hipotezler bulunmaktadır [40, 54].

2.2.6. Alzheimer hastalığının genetiği

Alzheimer hastalığında çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri; çevresel faktörler olabileceği gibi genetik faktörler de olabilirler. Güncel olarak Alzheimer hastalığında rol oynadığı düşünülen 4 farklı gen çalışılmıştır. Alzheimer hastalığı, hastalığın başlangıç yaşına göre 2 kısımda sınıflandırılmıştır (Şekil 2.6). Bunlar; Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı (EBAH) ve Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı (GBAH)'tır [55].



Şekil 2.6. Alzheimer hastalığında katkısı bulunan genler [17]

Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı (EBAH)

Alzheimer hastalığının 65 yaşından erken başlayan formu Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığıdır. Genellikle Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, Alzheimer hastalığına sahip insanların %1 ile %10'luk kısmını oluşturmaktadır. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı çoğunlukla ailevidir ve Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığına göre görülme sıklığı daha nadirdir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı olgularının %60'lık kısmı ailevidir. Bu durum için 3 gen çalışılmış ve tanımlanmıştır [56, 57].

Bunlar; Amiloid prekürsör protein (*APP*), presenilin 1 (*PSEN1*) ve presenilin 2 (*PSEN 2*) genleridir.

APP geni

APP geni 21. Kromozomda (21q21.2- 21q21.3) bulunmaktadır. *APP*'nin birçok izoformu bulunmaktadır, bu sayı 10'u aşkındır. *APP* geninin primer transkripti 18 eksondur ve bu form bu genin en uzun transkriptidir. Erken Başlangıçlı Alzheimer hastalığında *APP* geninden kalıtılan mutasyonlar çoğunlukla otozomal dominant karaktere sahiptir [28]. *APP* geninden üretilen protein, bilhassa beyin ve omurilik (merkezi sinir sistemi) gibi farklı bazı doku ve organda mevcuttur [58].

APP geninin fonksiyonu net olarak anlaşılamasa da birçok görevi olduğu düşünülmektedir. Bunlardan bazıları; sinaptik çoğalma, nöronal göç, farklılaşma ve plastisite gibi işlevleri olan bir proteindir [59]. *APP*'nin β ve γ sekretaz ile kesilmesi ile yani proteolitik yıkımı ile β amiloid ($A\beta$) oluşur ki bu Alzheimer hastalığının patoloji belirteçlerinden bir tanesidir. *APP*'de en az 25 patojenik mutasyon tanımlanmıştır [28]. Bu mutasyonlar β ve γ sekretaz kesim bölgelerinde veya $A\beta$ bölümünde bulunabilir. $A\beta$ bölümünde olan mutasyonlar $A\beta$ plak oluşumu için elzem rol oynayabilir.

APP genindeki mutasyonlar, tüm Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı olgularının yaklaşık %13 ila %16'sını meydana getirmektedir. Bilhassa 40 yaşını geçkin Down sendromlu hastalarda Alzheimer hastalığı gelişmesi gözlemlenir. Bu durumun, Down sendromunun karakterizasyonunda bulunan 21. Kromozomdaki trizomiden ile *APP* geninin de 21. Kromozomda olmasının yakından ilişkisi olabileceği düşünülmüştür [60].

Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı bulunan kişilerde, mutasyon varyantın gende nerede olduğuna bakılır. Çünkü *APP* genindeki varyasyonun $A\beta$ domaininden önce, tam olarak bu domainde ya da bu domainden sonra olmasına göre fenotipik heterojenite bulunmaktadır. Bunun sonucunda; İran mutasyonu, Avustralya mutasyonu, Fransız mutasyonu, Alman mutasyonu, Florida mutasyonu, London mutasyonu gibi çeşitleri olabilmektedir [61, 62].

PSEN 1 geni

PSEN1 geni, 14. Kromozomda bulunur, 12 ekzondan oluşur, 467 aminoasitlik presenilin 1 proteinini kodlar. Bu proteinin en az 2 formu olduğu düşünülmektedir. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında otozomal dominant olarak kalıtılır. 2016 yılında yapılan çalışmalarda bu gene ait 215 patojenik mutasyon çalışılmıştır [61, 63].

EBAH'la ilişkilendirilen üç genden 'deki mutasyonlar, en büyük yüzdeye sahip olana gen *PSEN1* genidir ve bu oran yaklaşık %18 ila %50 arasındadır [28].

PSEN1 geninden üretilen, presenilin 1 proteini proteolitik aktivitesi olan, gama- (γ -) sekretazın bir alt birimidir. Gama- (γ -) sekretaz APP yapısını A β parçalarına proteolizde görevlidir [64].

EBAH'daki *PSEN1* gen mutasyonlarının sıklıkla, (missense) mutasyonlardır. Bu mutasyonlar çoğunlukla tek nükleotid yer değiştirmesi olarak gözlemlenir. Bu gendeki mutasyon alt birimi olarak bulunduğu γ sekretaz'ın aktivesini değiştirerek A β oluşumunu A β 40 ve A β 42 oranlarını değiştirip artırarak etkilemektedir. A β 42/40 oranının artması Alzheimer hastalığı için bir göstergedir çünkü A β 42 daha amiloidojenik ve birikmeye meyilli olduğu tespit edilmiştir. Yani A β 42'nin fazla birikimi beyinde plak yapısı oluşumuna sebep olmaktadır [65, 66]. *PSEN 1* gen mutasyonunun gelecek nesillere aktarım oranı %50 ila %75 arasında olarak tespit edilmiştir [67].

PSEN1 genine ait fonksiyonel presenilin 1 proteininin sinaptik işlevlerde ve çeşitli yapısal sinyal yollarında çeşitli hayati vardır [68]. Ayrıca *PSEN1* geni EBAH'ta bulunan 3 risk faktörü olan genler içinde (*APP* ve *PSEN2*) en riskli olan gen olarak bulunmuştur. Genellikle *PSEN1* gen mutasyonları bulunan olgularda hastalığın başlangıcının daha erken yaşlarda başladığı gözlemlenmiştir. Bu oran genler arasında karşılaştırıldığında ise hem belirtiler hem de hastalığın erken başlangıcı *PSEN2* mutasyon taşıyıcılarına göre 14,2 yıl daha önce ve *APP* mutasyonu taşıyıcılarına göre ortalama 8,4 yıl erken ortaya çıkmaktadır. Hatta sıklıkla çok erken başlangıçlı, 35 yaştan erken görülen, olgularda çoğunlukla hastalığın *PSEN1* gen mutasyonlarından dolayı ortaya çıktığı gözlemlenmiştir [66] .

PSEN 2 geni

PSEN2 geni kromozom 1'de bulunur presenilin 2 adlı fonksiyonel proteini kodlar. *PSEN2* geni tıpkı *PSEN1* geni gibi, 12 ekzondan oluşur ve 448 amino asitlik presenilin 2 proteinini kodlar [69].

Bu genin *PSEN1* ile homolojisi yüksektir ancak zaman olarak *PSEN1*den daha geç bulunduğu için *PSEN2* adı verilmiştir. *PSEN1*'den farklı olarak, *PSEN2* genindeki mutasyonlar oldukça nadirdir. Bugüne kadar *PSEN2*'de 40 mutasyon tanımlanmıştır [28]. *PSEN2*, *PSEN1* gibi bir γ sekretaz komponentidir *APP*'den A β kesiminden mesuldür. Çeşitli çalışmalarda, *PSEN2* gen mutasyonlarından sebeple *APP*'den üretilen A β 40 oranının azaldığını ve A β 42 oranlarının arttırdığı tespit edilmiştir. Arada oluşan bu fark ile A β 42/A β 40 oranı arttığı için plak görülmesi oranı da artmaktadır [70].

PSEN2 gen mutasyonunun gelecek nesillere aktarım oranı %1'den daha az olarak tespit edilmiştir. Ayrıca *PSEN2* otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır [67]. *PSEN2* ürünleri hücre içinde iletişimi sağlayan proteinlerin çalışmasına yardımcı olmakta ve sinaptik plastisitede rol oynamaktadır [71- 73].

Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı (GBAH)

APOE geni

Alzheimer hastalığının Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığından daha yaygın olan formu Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığıdır. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığının başlangıç yaşı genelde 65 yaş ve sonrasıdır. Bu tipteki Alzheimer hastalığında genetik faktörler tek başına etkili olmayıp çeşitli çevresel faktörlerle kombinasyonları hastalık için önemli risk faktörleridir. Bundan dolayı Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığını sadece genetik olarak tanımlamak yerine multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanması daha uygun görülmüştür [74]. *APOE* geni ilk olarak 1993 yılında Corder ve arkadaşlarının çalışmalarıyla GBAH için genetik bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir [75]. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı farklı popülasyonlarda gruplarında çalışılmış ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında apolipoprotein E (*APOE*) geni ve bu geninin ϵ 4 aleli, önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir [76].

APOE geni 19. Kromozomda bulunur, toplam dört ekzondan oluşur ve apolipoprotein E proteinini kodlar. 317 amino asitlik üretilen proteinin sadece bir ana izoformu vardır. Bu fonksiyonel protein lipoproteinlerin homeostasında ve metabolizmasında yer alır. Lipoproteinler, kolesterol ve bazı diğer yağların paketlenerek kan dolaşımına katılıp vücutta farklı yerlere iletilmesinde sorumludur. Özellikle lipidlerin taşınması ve sentezi, vasküler depolama, rejenerasyon, hücre onarımı gibi çeşitli görevleri bulunmaktadır. Ayrıca beyindeki ana kolesterol taşıyıcısı *APOE*'dir [77].

APOE, 3 yaygın alleli (ϵ -2, ϵ -3, ϵ -4) bulunur. Bunlardan *APOE* ϵ 4 geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı riskini artıran olarak alel tespit edilmiştir. Bununla birlikte *APOE* ϵ 2, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığına yakalanma riskinin azalmasıyla yakından ilişkilendirilmiştir [78]. *APOE*'nin ϵ 4-alelinin bireyde tek bir kopya şeklinde kalıtılması Alzheimer hastalığı için riski ortalama dört kat artırmıştır. Bunun yanında bu alelin iki kopya kalıtılması durumunda ise Alzheimer hastalığı için riski ortalama 10 kattan fazla artırdığı gözlemlenmiştir [79]. Herhangi *APOE* ϵ 4 alelinin bulunması daima Alzheimer sebep olmaz fakat bireylerde bulunan Her *APOE* ϵ 4 aleli Alzheimer hastalığına yakalanma yaşını düşürür. Dolayısıyla *APOE* ϵ 4 alelinin varlığı, mutlak olarak Alzheimer hastalığında bulunmak zorunda değildir ancak elzem derecede bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir [1].

APOE geninin GBAH sürecindeki etkisi yadsınamaz derecede önemli bulunmuştur. *APOE* geninin Alzheimer hastalığının patolojisinde farklı rolleri olduğu tespit edilmiştir. Yani *APOE* hem doğrudan hem de dolaylı olarak farklı yollar ve uyarılarla birden fazla mekanizmayı düzenler ve Alzheimer hastalığında farklı patolojik etkilere sebep olabilir. Bu duruma örnek vermek gerekirse *APOE* geni, amiloid beta plak üretiminde değişikliklere sebep olabilir, bu plakların oluşumuna gerek doğrudan gerekse dolaylı yoldan katkı sağlayabilir. Ayrıca beyinde inflamasyona sebep olabilir ki bu Tau hipotezi ile ilişkilendirilmiştir. Bu genetik etkilerin yanı sıra çeşitli çevresel faktörler ile beyinde oluşan amiloid beta plak yapılarının, beyindeki temizlenme mekanizmasını bozarak plakların beyinde birikimine neden olabilir. Kısacası, *APOE* gen ürünlerinin beyinde farklı mekanizmaları düzenlereysek beyinde dejenerasyona sebep olduğunu ve Alzheimer hastalığı da farklı patolojik etkileri olduğunu söylemek mümkündür [80, 81]. Beyindeki $A\beta$ 42 birikiminin derecesi ve ϵ 4 alellerinin sayısı ile yapılan çalışmalarda bu iki olgunun doğru orantılı olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca *APOE*'nin amiloid betanın en patolojik formu

olan A β 42'nin temizlenmesi ve çeşitli yollar ile bozunması ile ilgili olduğu gözlemlenmiştir [75]. APOE geninin ϵ 4alelinin taşıyıcılığı GBAH için oldukça elzem bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Üstelik farklı çalışmalarda otozomal dominant geçişli Alzheimer hastalığında önemli olabileceği tespit edilmiştir. Yapılan deneylerde ϵ 4 alelinden adet bulunması yani heterozigotluk durumu olmasında Alzheimer hastalığı riski 3 kat, ϵ 4 alelinin homozigot yani 2 adet bulunması durumunda ise Alzheimer hastalığı riskinin 2 kat arttığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Bununla birlikte ϵ 4 aleli bulunan bireylerde, bulunmayanlara göre daha erken yaşta Alzheimer hastalığı yakalanma riski olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca ilgili kişilerde eğer PSEN1, PSEN2 ve APP gen mutasyonlarının ϵ 4 aleli ile birlikte bulunması durumunda hastalığın yaşı daha da düşer ve erken yaşlarda gözlemlenebilir [82, 83].

2.2.7. Alzheimer hastalığının tanı ve tedavisi

Alzheimer hastalığı her zaman yaş arttıkça görülmesi gereken bir hastalıkmiş gibi düşünülse de aslında bu düşünce doğru bir yaklaşım değildir. Yaşın artması Alzheimer hastalığı için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir ancak yaşlanmanın bir gerekliliği değildir. Bu hastalığın tanı ve tedavi sürecinde en önemli noktalardan birisi semptomları doğru bir şekilde belirleyerek ilgili kliniğe başvurulmasıdır. Zira erken teşhis birçok hastalıkta olduğu gibi Alzheimer hastalığı da büyük önem arz etmektedir. Tanı sürecinde fiziksel ve nörolojik muayene önemlidir. Bu muayenede; refleksler, kas kontrolleri, testi yapan kişinin yönlendirmelerini doğru takip edip edememe, koordinasyon, denge gibi parametreler kontrol edilir. Ayrıca laboratuvar testleri de tanıya yardımcı olabilir. Çeşitli kan testleri unutkanlığın Alzheimer hastalığı hariç başka sebeplerden olabilme ihtimalini değerlendirmek için faydalı olabilmektedir. Çünkü tiroit bozuklukları, B12 gibi farklı vitaminler zihin fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Bununla birlikte çok kapsamlı olmasa da bazı gelişmiş merkezlerde beta-amiloid proteini ve tau proteini düzeyleri kan testinden ölçülebilmektedir ancak çok yaygın olarak kullanılmaz. Bununla birlikte, hafıza ve düşünme durumunu değerlendirmek için zihinsel ve psikolojik testler uygulanabilir. Depresyon gibi psikolojik durumların belirtileri AD ile karıştırılabilir, bu ihtimalleri ekarte etmek adına da yaş ve eğitim düzeyine göre uygun testler uygulanabilir.

Bazı beyin görüntüleme teknikleri de hastalığın tanısı için kullanılabilmektedir. Bunlardan ilki; Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemidir. Manyetik rezonans görüntüleme

sistemi, radyo dalgalar ve çok güçlü manyetik alan kullanarak beyindeki değişimleri detaylıca görüntülemeyi sağlar [84].

İkinci görüntüleme yöntemi Bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. Bilgisayarlı tomografi X-ışını kullanarak, beyin çeşitli kesitsel görüntülerini yakalar. Çoğu zaman kafa yaralanmalarını teşhiste de kullanılabilir. Ayrıca genellikle Alzheimer hastalığının ve demansın teşhisinde Manyetik rezonans görüntüleme ile birlikte değerlendirilir.

Üçüncü görüntüleme yöntemi ise Pozitron emisyon tomografisi (PET)'dir. PET yönteminin farklı çeşitleri bulunmaktadır. Bu farklı çeşitler farklı mekanizmalarla Alzheimer hastalığı ve demans için tanıda kullanılabilir. Bunlardan Florodeoksiglukoz (FDG) PET, beyinde besinlerin az etkinlikte olduğu yerleri teşhis edebilir. Amiloid PET görüntüleme ise beyinde biriken ve plak oluşumuna sebep olan amiloidleri tespit edebilir. Bu genellikle çok erken yaşlardaki vakalarda kullanılmaktadır. Ayrıca bazı olgularda beyin omurilik sıvısındaki amiloid ve tau proteinlerinin ölçümü için testler kullanılabilmektedir [85].

Alzheimer hastalığında kullanılan tedavi yöntemleri, bu hastalığın semptomlarını azaltmak ve bilişsel yeteneklerin kötü yönlü değişimini durdurmak amacıyla kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar, bu hastalığın belirtilerinin ortaya çıkmasına sebep olan patolojik bulguları hedeflemektedir. Alzheimer hastalığındaki patolojik değişiklikler genellikle amiloid beta plak oluşumu hipotezi, tau hiperfosforilasyonu hipotezi, kolinerjik hipotez ve eksitotoksikite hipotezi olarak ele alınmaktadır. Bu hipotezler hedef alınarak hastalarda kullanılan FDA onaylı bazı ilaçlar; Donepezil, Rivastigmin, Galantamin, Memantin, Memantin ve Donepezil kombinasyonu, Aducanumab ve Lecanemab'dır [86]. Alzheimer hastalığında kolinerjik kayıpların gerçekleşmesi bazı zihinsel ve davranışsal bozulmalara sebep olmaktadır. Bu durum kolinerjik hipotez olarak sınıflandırılmıştır. Asetikolin merkezi sinir sisteminde nöronlar arasında iletişimi sağlayan bir nörotransmitterdir. Dolayısıyla Alzheimer hastalığının patolojisinde gerçekleşen kolinerjik kayıp ile birlikte nöronlar arası iletişim bozulur. Buradan yola çıkılarak sinaptik bölgede azalan asetilkolinin bulunma miktarı artırılarak ve asetilkolinin hidrolizini sağlayan enzimler olan Kolinesteraz enzimleri inhibe ederek bu kolinerjik kaybı azaltmak hedeflenmiştir. Bu amaçla kolinesteraz olan Asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) enzimlerinin sentezlerinin engellenmesi asetilkolinin bulunma miktarını artırarak nöron kaybını engellemeyi hedefler. Bu grupta bulunan FDA onaylı

ilaçlar takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamindir [87- 89]. Alzheimer hastalığı için kullanılan 2. Tip ilaçlar ise N-metil D antagonistleridir. Bu grup ilaçların ana etki mekanizması glutamat molekülünü düzenlemek üzerinedir. Sağlıklı bireylerde glutamat NMDA reseptörleri ile etkileşir ve genellikle Ca^{2+} molekülü akışını etkiler. Yani glutamatın bu reseptöre bağlanması ile Ca^{2+} iyonlarının nöronun içine girişi sağlanır. Bu da beyinde hafıza ve öğrenme gibi kritik görevlerde etkilidir. Ancak Alzheimer hastası olan kişilerde oluşan amiloid plak yapıları bu sinyal sistemini bozar ve NMDA reseptörleri Ca^{2+} iyonunun normalden fazla şekilde üretilmesini etkiler. Bu da nitrik oksit gibi bazı reaktif oksijen türlerinin seviyesini değiştirir ki bu olay mitokondrinin çalışmasını da etkileyecektir. Mitokondriyel disfonksiyona sebep olan bu durum nöronlarda mesaj iletimi için gerekli olan ATP miktarının azalmasına sebep olacağından dolayı sonu nörodejenerasyon olan bir süreçle sonlanır. Bu tür tedavilerde bu reseptörün antagonistleri kullanılarak hücre içine aşırı Ca^{2+} iyonu geçişi engellenmeye çalışılır, bunu glutamat molekülü üzerinden yapmayı amaçlayan tedavide kullanılan FDA onaylı ilaçlar Memantin ve Memantin-Donepezil kombinasyonudur [84, 90, 91].

2.2.8. Alzheimer hastalığının evreleri

Alzheimer hastalığında hastalığın semptomları kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmektedir. Bu semptomların tespit aşaması ve semptomların farklılıklarına göre hastalığın evresi belirlenebilir. Klinik olarak Alzheimer hastalığı Erken evre Alzheimer (hafif), Orta evre Alzheimer (orta) ve Geç evre Alzheimer (şiddetli) olarak sınıflandırılabilir. Her bir evrenin belirtileri birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Erken evre Alzheimer hastalığında birey başkasına bağımlı olmadan hayatını idame ettirebilir. Kişideki semptomları devamlı yanında yaşayan kişiler fark edebilir. Bu aşamadaki semptomlar isimleri unutmak, sorumluluklarını unutmak, kısa zaman önce öğrenilen veya okunan bir bilgiyi hatırlamamak, koyduğu nesnenin yerini unutmak olabilir.

Alzheimer hastalığının orta evresi süre olarak yıllarca devam edebilmektedir ve geçen yıllar boyunca birey yeteneklerini yavaş yavaş yitirerek bağımlı hale gelecektir. Bu aşamada kelimeleri unutmak, saldırgan tavırlar, depresif bir hayat, karamsarlık, kendine ait geçmişteki önemli bilgileri unutmak, zaman ve mekân karmaşası, idrar ve dışkıyı kontrol edememek, gece uykusuzluğu, bildiği mekanlarda kaybolmak, kişilik özelliklerinin değişimi gibi durumlar orta evre Alzheimer hastalığının belirtileri olabilir.

Alzheimer hastalığının geç evresinde hastalık biraz daha şiddetlidir. Genellikle hastalar konuşma, çeşitli hareket becerileri ve nihayetinde yemek yeme yeteneklerini yitirebilirler. Bu hastalığın geç aşamasında hastalar genellikle tam bağımlı durumdadırlar. Başkalarıyla iletişimde zorlanırlar, fiziksel olarak çöküş gösterirler, inlemeler görülür, enfeksiyon ve bilhassa pnömoniye karşı korunmakta zorlanırlar [92- 94].

2.2.9. Alzheimer hastalığı ve epigenetik

Alzheimer hastalığı genetik sebeplere dayandırılabilse de çeşitli çevresel faktörlerin de kontrolündedir. Alzheimer hastalığının yolakları, genleri ve etki mekanizmaları tam olarak belirlenememiştir ancak hastalığın patolojisi için bazı önemli noktalar belirlenebilmiştir. Bazı genlerdeki defektler aileden kalıtsal olarak alınabilirken bazıları çevresel şartlar ile ekspresyonunu değiştirebilir. Bu değişiklikler sonucunda beta amiloid plak oluşumları, tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu sonucunda nörofibriller yumak oluşumları, reaktif oksijen türlerini ortaya çıkması ve beyinde oksidatif strese sebep olması, nöroinflamasyon durumunun uyarılması gibi patolojik bulgular gözlemlenir. Bu bağlamda gen ekspresyonlarının patolojik anlamda değişim gösterebilirler [95].

Genetik kodun kendisinin değişmesinden ziyade, gen ifadesinin değişmesinden ötürü canlılarda yaşanan değişimi inceleyen bilim dalıdır. Yani DNA dizisinde direk bir değişiklik gözlemlenmeksizin ortaya çıkan gen ürününün ekspresyonu değişir. Dolayısı ile genlerin aktive olmasını veya baskılanma durumlarını kontrol edebilir. İnsan DNA'sının her hücre aynı iken farklı dokularda farklı hücresel aktivitelerin olması da epigenetikle yakından ilgilidir. Örnek vermek gerekirse beyinde ve karaciğerde aynı DNA taşınırken işlevleri farklıdır çünkü o dokuya özel genlerin aktivasyonu ve kendi işlevi ile ilgili olmayan genlerin susturulması mevcuttur bu da epigenetik mekanizmalar sayesinde gerçekleşir. Bu örnekten de anlaşılabileceği gibi epigenetik değişiklikler gen ekspresyonlarını değiştirebilir. Bu değişiklikler Alzheimer hastalığı ile ilgili genlerde olduğu durumda ise hastalığı yakından tetikleyebilmektedir [96]. Epigenetik; beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi, çeşitli kimyasallara maruziyet, hareketsiz yaşam tarzı, aşırı güneş ışığına maruziyet, hava kirliliği, radyasyon, aşırı stres, ağır metallerle maruziyet gibi çevresel faktörler ile gen ekspresyonunu etkileyebilir.

2.3. Başışıklık

Başışıklık sistemi ya da immün sistem farklı hücre ve protein yapılarının entegre bir şekilde görevlerini yerine getirmesi ile dışarıdan gelecek yabancı moleküllere karşı organizmayı koruyan sistemdir. İmmün sistemin esas görevleri; çeşitli bakteri, virüs, parazit gibi hastalıklara sebep olabilen patojenlerle mücadele etmek ve bunları vücuttan uzaklaştırmak, organizmaya giren zararlı maddeleri tanımak ve etkisiz hale getirmek, hasarlı durumda olan, onarılamamış ya da görev süresini tamamlamış hücrelerin ayrıca kanser hücrelerinin vücuttan sorunsuz şekilde uzaklaştırmaktır. İmmün sistem hem enfeksiyon oluşumunu engellemeye çalışır hem de var olan enfeksiyonu ortadan kaldırmaya çalışır [97]. Çoğunlukla başışıklık sisteminin varlığı bir patojenle ya da başka etkenlerle mücadele edemediğinde anlaşılır ve vücutta hastalık gözlenir. Başışıklık sisteminin aktivitesini uyaran etmenlere antijen adı verilir. Antijenler vücutta bulunduğu sürece çeşitli başışıklık hücrelerinin yüzeylerinde bulunan özgül reseptörlere bağlanırlar ve bu etkileşimle birlikte farklı sinyal yolları aktive olur. Bu etkileşim sürecinde patojen vücut tarafından tanınır ve hafızaya kaydedilir, aynı patojenle daha sonraki karşılaşmalarda immün sistemin hücreleri patojene karşı daha kısa sürede daha etkili bir savaş verir [98, 99].

İmmün sistemin temel olarak 2 türü bulunmaktadır. Bunlar; doğal ve kazanılmış immünitedir. Doğal yani doğuştan gelen başışıklık sistemidir ve immün sistem vücuttaki savunma sisteminin ilk basamağıdır. Bu tür immünite genetik faktörleri içermektedir. Bu çeşit savunma hücreleri patojenlere karşı spesifik olarak savaşmaz. Doğal immünitedeki savunucular genellikle doğal öldürücü hücreler (NK, natural killer) ve fagositlerdir. Doğuştan gelen savunma sistemi deri, kıl, ter, gözyaşı, tükürük gibi fiziksel bariyerler içermektedir. Bu bariyerler ile mikroorganizmalara karşı ilk savaş verilmektedir [98-100]

Kazanılmış immünite ise doğal immün sistemin görevli hücrelerini yenerek istilacı bir şekilde yayılan mikroorganizmalara müdahale eden immün sistemdir. Mikroorganizma ile karşılaşan başışıklık hücreleri bu mikroorganizmaları alt etmek için özel antikorlar üretirler. Dolayısıyla mikroorganizmalara karşı özgül bir yanıt oluşturulur. Kazanılmış immünitede cevaplar daha yavaştır ancak immün cevaplar daha etkilidir çünkü spesifik antikorlar işlev görmektedir. Daha önce karşılaşılan mikroorganizmaların çeşitli protein yapıları hafızaya alınır. Bu mikroorganizmaya sonraki temaslarda daha özgül bir cevap oluşturulur. Kazanılmış immünitenin esas görevli hücreleri lenfositlerdir. Kazanılmış immünite temel

olarak 2 grupta incelenmektedir. Bunlar hümmoral ve hücreşel düzeydir. Hümmoral kısımda antikorlar genellikle hücre dışı antijenleri tanırlar ve hücre içine bağlantıları bulunmamaktadır. Bu sebepten antikorları kana salgırlar. Bu grupta görevli lenfositler B lenfositlerdir. Diğer yandan kazanılmış immünite bilhassa hücrenin içine kadar girebilen mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesinde vazifelidir. Bu grupta etkili olan lenfositler ise T lenfositlerdir [101].

2.3.1. Sitokinler

Bağışıklık sistemi organizmaya çeşitli yollarla giren patojenleri farklı mekanizmalarla yenmeye çalışır. Ancak bağışıklık sisteminin doğru ve tam çalışabilmesi için gerek bağışıklık hücreleri arasında gerekse diğer hücrelerin arasındaki sinyal mekanizmasının doğru çalışması gerekmektedir. Sitokinler bu gerekli sinyal mekanizmalarını düzenleyen faktörlerden birisidir. Sitokinler birden fazla fonksiyonu bulunan proteinlerdir. Bu moleküller glikoprotein ya da polipeptid yapıda bulunabilirler. Sitokinler immün hücrelerin kendi arasında ve mikroorganizmalarla iletişim kurarlar. Ancak görev tanımı yalnızca bunlarla sınırlı değildir. Vücutta hücre büyümesinde, hücre migrasyonunda, enflamatuvar cevapta, embriyogenez ve anjiyogenez gibi birçok hayati fonksiyonda görevlidir. Ayrıca Sitokinlerin immün sistem hücrelerinin büyümesi ve gelişmesi, farklılaşması ve bu sistemin düzenlenmesinde, hematopoietik düzenlemede, yara iyileşmesinde elzem görevleri vardır [102]. Sitokinlere geçmiş dönemde yapılan araştırmaların ilk aşamalarında sadece lenfositler tarafından kaynak oluşturduğu tahmin edildiği için lenfokinler denilmiştir. Ancak yürütölen çalışmaların sonucunda monositlerin de sitokin üretebildiği bulunmuş ve bu araştırmanın neticesinde monokin olarak adlandırılmıştır. Fakat günümüzde sitokin terimi bu terimlerin yerini almıştır çünkü bu aracı hücrelerin yalnızca lenfoid hücreler vasıtasıyla üretilmediği anlaşılmıştır [103].

Sitokin ifadesi geniş kapsamlı bir büyük bir terim olmakla beraber çoğunlukla bir protein grubunu kapsamaktadır. Bu gruptaki sitokinler; monokinler, lenfokinler interlökinler ve kemokinlerdir. Monokinler monositler tarafından üretilirler. Lenfokinler lenfositler tarafından üretilirler. Kemokinler genellikle lökositlerin migrasyonundan sorumlu olan sitokinlerdir. İnterlökin ise lökositler tarafından üretilir ancak asıl görevi lökositler arasında düzenleyici olmasıdır. Sitokinler, hücreler arasında etkileşimi sağlayan araçlardır. Sitokinlerin yalnızca bağışıklık hücrelerin düzeninde görevli olduğu düşünölse de yapılan

çalışmalarda sitokinlerin aynı zamanda bağışıklık hücrelerinden kaynaklanmayan hücrelerin de düzenlenmesinde rol oynadığı gözlemlenmiştir [104]. Sitokinler; Makrofajlar, Dentritik hücreler, Lenfositler (T ve B lenfositleri), Monositler, Nötrofiller, Bazofiller, Eozinofiller, Mast hücreleri ve bazı diğerk hücrelerden kaynaklanabilir. Bunların yanında; endotel hücreleri, epitel hücreleri, fibroblastlar, stromal hücreler, schwann hücreleri ve çeşitli hücreler aynı tip sitokinler üretebilir [105]. Sitokinlerin genel özelliklerine bakıldığında; geniş bir protein ailesi olduğu gözlenir. Bunlar bağışıklık hücrelerinde, bir enfeksiyon durumunda uyarımda ve kan hücrelerinin oluşum süreci olarak bilinen hematopoezde görev alırlar. Sitokinler genellikle bir uyarıma karşı salgılanırlar. Bu süre kısa veya uzun bir süreç olabilir. Sitokin üretimi için gelen uyarının ardından işlemdede görev alan sitokinler belli bir şekilde ya da belli bir yerde depolanmazlar. Yalnızca uyarıya karşı üretilir ve işlenirler. Sitokinlerin salınması gen transkripsiyon süreçlerini içerir. Sitokin üretilmesi için ilgili hücreye gelen uyarıyla birlikte transkripsiyon süreci başlar ve sitokinler üretilir. Ancak üretim sürecinde sitokinlerin kodladığı mesajcı RNA (mRNA) zincirleri kararlı bir yapıda olmadığından dolayı sitokin üretimi sürekli değildir. Sitokinler gerekli uyarılar sonucu üretildiğinde, birden fazla türde hücre tipine etki edebilir. Aynı zamanda aynı sitokin farklı türde hücreler tarafından üretilebilir. Bu duruma sitokinlerin “Pleiotropic” özelliğı denir. Sitokinler hormonlara benzer şekilde hedef hücelere etki edebilmek için o hücrenin yüzeyinde bulunan özgül reseptörler ile etkileşmelidir. Bu etkileşim yüksek afiniteye sahiptir. Reseptörler ile etkileşen sitokinler hücreleri uyarır ve bu uyarıya ilgili hücrenin cevabı değışiklik gösterebilir. Bu etkiler; otokrin, parakrin veya endokrin olabilir. Eğer sitokin salınan hücre kendini uyarıyorsa bu otokrin etki olarak adlandırılır. Sitokin salındıktan sonra bu sitokinler kendisine yakın ya da komşu hücreyi uyarıyorsa bu etki parakrin uyarımdır. Diğerk yandan sitokin ilgili hücreden salındıktan sonra dolaşım vasıtasıyla etki edeceğı uzaktaki hedef hücreye etki etmesi ise endokrin uyarım olarak bilinmektedir. Farklı sitokinler kendi arasında agonist etki göstererek hücre üzerinde benzer etki yaratabilir ya da farklı sitokinler antagonist etki göstererek birbirinin çalışmasını engelleyebilir [106].

2.3.2. Sitokinlerin sınıflandırılması

Sitokinleri sınıflandırmanın birden fazla kıstası bulunabilir. Bu da sitokinleri kategorize ederken birçok etkenin bu sınıflandırmada etkili olabileceğinin göstergesidir. Sitokinler kaynak aldıkları hücelere göre ya da fonksiyonlarına göre sınıflandırılabilir. Ancak

sınıflandırmanın keskin bir biçimde yapılması çok doğru olmayacaktır. Çünkü sitokinler farklı hücrelerden kaynak alabilirler ve çeşitli hücre tiplerinde etki gösterebilirler. Bundan dolayı sitokinleri belli bir kategoriyle sınırlandırmak doğru olmayacaktır. Ancak literatürde fonksiyonlarına göre sitokinler 2 gruba ayrılmıştır. Bunlar; doğal bağışıklıkta görevli sitokinler ve kazanılmış bağışıklıkta görevli sitokinlerdir.

Doğal bağışıklıkta görevli sitokinler: “Tümör nekroz faktör alfa (TNF α), İnterlökin (IL) ailesinden özellikle; IL-1, IL-12, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18, interferonlar (IFN) IFN- α ve IFN- β) ve kemokinlerdir. Diğer yandan kazanılmış bağışıklıkta görevli sitokinler ise; IL-2, IL-4, IL-5, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), IL-10 ve IFN- γ , IL-16, IL-17, IL-25’dir [107].

Sitokinlerin yapısal olarak sınıflandırılması durumunda bu kategori 2 alt sınıfta incelenebilmektedir. Bunlar tip 1 ve tip 2 olarak adlandırılmışlardır. Tip 1 sitokinlerin esas görevi hücrel bağışıklık tepkilerini artırmasıdır ve bu grup TNF α , IFN- γ gibi sitokinleri kapsamaktadır. Tip 2 sitokinlerin esas görevi ise antikor yanıtlarını artırmasıdır. Bu grup IL-4, IL-10, TGF- β , IL-13 gibi sitokinleri kapsamaktadır [108].

Ayrıca sitokinler proinflamatuvar, anti-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar olarak da sınıflandırılmıştır. Bu gruplandırmaya göre; proinflamatuvar sitokin grubu TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2 ve IL-6’ları içermektedir. Diğer yandan anti-inflamatuvar sitokinler ise, IL-4, IL-10, IL 12 ve IL-13 sitokinlerini grubunu kapsamaktadır. Son olarak, IL8 ise proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin grubunun her ikisinin ortak elemanı olarak gruplandırılmıştır (Çizelge 2.1) [109].

İnterlökinler

İnterlökinler (IL) sitokin ailesinin alt gruplarından biridir. İnterlökinler geniş bir ailedir ve çok farklı fonksiyonlara sahip alt grupları bulunmaktadır. İnterlökinlerin fonksiyonları; bir infeksiyon durumunda bağışıklık sistemini aktive etmek, immün cevap oluşturmak ve bu cevap oluşumuna aracılık ederken hücrelerin büyüme, farklılaşma ve aktivasyonunda, immün hücrelerin infeksiyon bölgesine göç etmesinde ve gerekli hücreleri tanıyıp yapışmasında etkili moleküllerdir [110]. İnterlökinler sitokinlerin alt grubu olması nedeniyle tıpkı diğer sitokinler gibi depolanamazlar. Ancak bir infeksiyon durumunda gerekli

sinyallerle uyarılıp hızlı bir şekilde salgılanır ve uyarı alınan bölgeye göç başlatılır. İnterlökinlerin ilgili bölgeye gitmesinin ardından ilgili hücrelerin yüzeyinde bulunan özgül reseptörlere bağlanırlar. Bu etkileşim çeşitli sinyal yollarını uyarır, hücrenin reaksiyonunu etkiler ve değiştirebilir [111].

İnterlökinlerin genel özelliklerine bakıldığında; uyarım sonucu üretildiği ancak bu üretimin sınırsız olmadığı gözlenir. Bu süreç kendini sınırlandırabilir. İnterlökinleri kodlayan mRNA'lar genellikle kararsızdır ve dolayısıyla stabil olmayan bir sentez gerçekleşir. Kararsız olan bu molekül etkisi hızlıdır. İnterlökinler hedef hücrenin reseptörleriyle etkileşim kurarlar. Bu reseptörler çoğunlukla az sayıda bulunur. Ancak interlökinlerin reseptörlerle etkileşmesi ile o hücrenin gen transkripsiyonu ve fonksiyonu değişebilir. İnterlökinler kendinden başka interlökinlerin sentez ve fonksiyonunu etkileyebilir. Örneğin IL1, IL2'nin salınımını etkileyebilir. Farklı interlökinlerin etkileri ve her birinin tesir ettiği hücre tipi aynı anda o ortamdaki başka interlökinlere göre farklılık gösterebilmektedir. İnterlökinler aldığı uyarıya göre aynı hücrede değişik sonuçlar yaratabilir. İnterlökinlerin farklı görevleri olabilir. Örneğin IL4 ve IL5 B lenfositlerin farklılaşmasına etki edebilir [101-112].

Çizelge 2.1. İnterlökin tipleri ve interlökinlerin bazı özellikleri [113]

İNTERLÖKİN	KAYNAK ALDIĞI HÜCRE	ETKİLEDİĞİ HEDEF HÜCRE	ETKİLERİ
IL-1	Monositler Makrofajlar Fibroblastlar Epitelial hücreler Endotelial hücreler Astrositler	T hücreler B hücreler Endotelial hücreler Hipotalamus Karaciğer	Kostimulatör molekül Aktivasyon (inflamasyon) Ateş Akut faz reaktanları
IL-2	T hücreleri NK hücreleri	T hücreler B hücreler Monositler	Büyüme Aktivasyon
IL-3	T hücreleri	Kemik iliği öncülleri	Büyüme ve farklılaşma
IL-4	T hücreleri	Naif T hücreler T hücreler B hücreler	TH 2 hücrelere dönüşüm Büyüme
IL-5	T hücreleri	B hücreler Eozinofiller	Büyüme ve aktivasyon
IL-6	T hücreleri Makrofajlar Fibroblastlar	T hücreler B hücreler Olgun B hücreler Karaciğer	Kostimulatör molekül Büyüme(insanda) Akut faz reaktanları
IL-8 Ailesi	Makrofajlar Epitelial hücreler Plateletler	Nötrofiller	Aktivasyon ve kemotaksis
IL-10	T hücreleri (TH2)	Makrofajlar T hücreler	ASH aktivitesinin inhibisyonu Sitokin üretiminin inhibisyonu
IL-12	Makrofajlar NK hücreleri	Naif T hücreler	TH 1 hücreye dönüşüm

2.4. Interlökin-1

Menkin ve Beeson 1940'lı yıllarda ateşin patogeneziğini incelemişlerdir. Bu çalışmalarda ve sonrasında devam eden çalışmalarda interlökin 1 ve interlökin 2 ilk olarak endojen pirojen olarak tasvir edilmiştir. Yıllara devam eden çalışmalar neticesinde 1979 yılında lenfosit aktivasyon faktörü olarak tanımlan bu moleküllere interlökin adı verilmiş ve interlökin 1 ve

interlökin 2 olarak sınıflandırılmışlardır. 1984 yılında insan ve farelerde yapılan çalışmalarda izole edilen DNA'da IL1 α ve IL1 β proteinleri tanımlanmıştır [114].

IL1 gerek akut gerekse de kronik enflamasyonda hayati görevleri olan bir sitokindir. IL1 monositler, makrofajlar, fibroblastlar, epitelyal hücreler, endotelyal hücrelerden ve astrositlerden kaynak alarak üretilebilirler. Üretildikten sonra ilgili yerlere salınan bu moleküllerin asıl amacı inflamatuvar cevap oluşturmak ve inflamasyonu engellemektir. T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, endotel ve doku hücreleri IL1'in ana hedefleridir. IL-1, lenfosit aktivasyonuna, makrofaj uyarımına, lökosit/endotelyal yapışmanın artmasına, hipotalamus uyarımına bağlı ateşe ve karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin salınmasına neden olur. Ayrıca birçok hücre tipinde apoptoza ve kaşeksiye neden olabilir [115, 116].

IL1 ailesi 11 üyeden oluşmaktadır. Bunlar; IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-18, IL-36Ra, IL-36 α , IL-37, IL-36 β , IL-36 γ , IL-38 ve IL-33tür. Bu sitokinlerden, IL1 α , IL1 β ve IL33 proinflamatuvar özelliğe sahiptir. Diğer yandan IL1Ra, IL36Ra, IL37 ve IL38 anti-inflamatuvar sitokinler olarak işlev çalışabilir. Bununla birlikte; IL18, mikroçevreye göre proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar olarak çalışabilir [117].

IL-1 sitokin ailesinin üyelerini kodlayan genler 2. Kromozomda bulunur. Yalnızca IL-18 ve IL-33 kodlayan genler sırasıyla kromozom 11 ve 9'da kodlanmaktadır [118].

IL1 karakterizasyon araştırmaları sırasında IL-1'in IL-1 α ve IL-1 β proteinlerini içerdiği bulunmuştur.

Yapılan araştırmalarda keşfedilen IL-1 α ve IL-1 β , farklı genler tarafından kodlandığı ancak buna rağmen aynı reseptöre (IL-1R1) bağlandığı dolayısıyla benzer biyolojik özelliklere sahip olduğu keşfedilmiştir. Diğer taraftan benzerlikler bir yana bu moleküller arasında çeşitli farklılıklar da bulunmaktadır [119].

IL-1 α öncüsü, tüm gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer, böbrek ve astrositlerin yapılarında bulunmaktadır. Felç, akut böbrek yetmezliği ve tümör nekrozu gibi hastalıklarda oluşan nekroz sebebiyle hücrenin ölmesi ile IL-1 α öncüsü salınır. IL-1 α öncüsü IL-1 β 'den farklı olarak tamamen aktiftir [120].

IL1 α fare makrofajlarından izole edilmiş ve çalışılmıştır [121]. IL1 α proteinleri *IL1RA* geninden üretilir. Bu genden üretilen interlökinler hücreler arası iletişimde ve bağışıklık sisteminin çalışmasına önemli görevlere sahiptir. IL1 α inflamasyon ve bağışıklıkla ilgili genlerin çalışmasını uyardığı için proinflamatuvar sitokindir [122].

IL1 α proteinine ait *IL1RA* geni 2. Kromozomda bulunur ve 271 aminoasidi kapsar [121].

IL1 α ve IL1 β öncül protein olarak sentezlenirler. IL-1 α proteininin öncüsü aktiftir. IL1 α genellikle hücre ölümü, nekroz gibi durumlarda üretilip salınır ve dolaşımda bulunmazlar. Hücre ölüm sinyalinin alınmasıyla sitokinler ve kemokinlerin bir seri uyarılıp başlatılarak hızla başlatarak bir "alarm" gibi çalışır [123].

IL1 α öncelikle hücrelerin içinde bulunan ve uzun sayılabilen bir proteindir. Bu proteinin yaklaşık olarak 31.000 Dalton molekül ağırlığındadır. Bu form pro-peptit yapıdadır. Ancak bu öncül moleküllerin işlevsel hale gelebilmesi ve olgun hale gelmiş versiyonunu oluşturması amacıyla Kalpain adlı protein ile öncü protein kesilir ve IL1 α 'nın da kısa ve olgun formu oluşturulur. Bu kesim ile 17000 Dalton olan olgun bir sitokine dönüşür [124-126].

IL1 β çoğunlukla hücrelerin dışına salınan proinflamatuvar bir sitokin tipidir. IL1 β proteini IL1B geninden sentezlenir. Bu protein ilk kez insan monositlerinden elde edilmiştir. Bu gen de IL1 α gibi 2. kromozomda bulunur. IL1 β proteini 269 aminoasit içermektedir. IL1 β tıpkı IL1 α gibi öncül bir protein olarak sentezlenir ve kaspaz 1 tarafından proteolitik olarak aktif formuna dönüştürülür. Bu form da tıpkı IL1 α gibi 17 kDa'dur. Bu sitokin inflamasyon durumunda bağışıklık yanıtında mühim bir medyatördür. Ayrıca hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücresel aktivitelerde görevleri vardır [127]. IL1 α ve IL1 β 'nin yapılan kromatografik analizlerle aminoasit seviyesinde yaklaşık %25 homoloji gösterdiği ortaya konmuştur [128].

2.4.1. İnterlökin reseptörler

İnterlökin 1 reseptörleri omurgalılarda ortak olarak bulunmaktadır [129]. İnterlökin 1 reseptör ailesi 10 üyeden oluşur. Bunlar; IL-1R1, IL-1R2, (IL-1RAcP), IL-18Ra, IL-18Rb, IL-33R, IL-36R, TIR8, TIGGIR-2 ve TIGGIR-1'dir (Çizelge 2.2).

IL-1 reseptörlerini kodlayan genler genellikle insanlarda 2. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Bu reseptörlerden ikisi hücre yüzeyinde bulunur ve bunlar; IL-1R1 ve bir tuzak reseptör olan IL-1 tip 2 reseptörü (IL-1R2)'dür [118].

IL-1R1, IL-1 α ve IL-1 β 'ya bir ligand gibi bağlanabilir ve bu bağlanmanın sonucunda inflamatuvar yanıtları başlatır. IL-1R1'in T-lenfositler, fibroblastlar, epitel hücreler ve endotel hücreler tarafından eksprese edilmektedir. Diğer yandan herhangi bir sinyal iletimini başlatmayan IL-1R2, hematopoietik hücrelerde, özellikle B lenfositlerde, mononükleer fagositlerde, lökositlerde ve kemik iliği hücrelerinde eksprese edilmektedir. Bilhassa IL-1R1 ve IL-1R2'nin ekspresyon seviyeleri hücre tipleri arasında farklılık göstermektedir.

IL-1R3, IL-1 α ve IL-1 β ligandlarının bağlanmasından sonra sinyal vermekten sorumlu olan IL-1R1 için bir yardımcı reseptördür ve IL-1'e yanıt veren tüm hücreler tarafından her yerde her yerde eksprese edildiği rapor edilmiştir [126].

Aktive edilmiş IL-1, hücre yüzeyi reseptörleri tarafından tanınana kadar işlev gösteremez. Kompleks, GTPaz aktivitesinin bir motifini içerir ve GTPaz aktive edici protein ve protein kinazları aktive eder. Buna karşılık IL-1R2'nin, IL-1'e verilen biyolojik yanıtı azalttığı düşünülmektedir [130]. IL-1 α ve IL-1 β fonksiyonel olarak çalışabilmek için reseptörlere bağlanmak durumundadır. Dolayısıyla IL-1 α ve IL-1 β hücreden salındıktan sonra özgül reseptörleri olan, IL-1 reseptör 1'e (IL-1R1) bağlanır.

2.4.2. IL1 reseptörleri

IL1 reseptör ailesinin üyeleri, hücrelerde bulunan bariyerlerin bütünlüğünü ve hücrelerin bu bariyerlerinin uygunluğunu algılayan endojen alarm başlatmak için özelleşen reseptörlerdir.

Bir inflamatuvar sitokinin klasik anlayışı, makrofajlar veya dendritik hücreler gibi sentinel (bekçi) işlevi olan bir bağışıklık hücresi tarafından aktive edilmesinin ardından, tehlike sinyalleri tarafından patern tanıma reseptörleriyle etkileşiminden sonra üretilmesidir. Efektör lökositlerin bu sinyalle toplanması ile akut inflamatuvar yanıtı ayarlamak için salınırlar. IL-1 β ve IL-18 bu mantıkla çalışan interlökinlerdir. Yani enfeksiyonel bir uyarıcı tarafından uyarılmasıyla üretimleri başlar ve genellikle sentezlenen formları aktif değildir.

Bu yapıların matür hale gelmesi için (interlökin 1 dönüştürücü enzim) kaspaz 1 ile etkileşmesi gerekir. Bu işlem ile aktif hale getirilirler.

Diğer yandan IL1 α ve IL33 yapısal olarak immün sistemin aktif üyesi olmayan hücreler tarafından üretilirler ki bunlar genellikle endoteller gibi bariyer hücrelerdir. IL1 β ve IL18'in aksine IL1 α ve IL33 salındıklarında aktif durumdadır. IL1 α ve IL33 sitokinleri deri ve endotel gibi bariyerlerin zarar gördüğünün sinyalini alır ve alarminler gibi davranırlar. Buradaki hasarı kapatmak için hasar gören bölgedeki dokuyu ve lökositleri tehlikeye karşı uyarmak isterler. Aynı zamanda o bölgede akut inflamasyon başlatmak için iltihaplanma durumu başlatılır. Dolayısıyla IL1R'ler ve TLR'ler vücudun iç ve dış fark etmeksizin herhangi bir zarar durumunda bağışıklık sisteminin hemen, yeterli bir şekilde çalışması ve gerekli onarımı uyarması için önemli alarm reseptörleridir [131- 140].

IL-1R ailesi, benzer mimariye sahip 10 tip-1 transmembran proteinini kapsar. Yani genellikle ligand bağlanmasından sorumlu olan bir alan, 3 Ig benzeri alandan (N-terminal ucundan D1, D2 ve D3) oluşan ekstraselüler kısım, bir transmembran alanı ve TIR alanının bulunduğu hücre içi bir kısım ki bu kısım sinyal iletimini başlatmak için önemlidir. IL-1R molekülleri, işlevlerine ve yapısal özelliklerindeki farklılıklara göre çoğunlukla 4 alt grupta incelenmektedir. Yapı ve işlevlerine göre; ligand bağlayıcı aile, aksesuar protein ailesi, negatif düzenleyici işlevlere sahip aile üyeleri, bilinmeyen IL-1R benzeri işlevlere sahip aile üyeleridir.

Çizelge 2.2. İnterlökin reseptör çeşitleri ve bazı özellikleri [129]

RESEPTÖR İSMİ	RESEPTÖRÜN DİĞER İSMİ	RESEPTÖRÜN LİGANDLARI	GEN	KROMOZOMDA BULUNDUĞU YER
IL1R1	IL-1RI, CD121a	IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-38	IL1R1	2q12
IL1R2	IL-1RII, CD121b	IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, pro-IL-1 α	IL1R2	2q12
IL1R3	IL-1RAcP	Bilinen bir ligandı yok, aksesuar protein.	IL1RAP	3q28
IL1R3b	IL-1RAcPb	Bilinen bir ligandı yok, aksesuar protein.	IL1RAP	2q12
IL1R4	T1, ST2, ST2L, DER4, Fit-1, IL-33R α	IL-33	IL1RL1	2q12
IL1R5	IL-18R α , IL-1Rrp, IL-1Rrp1, CD218a	IL-18, IL-37	IL18R1	2q12
IL1R6	IL-1Rrp2, IL-1RL2, IL-36R	IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra, IL-38	IL1RL2	2q12
IL1R7	IL-18R β , IL-18RAcP, AcPL, CD218b	Bilinen bir ligandı yok, aksesuar protein.	IL18RAP	2q12
IL1R8	TIR8, SIGIRR	Bilinen bir ligandı yok, inhibitör reseptör.	SIGIRR	11p15.5
IL1R9	IL-1RAPL, IL-1RAPL1, TIGIRR-2, IL-1R8	IL-38	IL1RAPL1	Xp22-p21.3
IL1R10	TIGIRR, TIGIRR-1, IL-1RAPL2, IL-1R9	IL-1RAPL2, IL-1R9 Bilinen bir ligandı yok, fonksiyonu bilinmiyor.	IL1RAPL2	Xq22

Ligand bağlayıcı aile (IL-1R1, [IL-1R2], IL-R4, IL-1R5, IL-1R6)

IL1R ailesi IL1 sitokinlerinin tamamını bağlayamaz. IL1R1 VE IL1R2 IL1 α ve IL1 β 'yı bağlayabilir. Ayrıca antagonist olan IL1Ra'yı da bağlayabilir.

Bu reseptörlerden; IL-1R4 IL-33'ün reseptörü; IL-1R5 IL-18 için bir reseptör ve IL-1R6 IL-36'nın bazı formları için reseptörlerdir. İlgili ligandların bağlanmasıyla IL1R ailesinin tam çalışabilmesi için gerekli aksesuar proteinlerle sinyal kompleksleri oluşturulabilir. Bu sayede aktivasyon gerçekleşir [140].

İlgili alanların reseptörlere bağlanmasıyla reseptörün ekstraselüler kısmından gerçekleşir. Aktivasyonun gerçekleşebilmesi için reseptörlerde sitoplazmik alanda bulunan ve yaklaşık 200 aminoasitlik bir TIR alanı gereklidir. IL1R2 IL1 ligandlarından özellikle IL1 β 'yı bağlayabilen bir reseptördür [141].

Aksesuar protein ailesi (IL-1R3, IL-1R7)

IL1R ailesinin 2 üyesi direk olarak ligand bağlamada yer almazlar ancak sinyal reseptör kompleksinin doğru çalışması için gereklidir. Bunlar; IL1R3 ve IL1R7'dir. IL1R3 tarih olarak daha eski çalışmalarda IL-1RAcP olarak tanımlanmış ve IL1R1'in homoloğu olarak kabul edilmiştir. IL1R3 ailesinin sitokinlere doğrudan bağlanmadığı ve IL1R ailesi için ortak bir aksesuar proteini olduğu ayrıca aktivasyon için gerekli olduğu belirlenmiştir [142].

Negatif düzenleyici özelliklere sahip aile üyeleri (IL-1R2, IL-1R8, IL-18BP)

IL1R2, IL1R1'e çok benzer, homolog olan hücre dışı alana sahiptir ve genellikle IL1 β 'ya daha yüksek afinite ile bağlanan bir reseptördür. IL1R2'nin en önemli özelliği hücre içi alanda bir TIR bölgesinin bulunmamasıdır. TIR alanının bulunması sinyal başlatma özelliği taşıdığı için IL1R2 sinyal başlatamaz. IL1R2 hem membrana bağlı hem de solubl IL1 yakalayabilir. Genellikle IL1R2 IL1'i yakalayıp nötralize etme yeteneğinden dolayı tuzak reseptör olarak bilinir [143].

Bilinmeyen IL-1R benzeri işlevlere sahip aile üyeleri (IL-1R9, IL-1R10)

IL-1R ailesinin iki üyesi olan IL-1R9 ve IL-1R10 için şu ana kadar resmi olarak hiçbir ligand tanımlanmamıştır. IL-1R9 TIGIRR-2 olarak da bilinir ve genellikle beyinde eksprese edilir. Başlangıçta IL-1R9'un, IL-1 ailesi sitokinlerini bağlayamadığı ve IL-1 benzeri sinyallemeyi başlatamadığı tanımlanmıştı. IL-1R10 TIGIRR olarak da bilinir ve X kromozomunda kodlanır. IL1R10un beyinde ve deri, karaciğer, plasentada ifade edilir. IL1R10 IL-1R9'a benzer şekilde IL-1 ailesi sitokinlerinden herhangi birine bağlanamaması ve hücre içi kısmı sinyal iletiminde görevi olmaması hasebiyle yetim reseptör olarak tanımlanmıştır [144].

2.4.3. IL1 reseptör kompleksi

Ateş, inflamasyon durumunun ve bu durumda bağışıklık sisteminin uyarılması araştırıldığında endojen faktörler için oldukça detaylı ve uzun süren çalışmaların ardından bunlarla ilişkili olarak elde edilen bulgulara IL1 sitokin ailesi önemli bulunmuştur [135]. IL1 ailesi için yapılan çalışmalarda IL1 α ve IL1 β 'nın çalışılması ve klonlanması elzem bir adım olmuştur. IL1 reseptörlerinin karakterizasyonu 1985 yılında yayınlanmış ve farklı fare, insan hücre tiplerinde yaklaşık 80 kDa bir membran molekülü olarak tanımlanmıştır. Ancak bu reseptörlerin düşük yoğunlukta ama bağlama afinitesinin yüksek olduğu da bu bulguların arasındadır [136].

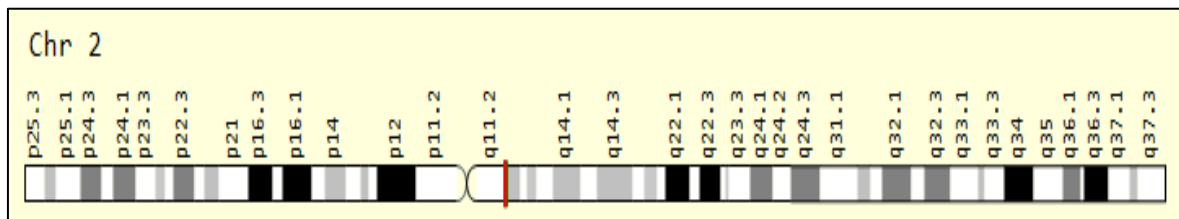
Yıllar içinde yapılan çeşitli çalışmalarda IL1 reseptörlerinin sitoplazmik bölgesindeki 3 bölümün *Drosophila melanogaster*'de bulunan Toll bölgesindeki sitoplazmik alanıyla arasında önemli bir homoloji bulunmuştur. Bunu temel alarak yapılan çalışmalarda IL1R1 yapısında da Toll bölgesinin önemli olduğu tanımlanmıştır. Dolayısıyla IL1 reseptörlerinde ve TLR4'te ortak ve kritik alanlar vardır ve bu alanda TIR (Toll like interlökin 1 reseptör homoloji bölgesi) olarak tanımlanmıştır [137].

Ardından 1994 yılında yapılan çalışmalarda MyD88 molekülünün sanılanın aksine reseptör değil, TIR alanı içeren reseptörler için kritik sinyal molekülü olduğu keşfedilmiştir [138]. Zaman içinde yapılan çeşitli çalışmalarda IL1 reseptör ailesinin IL1 sitokin ailesinin 11 ligandı için 10 reseptör ailesinden oluştuğu belirlenmiştir.

IL-1 için sinyal reseptör kompleksi diğer interlökin ailelerine nazaran bu ailenin ilk ve en iyi bilinenidir. IL1 β önemli bir inflamatuvar sitokindir ve doğuştan savunma özelliğine sahiptir. IL1 α ise genelde hücreyle ilişkilidir ama inflamatuvar durumlar olduğu takdirde hücre dışına salınabilmektedir. Bununla birlikte IL1 β 'ya benzer şekilde inflamatuvar sitokin gibi iş görebilir. IL1 kompleksi IL1R1 ve IL1R3'den oluşur. IL1'in biyolojik etkileri temel olarak inflamatuardır. Yani IL1 savunma amaçlı bir inflamatuvar reaksiyonunun başlangıcında hedef hücrenin aktivasyonunu başlatır. Bu etkiler toksik olan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin ve prostaglandinlerin, proteolitik enzimlerin ve diğer çeşitli faktörlerin üretiminin indüklenmesi, IL2 reseptörlerinin düzenlenmesi, hücrelerinin ekspansiyonu ve inflamasyon gibi etkileri içerebilir [145]. Bu etkiler o hücrenin hedefine ve membranda bulunan IL1R1 ve IL1R3'ün varlığına göre değişebilmektedir. IL1R1 ekspresyonu inflamasyonla birlikte artabilir ya da azalabilir ancak IL1R3'ün genellikle stabil ekspresyonda olduğu gözlemlenmiştir. IL1R3 aynı zamanda IL33R ve IL36R kompleksleri için de aksesuar zincirdir ve dolayısıyla IL1R1 için sınırlayıcı bir faktördür. Genellikle IL1R1 ve IL1R3 sayısı diğer reseptörlere göre daha az sayıda bulunmuştur [146].

2.5. *IL1R1* Geni

IL1R1 geni protein kodlayan bir genidir ve bir sitokin reseptörü olan IL1R1'i kodlar. Kodlanan bu protein IL1 α , IL1 β ve IL1RA için bir reseptördür. *IL1R1* geni NCBI Gene ve HGNC verilerine göre sitogenetik olarak kromozom 2q11.2-q12.1'da bulunur (Şekil 2.7). *IL1R1* geninin 21 ekzonu vardır, 569 aminoasit kodlar [131]. Yaklaşık 65.4 kDa transmembran glikoproteindir. *IL1R1* geninin 13 transkripti bulunmaktadır. Sitoplazmik alanda 213 aminoasit bulunur ve sinyal iletimi için gereklidir [147].



Şekil 2.7. *IL1R1* geninin kromozomal lokasyonu [147]

IL1R1 geni, TATA veya CAAT kutusu motifleri içermeyen üç farklı promoter bölgesine sahiptir. Bunlar; P1, P2 ve P3'tür. Bu üç promotör ekson 1A, 1B ve 1C'yi içerir. Bu ekzonlara sahip *IL1R1* geninin 5'UTR bölgesinin gen regülasyonu için önemli olduğu düşünülmektedir [132].

İnsanlarda *IL-1RI*, astrositlerden, kondrositlerden, endotelden, fibroblastlardan, keratinositlerden, nöronlardan, oositlerden, pankreatik beta hücrelerinden, düz kas hücreleri ve T hücrelerinde eksprese edilebilir [133].

Ayrıca *IL-1R1* makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri gibi doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık hücrelerinde bulunur [134].

Genel olarak *IL1R1* geni; *IL1A*, *IL1B* ve *IL1RA* için reseptördür. *IL1R1* *IL-1* ile bağlantı kurduktan sonra koreseptörü olan *IL1R3* ile birleşir ve konformasyonel değişikliğe uğrar. Bu şekilde aktive olan reseptör aktive olup etkisini tamamlamak için *TOLLIP*, *MYD88* ve *IRAK1* veya *IRAK2* gibi adaptör moleküllerinin TIR alanı aracılığı ile toplanıp etkileşmesini içermektedir. Sinyalleşmenin aktive olması ile NF-kappa-B, MAPK ve bazı diğer sinyal iletim yollarını *IL-1*'e bağımlı şekilde aktive eder. Bu durum *IL-1R1* aktivasyonunu farklı sinyal yollarını aktive etme yeteneğinden dolayı farklı hastalıklarda araştırma konusu haline getirmiştir [147].

IL-1R1, *IL1R1*'in aksesuar proteini olan *IL-1R3*'ün ve tuzak reseptör *IL-1R2*'nin hem immün hücreler tarafından hem de immün olmayan hücreler tarafından eksprese edildiği gözlemlenmiştir [131,148].

IL-1R1 ve *IL-1R2* hücre tipine ve bağışıklık sisteminin durumuna bağlı olarak T hücreleri, monositler/makrofajlar ve B hücreleri tarafından eksprese edebilir. İmmün olmayan hücrelerde çoğu epitel hücresi *IL-1R1*'i eksprese eder ve *IL-1* tehdidine karşı reaktiftir [146].

IL-1R kompleksi, inflamasyonun başlatılmasında oldukça önemli bir role sahip olduğu için düzenleyici mekanizmalarının çoğunluğu, genellikle aktivasyon seviyesinde, yani bağlanmanın inhibisyonu veya bloke edici ligandlar/reseptörler ile etkileşimde olmak üzere down regülasyon mekanizmalarıdır. Bu da *IL-1R1*'in antagonist ligandı *IL-1Ra* tarafından bloke edilmesini, *IL-1R1*'in yerine geçen *IL-1R2* ile aktif sinyal vermeyen kompleksin

oluşumunu ve bir inhibitör reseptörü olan IL-1R8'in reseptör kompleksi oluşumuna müdahalesi ile düzenlenebilir [149].

2.5.1. Ligandların bağlanması ve IL1R1 işleyişi

IL1R1; IL1 α , IL1 β ve IL1Ra olmak üzere 3 ligandını anlamlı bir afinite ile bağlayabilir. IL1R1 membranı, IL1 β 'nın uzun ve işlevsiz pro-formunu bağlamaz ancak pro-IL1 α ile bağlayabilir. Yapılan çalışmalarda IL1 β 'nın IL1R1'in dışında bulunan 3 Ig alanının tamamıyla temas ettiği tespit edilmiştir [150].

D1, D2 ve D3 alanından oluşan Ig alanında D1 ve D2 disülfid yapılarından dolayı daha sıkı bir yapıya sahipken D3 alanı daha esnek yapıdadır. D3 membrana balı olan alandır [143].

D1 ve D2 alanının birleşmesi IL1'in bağlanması için yeterlidir ancak gerekli olan konformasyonel değişiklik D3 alanının bağlanmasıyla gerçekleşir. Bu konformasyonel değişim IL1R3'ün bu işleyişe alınması açısından önemlidir. Yapılan analizlerde IL1 β genellikle D1 ve D2'nin geniş alanına bağlanır, daha küçük kısmı ise D3'e bağlanır. IL1 α 'nın yapısının kesin olarak bilinmemesi ile birlikte IL1 β 'ya benzer şekilde çoğunlukla D1 ve D2'nin geniş alanına bağlanıp, daha küçük kısmının ise D3'e bağlandığı düşünülmektedir. 2 antagonist ligand olan IL1 α ve IL1 β 'nın yapılarındaki minik değişikliklerin IL1R1'den farklı bağlanmalarında özgüllük göstereceğinden dolayı olduğu düşünülmektedir [151].

Ancak antagonist olan IL1Ra'nın reseptöre bağlanma özelliği diğerlerinden biraz farklıdır. IL1Ra D1- D2 alanına bağlanır ancak D3 alanı ile iletişime geçmez. Bu eksik temastan dolayı IL1Ra, reseptör ligandı çevresine tam tutunamaz ve IL1R1 yapısı açık ve uzamış bir yapıda kalır. D1-D2'ye bağlanma, yüksek afinite sağlar ve dolayısıyla antagonist IL1Ra ve agonist ligandlar reseptöre bağlanmak için rekabete girerler [152, 153].

Sinyalleşmenin başlaması için ve oluşması için IL1, IL1R1 ve IL1R3 etkileşmesi, ardından da IL1R1 ve IL1R3'ün 2 TIR alanının hücre içinde yakınlaştırılması ve de ternary kompleks oluşturmaları gereklidir. IL1 ve IL1R2 arasında IL1R2nin TIR alanı içermemesinden dolayı IL1R3ü içeren bir ternary kompleksi yoktur. Bir diğer yandan IL1R1 ile etkileşen partneri

IL1Ra olduğunda IL1R3 aksesuar yapısıyla etkileşime izin vermez ve sinyalleşme gerçekleşmez [154].

TLR ve IL-1R ailesi üyelerindeki TIR alanlarının ortak genel yönleri

IL1 reseptör ailesindeki tüm reseptör kompleksleri heterodimer olarak işlev görürler. Ayrıca homolog olan ama özdeş olmayan 2 TIR alanı ve reseptör bağlama için aksesuar zincir gereklidir.

Bunun aksine, TLR ailesinde TLR2, TLR3-9 gibi homodimerlerin oluşumu normaldir, ancak TLR1/TLR2, TLR2/TLR6 gibi heterodimerler de mevcuttur.

Sinyal olaylarının başlatılmasında TIR alanı yapısı ve işlevi

TIR alanı *Drosophila*'da Toll'ün dizisi ve IL1R dizileri karşılaştırılmıştır ve benzerlik bulunmuştur. Her iki molekül de sadece hayvanlarda değil bitkilerde ve hatta bakteriyel proteinlerde dahi bulunur. Bu yapılardaki doğal bağışıklıkta elzem görevleri vardır [155].

Memelilerde TIR alanları TLR'ler, IL-1R'ler ve MyD88 adaptör molekül ailesi arasında korunur. TIR alanları 150-200 amino asit içerir [156]. TIR alanları içinde korunmuş 3 bölge içerir ki bunlar; kutu 1, kutu 2 ve kutu 3 alanlarıdır. Kutu 1 ve kutu 3 IL1R ve TLR reseptör ailelerinin tüm TIR alanları ile birlikte MyD88 adaptör molekülünde de korunmaktadır.

IL-1R ailesinde sinyal başlatma ve Myddosome

Sinyal aktivasyonu IL1 α ve IL1 β ligandlarının IL1R1'e bağlanması ve de aksesuar protein/koreseptörünün etkisi ile başlar. Yani yardımcı reseptör olan IL1R3 yardımıyla yayılır ve trimerik bir kompleks oluşur. Bu da o bölgedeki TIR bölgelerinin bir araya gelmesi ile oluşur. TIR alanları burada iskelet gibi davranarak şablon oluşumuna yardımcı olur. Bu trimerik komplekste IL1R1 ve IL1R3'ün TIR alanları birbirine yaklaşarak MyD88, Tollip ve IRAK-4'ün etkileşimini uyarır. İlk olarak TIR alanı içeren adaptör protein MyD88 homotipik TIR: TIR kompleksine alınır ve MyD88 oligomerleri oluşturulur ve bunlara midozom adı verilir. IL1R ailesindeki sinyalleşme MyD88 varlığına bağlıdır. MyD88, yalnızca IL-1 ile uyarılırsa IL-1R1 ile birlikte çöktülebilir. Sinyalleşmenin aktive olması için MyD88'in tam uzunluktaki formu elzemdir. MyD88 2 ayrı protein etkileşim alanına sahip

tipik bir adaptör proteinidir. N-terminalinde bir ölüm alanı ve C-terminal TIR alanı bulunur [139, 157].

MyD88 molekülleri death domain (DD) yani ölüm alanlarını kapsar. MyD88 oligomer oluşumu downregulasyon için DD alanlarını sinyalleme reseptör kompleksine dahil eder. MyD88 molekülleri DD aracılığıyla önce IRAK-4 ardından IRAK-1 veya IRAK-2'yi IL1R kompleksine dahil eder. IRAK yapısı da DD alanına sahiptir ve bu da MyD88 ile etkileşimi sağlar [158]. Bu etkileşimde IL1, IL1R1, IL1R3, MyD88 ve IRAK-4 arasında stabil bir kompleks oluşur. IRAK-1, Tollip (Toll etkileşimli protein) yapısına bağlı halde ve sitozolde hareketsiz bulunur. Bu durum, onu middozomun içine alınarak IL-1R3'ün TIR alanıyla etkileşime girmesine izin verir. Tollip yapısı susturucu bir yapıdadır. Bundan dolayı Midtozom içinde IRAK-4 IRAK-1'i fosforile ederek Tollip yapısının ayrışmasını uyarır ve IRAK-1 oligomeri midtozomdan ayrılarak aktive olur. IRAK-1'in otofosforilasyonu poliubikitinasyonu başlatır. MyD88'in bağlanması, IL1R ile ilişkili kinazların, IRAK-4, IRAK-2, IRAK-1'in fosforilasyonunu tetikleyerek Tümör nekroz faktörü ile ilişkili faktör 6 (TRAF-6)'nın toplanması ve oligomerizasyonuna sebep olur. Ardından IRAK-4, Pellino 1 ve Pellino 2'yi fosforile ederek ubiquitin E3 ligaz aktivitesini uyarır [139, 145].

TRAF-6 ve fosforile IRAK-1 ve IRAK-2 ayrıştır. TAK1 ve TAK1 bağlayıcı proteinler TAB1 ve TAB2 ile birleşmek için membrana göç eder [159]. Pellinos veya TRAF-6 TAB2 ve TAB3 kompleksine girerek TAK1/ TAB1 kompleksi ile birleşir. TAK1/TAB1/TAB2/ TRAF-6 kompleksi TRAF-6'nın her yerde bulunduğu ve TAK1'in fosforile edildiği sitozole geri göç eder. Aktif TAK1 IKK, MKK gibi protein kinazları aktive eder ve sonuçta gen düzenlenmesine etki edebilir. Buradan sonra sinyal iletimi 2 ana yoldan devam edebilir.

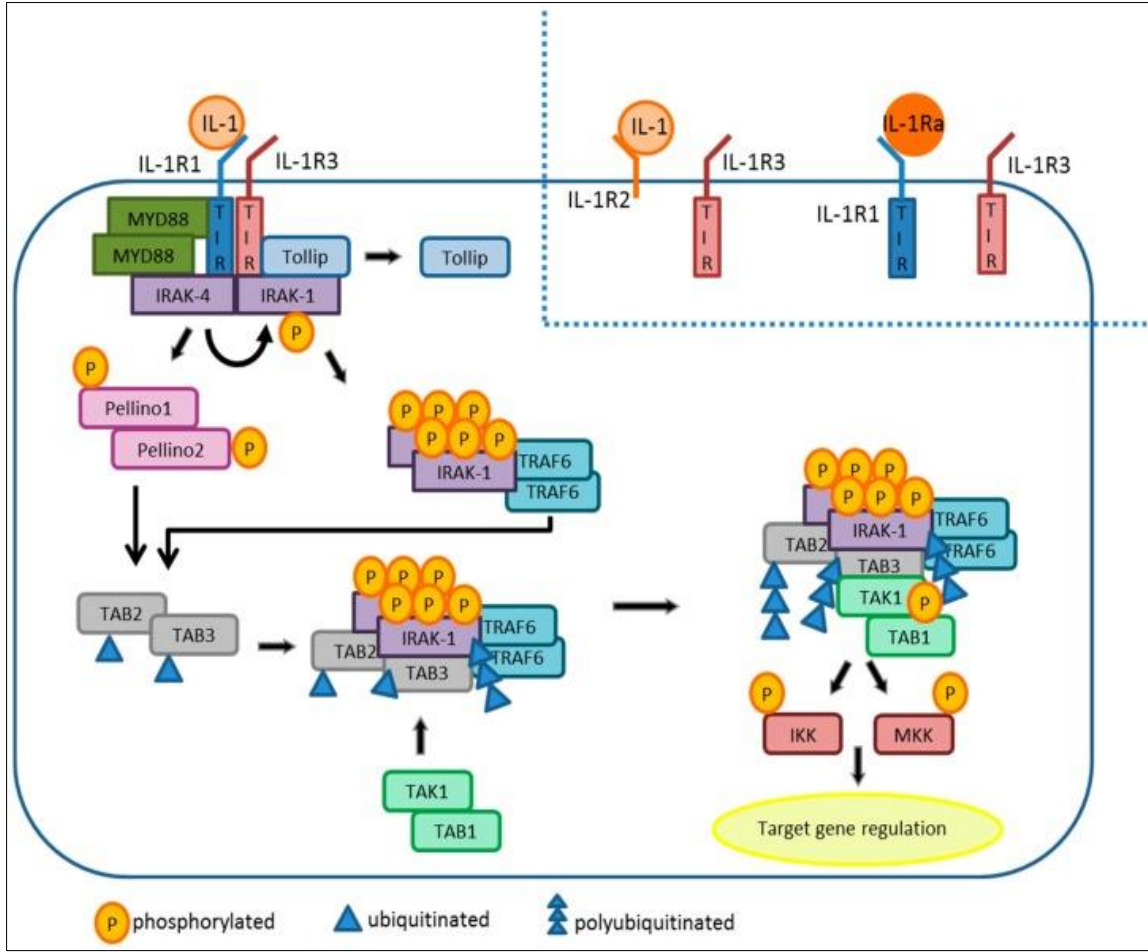
Bunlar; IKK – I κ B – NF- κ B veya MKK – MAPK/JNK/ERK olabilir. İlk seçenekte, fosforile olan TAK1, nükleer faktör kappa-B kinaz alt birim beta (IKK β) inhibitörünü aktive eder ve aktive olan IKK β , nükleer faktör kappa-B inhibitörünü (I κ B)'yi fosforile eder.

Sonuçta nükleer faktör kappa-B kinaz (NF- κ B) salınarak çekirdeğe göç eder. TAK1 ayrıca MAP kinaz kinaz (MKK) proteinleri ile etkileşime girerek mitojenle aktifleşen kinazları (MAPK) p38, c-Jun N-terminal kinazları (JNK) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazları (ERK) aktive edebilir. Bu yolun etki alanında c-Jun, c-Fos, c-Myc ve ATF2 gibi transkripsiyon faktörleri bulunur [160].

Ökaryotlar arasında korunan MAP kinaz sinyal iletim yolları, sitokin bağlanması gibi hücre dışı sinyaller tarafından tetiklenen hücresel olaylara aracılık eder ve bunlar IL-1 sinyalleme için elzemdir. Bu yol; bir MAP kinaz kinaz kinaz (MKKK/MEKK), bir MAP kinaz kinaz (MKK/MEK) ve bir MAP kinazdan (MAPK) oluşur. Bu kinazlar bir sırayla birbirini uyararak aktive olması nedeniyle kaskadlardır. Stresle aktive olan MAP kinazlar olarak adlandırılan JNK ve p38 MAP kinazları, tümör baskılanmasında, hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında, hücresel göç gibi olaylarda görev alabilirler [161].

MAPK sinyal kaskadının farklı nörolojik hastalıklarda etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca Alzheimer hastalarında yapılan bazı çalışmalarda p38 ve JNK sinyal yollarının aktivasyonunun astrosit aktivasyonuna aracılık ettiği gözlemlenmiştir. Bu anlamda astrositlerin Alzheimer hastalığının patolojisinde bulunması bu sinyal yolağını önemli ve incelenmeye değer bir başlık haline getirmiştir [162].

NF- κ B ailesi bir transkripsiyon faktör ailesidir. Bu aile nörodejenerasyonu destekleyen bir inflamatuvar transkripsiyon faktörüdür. Alzheimer hastalığına sahip bireylerin beyin yapısı incelendiğinde Toll-like Reseptörler (TLR'ler) mikrogliya ve nöronlarda aşırı eksprese edilir. NF- κ B kanonik ve kanonik olmayan yollarla aktive olabilir. TLR'ler temel olarak kanonik NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek proinflamatuvar faktörlerin ekspresyonuna sebep olur (Şekil 2.8) [163].



Şekil 2.8. IL-1 sinyali ve IL1R1'in bu süreçteki işleyişi [164]

Mikroglial aktivasyon, beyindeki mikroglia'nın birincil fonksiyonunun patojenlerden korunma ve amiloid beta (A β) plak oluşumu da dahil olmak üzere hücre kalıntıların temizlenmesi olduğu göz önüne alındığında, Alzheimer hastalığının erken gelişimine yol açan olaylardan biridir. Böylece, NF- κ B sinyallemesinin aktivasyonu ve bunun sonucunda mikroglialdan sitokin ve kemokinlerin salınması, Alzheimer hastalığında gözlenen kronik inflamasyonla sonuçlanır. Dolayısıyla bu transkripsiyon faktörünün aktivasyonu inflamatuvar yanıtta kritik bir yol oynar [165].

2.6. Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon sinir dokusunun inflamasyon durumudur. Vücutta enflamasyon düşünüldüğünde, vücuttaki herhangi bir hasar durumuna karşı bağışıklık hücreleri devreye girerek hasar gören hücreleri uyararak ortadan kaldırılır. Bununla beraber tamir edilebilecek olan hücreleri çeşitli yollarla uyararak tamir eder [166]. Nöroinflamasyon da

tıpkı bu inflamasyon durumunda olduğu gibi beyinde oluşan hasar durumunda aktif olur. Ayrıca nöroinflamasyon hasarlı beyin hücrelerinin organizmaya vereceği zarardan ötürü hasarı yok etmeye çalışan sistemdir [167].

Nöroinflamasyon; enfeksiyonlar, travmalar, beyin hasarları, toksik metabolitler (reaktif oksijen türleri vb.) gibi sebeplerle ortaya çıkabilir. Periferde olduğu gibi beyindeki inflamatuvar yanıt da oldukça önemlidir. Çünkü beyin vücutta pek çok faaliyetlerin işlendiği oldukça karmaşık ve önemli bir yapıdır. Bu yüzden beynin enfeksiyonlara karşı savunulması gerekmektedir [168].

Merkezi sinir sistemi bağışıklık sistemi konusunda ayrıcalıklı bir bölgedir. Çünkü periferik kandaki bağışıklık hücreleri kan beyin bariyerini aşır beyinde işlev göremezler. Dolayısıyla merkezi sinir sisteminde inflamasyona karşı uyarılan ve görevli olan özelleşmiş bazı hücreler vardır. Bunlar mikroglialar ve astrositlerdir. Bu iki immün yapı nöroinflamasyon açısından oldukça önemli rollere sahiptirler [169].

Periferik inflamasyonda lökositler, monositler, makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri immün cevap prosesinde bulunmaktadır. Bunların beyinde bulunma durumu yalnızca kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin bozulması ve hasar alması durumunda gerçekleşir. Çünkü kan beyin bariyeri bu moleküllerin beyin yapısına girmesini engeller. Bu yapıların beyine girmesiyle glialar ve nöronlar etkilenecek immün yanıt sürecini başlatabilirler. Aslında bu uyarım öncesinde merkezi sinir sistemini nöroinflamasyona karşı korumak için olsa da şiddetin ve uzun süre uyarımda kalmanın inflamasyonun yayılmasına ve bu inflamasyonun zararlı bir hale gelmesine neden olabilmektedir [170].

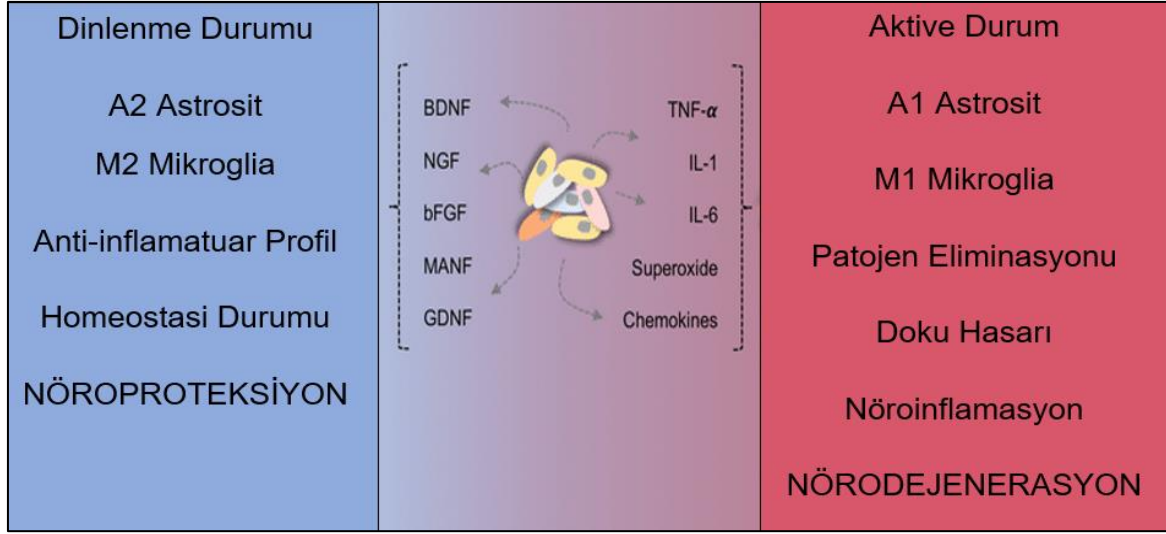
Nöroinflamasyon, çeşitli sebeplerle uyarılarak hastalığa özgü uyarıcılarla astrosit ve mikroglialarda uzayan ve şiddetli aktivasyona sebep olabilir ki bu durum merkezi sinir sistemine hasar verebilmektedir. Bu şekilde aktive edilen astrosit ve mikroglialar, pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak inflamatuvar yanıtın devam etmesine, daha ötesinde ise nöronal hasara neden olabilirler. Bunların sebep olduğu nöronal bozukluk ve yaralanma gibi durumlar glial aktivasyonu daha fazla şiddetlendirerek nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde sıkça rastlanılan astroglizis gibi olayları artırabilir [171].

Neticede, IL1 β , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının uyarılması ve işlenmesi merkezi sinir sistemine ait birçok hastalığın patolojisinde önemli bir role sahiptir.

Merkezi sinir sistemine ait olan immün hücrelerden birisi mikrogliyalardır. Mikroglialar doğuştan gelen immün hücrelerdir. Mikroglia ailesi sürekli olarak bulunduğu çevrenin şartlarını, durumunu ve sinaptik aktiviteyi inceler ve nöronların tahribatına çözüm bulmaya çalışır. Bir hasar durumunda hücreler öncelikle akut inflamasyon ile uyarılır ve bu süreçte mikrogliaların hızlı aktivasyonu ile ayırt edilebilir. Bu durumda periferik kanda immün cevap bulunmaz. Ancak akut inflamasyon ile çözülemeyen enfeksiyon durumu için kronik inflamasyon devreye girer, ilgili dokunun ve kan beyin bariyerinin hasar almasına neden olarak mikrogliaların reaktif oksijen türlerinin salınmasını, immün cevap oluşturmak için periferdeki immün hücrelerin inflamasyonun olduğu bölgeye gelmesini sağlayacak sinyaller üretebilir [172, 173].

Mikroglialar nöronlar için trofik destek sağlar. Beyindeki bir hasar durumunda mikroglialar TNF, IFN gibi sitokinlerle uyarıldığında M1 (klasik aktif fenotip) yolunu aktive eder. Bu yolda hasara tümör veya patojenler sebep olabilmektedir. Bu hasarla uyarımın ardından pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı ve reaktif oksijen türlerinin salınımı gerçekleşir. Salınan ve çeşitli faktörlerin savunmasıyla gerçekleşen hücre ölümü M1 klasik yolu ile gerçekleşir. Diğer yandan M2 (anti-inflamatuar fenotipi) yolunu içerir. M2 yolunda pro-inflamatuar sitokin salınımı baskılanarak anti-inflamatuar sitokin salınımı tetiklenir. Hasar almış dokunun tamiri ve yeniden düzenlenmesi işlemi gerçekleşir. Bu 2 yolun da nöroinflamasyonda çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda elzem rol oynadığı gösterilmiştir. M1 ve M2 yolları arasındaki denge hassastır ve hayati önem taşımaktadır [174, 175].

Astrositler beyinde en çok bulunan glial hücrelerdir. Astrositler nöronal yapının bozulmamasını, nöronların hayatlarının sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi için onlara destek olurlar. Ayrıca nöronlara metabolik olarak da yardımcı olurlar, glutamat nörotransmitterinin geri alınmasında, çeşitli iyon dengelemelerinde, nöral yaşamın düzenlenmesini etkileyen nörotrofik faktör üretilmesinde, kan beyin bariyerinin meydana geliş ve korunmasında, merkezi sinir sisteminin immün cevabının oluşmasında etkilidir [176]. Astrositler periferik immün hücrelerin merkezi sinir sistemine geçişini engelleyen glia limitansı oluşturur. Ayrıca astrositler apoptoza, iskemiye ve ölüme direnç gösterebilirler [177].



Şekil 2.9. Sağlıklı ve nörodejeneratif hastalıklarda glial hücrelerin farklı durumları. Farklı çevresel uyaranlar altında astrositler ve mikroglia, fonksiyonunu değiştirebilir. Dinlenme durumunda, mikroglia ve astrositlerin, nöroproteksiyonla için sırasıyla M2 ve A2 fenotip sergiledikleri düşünülmektedir. Bununla birlikte, proinflamatuvar çevresel koşullarda bu durum nörodejenerasyonla ilişkili olarak M1 ve A1 fenotipi aktif duruma geçirir [178]

Astrositler beyin yapısında bir hasar durumu olduğunda hasar gören nöronlardan veya bu hasara karşı uyarılıp aktive olan mikroglialardan uyarılar alarak harekete geçebilirler. Bu uyarıların ardından astrositler, farklı büyüme faktörlerinin salınımını uyararak yapısal değişikliklere sebep olabilir. Bu süreçte sitokinler ve kemokinler etkili olabilirler. Sitokinler; inflamasyon, hücrelerarası ve hücre içi sinyal iletimleri gibi önemli görevleri olan moleküllerdir. Kemokinler ise; inflamasyonun olduğu kısma immün hücrelerin gelme ve migrasyon prosesini düzenleyen moleküllerdir. Mikroglialar ve astrositler sitokin ve kemokin salınımı yapabilme yeteneğine sahiptirler [179, 180].

Hasar olmayan bir beyinde, hasar durumunda hücreler mikrogliaları hasarlı bölgeye çağırmak ve o bölgeyi inflamasyondan kurtarmak için sitokinler salgırlar. Beyin hasarı durumuna karşı üretilen sitokinler astroglıyosis durumunda ortaya çıkan IL6, nöronal toksisiteyi uyaran IL1 β ve TNF- α 'dır. Hasar alan beyin hücrelerinde onarımı başlatmak için pro-inflamatuar sitokinler uyarılır. Bu uyarımın sonucunda enfeksiyon alt edilir ya da doku hasarı giderilir (Şekil 2.9) [181].

Herhangi bir hasar almayan beyin hücresinde ise hücreler anti-inflamatuar faktörler ve nörotrofik faktörler üretirler. Bu faktörler nöronların sağlıklı yaşamasını, stabilizasyonunu ve sinaptik fonksiyonları düzenleyen büyüme faktörleri ailesidir [176].

2.6.1. IL1R1- Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon durumunda TLR4 ifadesinin daha fazla olduğu gözlemlenir. TLR4, IL1R1 ile ortak olarak TRAP, MyD88, IRAK-1, IRAK-4, TRAF-6 protein aktivasyonlarıyla proinflamatuvar sitokin salınımına sebep olabilmektedir. Üretilen sitokinler kan beyin bariyerinin geçirgenliğini düzenleyerek mikrogliyal hücre aktivasyonu, astrosit aktivasyonu gibi nörodejenerasyonu düzenleyebilir. IL1 inflamasyonda oldukça önemli bir moleküldür, immün yanıtın önemli başlatıcılarından birisidir. IL1 α ve IL1 β öncül formlarından matür formlarına dönüşür ve bu agonistik ligandların IL1R1'e bağlanması ile adaptör proteinler yapıya katılır. MyD88 yolağı dahil, IRAK ailesi, TRAF ailesi gibi çeşitli protein aileleri etkileşerek JNK, p38, NF- κ B gibi sinyal yolaklarını aktive edebilir. Bununla birlikte IL1R1 ve IL1R2 tuzak reseptörü ortak ligandları kullandıkları için IL1R2, IL1 α ve IL1 β ligandlarına bağlanarak sinyal iletimini engelleyebilir. Son yıllarda Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, ALS gibi nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde immün sistemin çok elzem rolleri olduğu gösterilmiştir. Nöroinflamasyon bu hastalıkların başlangıcına sebep olan bir faktör olarak görülmese de astrosit ve mikrogliaların normal fonksiyonlarından daha uzun ve şiddetli yanıtının bu hastalıkların progresifliğinde etkili olduğu tespit edilmiştir [182, 183].

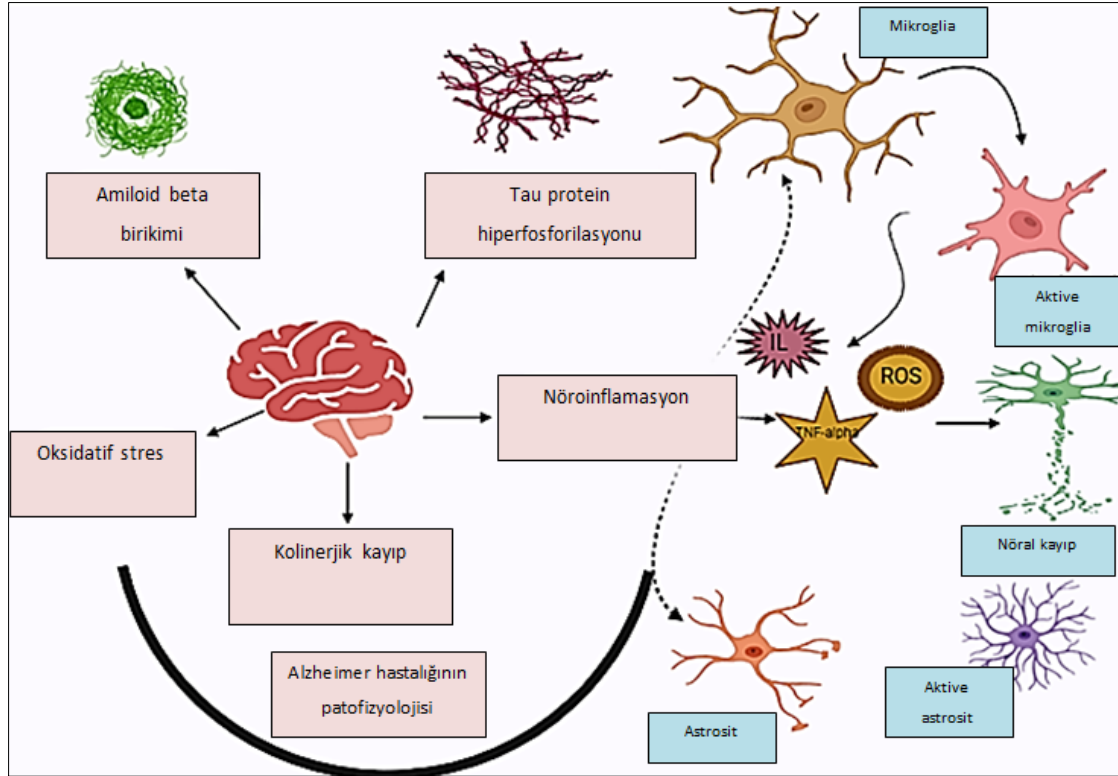
2.6.2. Nöroinflamasyon ve Alzheimer hastalığı

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın görülen türüdür ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığının patolojisi temel olarak amiloid beta plak oluşumları, tau hiperfosforilasyondan sebep oluşan seni plaklar ve hücre içi nörofibriller yumaklardan oluşur [1].

Nöroinflamasyon Alzheimer hastalığında gözlenir. Alzheimer hastalığında yapılan genom çapındaki çalışmalarda tanımlanan genlerin büyük bir kısmının immün yanıt ile ilişkili olduğu ve bu genlerin ekspresyonlarının mikrogliyal ve makrofajlarca zenginleştiği gösterilmiştir [184].

İnflamasyon seviyelerinin, nöroinflamasyonun Alzheimer hastalığında belirlenebilen en erken işaretlerden biri olduğu gösterilmiştir. Mikroglialar ve astrositler nöroinflamasyonda en bilinen moleküllerdir. Alzheimer hastalığında mikroglialar, patolojik durumları algılayarak hasarlı olduğunu tespit ettiği bölgelere göç eder, çeşitli inflamatuvar molekülleri salgılar. Agrege olan proteinleri ve çevresinde bulunan atıkları fagosit eder. Mikrogliaların Alzheimer hastalığı prosesinde, yanlış katlanan A β peptidleri gibi patolojik bir etki yaratabilecek uyarılara karşı akut bağışıklık tepkisine aracılık etmektedir. Ancak bu patolojik durum akut bağışıklık ile çözülemez ise mikroglialının aktivasyonunun sağladığı fayda durumu ve fizyolojik görevleri ortadan kalkabilmektedir. Yani mikroglial aktivasyonun Alzheimer patolojisinde hem yararlı hem de zararlı olabileceğinin kanıtıdır [185].

Akut mikroglial aktivasyon A β agregat birikimi bir patolojik veri gibi tanınarak bu agregatların fagositozla temizlenmesine katkı sağlar. Ancak bu temizlenme durumu başarısız olduğu takdirde mikroglial aktivasyonun devam etmesi kronik mikroglial aktivasyonu tetikleyebilir ki bu aktivasyon nöral strese, sinaps kaybına ve proinflamatuvar kaskadları aracılığıyla nörotoksisiteye hatta amiloid kaskadına yardımcı olabilir (Şekil 2.10) [180].



Şekil 2.10. Alzheimer hastalığının patofizyolojisi [184]

İnsanlarda yaşı ilerlemesiyle mikroglia aktif fenotip kazanır ve proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakır. Alzheimer hastalığında mikroglialar M1 klasik yol fenotipini varsayarlar ve salınan çeşitli proinflamatuvar sitokinler hastalığın ilerleyişinde önemli bir adımı oluşturmaktadır [186].

Alzheimer'li bireylerin beyin yapısı incelendiğinde aktiveleştirilen mikroglialar hem hücre içi hem hücre dışı A β plakları hem de nörofibril yumakları çevreler. Ayrıca A β oluşumu proinflamatuvar sitokinlerin salınımının yanı sıra mikrogliaları ve astrositleri uyardığı da düşünülmektedir [179, 187].

Astrositlerin de nöroinflamasyon gibi Alzheimer hastalığında da önemli roller oynadığı bilinmektedir. Reaktif olan astrositler, aktive olmuş mikrogliaların yakın bölgelerinde A β plaklarının çevresinde ve ölüm sonrası Alzheimer beyin dokusunun dejenere olan kısımlarında tespit edilmiştir. Reaktif olan astrositler yalnızca nörodejenerasyon ile ilişkili değildir, aynı zamanda Alzheimer hastalığındaki inflamasyonu da kolaylaştırır. Astrositler A β plaklarının ve senil plakların temizlenmesinde görevlidir. Ayrıca astrositlerin nörotrofik destek sağlar ve çeşitli nörotransmitter üretimi sağlayabilir. Astrositlerin reaktivasyonu NF-

κ B, MAPK, JAK/STAT3 gibi enflamasyon ile ilişkili sinyal yollarının uyarımını içermektedir [188- 190].

2.7. Genetik Polimorfizm

Polimorfizm, farklı bireyler ya da popülasyonlar arasında oluşabilen özel bir DNA dizisinin iki ya da daha fazla formunun olduğunu göstermektedir (Şekil 2.11).

İnsanlarda DNA dizisinin %99,9'u aynıdır kalan %0,1'lik kısım polimorfizmlerdir ve bireyleri eşsiz kılmaktadır. Polimorfizmler DNA dizisindeki değişiklikleri içerebilir. Genellikle en bilinen polimorfizm türü, tek nükleotiddeki varyasyonu kapsar ki bu durum tek nükleotid polimorfizmi, SNP olarak adlandırılır. Polimorfizmler tek bir nükleotid eklemesi gibi baz eklenmesi, baz silinmesi, gen duplikasyonu veya büyük çapta bir delesyon olabilir. Ancak polimorfizmlerin en yaygın formu tek nükleotid polimorfizmleridir. DNA'daki bu değişimler o popülasyonda %1'den daha fazla sıklıkta görülür. Dolayısıyla yaygındır ancak etkisi ya hiç yoktur ya da çok azdır [191].

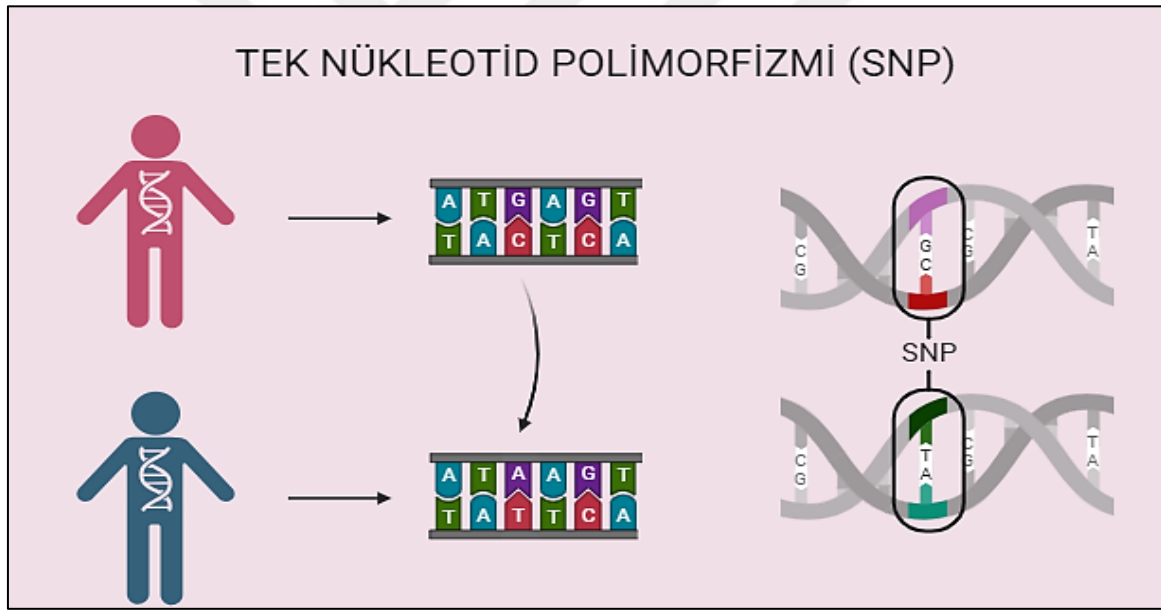
Ayrıca polimorfizmin tanımı bir popülasyonda bulunan genetik çeşitliliği olarak da tanımlanabilir. Polimorfizmler; DNA üzerinde tek veya daha fazla bazın değişmesini içerir ancak bu değişimler o toplumda hastalığa neden olmaz aksine çeşitlilik sağlamaktadır. Allel sayısı arttıkça popülasyondaki ilgili gen için polimorfizm de artar [192].

Bu polimorfizmler nesiller boyunca aktarılabilir. İnsan genomunda tek baz değişikliklerine sıkça rastlanmaktadır. SNP'ler insan genomunda her 300-1000 bazda bir meydana gelebilir; hatta bazı kaynaklarda her 100 baz çiftinde bir görüldüğü de öne sürülmüştür [193]. Tek nükleotid polimorfizmleri genomun hem kodlayan (gen) hem de kodlamayan bölgelerinde meydana gelebilir. Bu nükleotid değişiklikleri çoğunlukla zararsızdır hatta hücrenin fonksiyonu üzerine hiçbir etkisi bulunmamaktadır. Ancak polimorfizmler insanları hastalığa yatkın hale getirebilir veya bir ilaca verdikleri tepkiyi etkileyebilir. Hastalıkta kullanılan aynı ilaçların insanlar üzerinde farklı etki yaratabilmesinin sebebi polimorfizmlerdir [194, 195].

Polimorfizmler mutasyonlarla karşılaştırıldığında; mutasyonlar da tıpkı polimorfizmler gibi DNA dizisinde baz eklenmesi, baz silinmesi, gen duplikasyonu içerebilir. Ancak bu DNA dizisindeki değişikliklere o toplumda %1'den daha az rastlanmaktadır. Mutasyonların

sonucunda işlev kazancı ve işlev kaybı meydana gelebilir, hastalıklara sebep olabilir ve nadir görülür. Buna karşın polimorfizmler hastalıklara sebep olmaktan daha ziyade hastalıklara karşı artan risk taşır ancak doğrudan bir bozukluğa neden olmaz. Mutasyon Mendel kalıtım modeli ile kalıtılırken polimorfizmlerin açık bir kalıtım modeli yoktur. Ayrıca mutasyonların nadir görülmesine karşın polimorfizmler popülasyonlarda sık görülmektedir [196].

Bazı SNP'ler çeşitli hastalıklara yatkınlık sağlamaktadır. Farklı kanser çeşitleri, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı gibi kalıtsal olabilen hastalıklarda farklı popülasyonlardan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında SNP belirlenmesi ve kıyaslanması yapılmaktadır. Bu anlamda farklı hastalıklarda, farklı gen gruplarında farklı varyantlar çalışılıp çeşitli SNP profilleri belirlenmiştir. Bu profillerin belirlenmesi çeşitli hastalıklara yatkınlıkları belirlemek açısından önemli bir nokta olabilmektedir [197].



Şekil 2.11. Tek nükleotid polimorfizmi [17]

3. MATERİYAL METOT

Tez çalışmamıza ait deneyler Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi Genetik Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Bu çalışmada araştırılan *IL1R1* genine ait rs2234650 varyantı Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi SNP veri tabanından seçilmiştir (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>).

3.1. Örneklem ve Hasta Seçim

Bu çalışmada elde edilen hasta kanları Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji kliniğinden B.100216 etik kurul kararı ile elde edilmiştir.

3.2. DNA İzolasyonu

Çalışmaya uygun görülen hasta kanları ve kontrol grubu kanları ZEESAN LAB AD 824 kiti ile izole edilmiştir. Bu işlem sırasında -20° C'den çıkarılan DTT'nin erimesi beklenmiş, ardından spin ve vortex yapılmıştır. Kan örnekleri de sırasıyla vortexlenmiştir. Her bir örnek için hazır bulunan kitler hazırlanıp cihazın tablasına yerleştirilmiştir. Kite hazır bulunan üzeri kapalı olan kuyucukların üzeri açılmıştır ve her bir DNA örneği için kuyucukların en solunda bulunan kuyucuğa 60 µl DTT eklenip pipetaj yapılmıştır. En solda bulunan ve DTT eklenen her bir kuyucuğa izolasyon işlemi için 500 µL kan örneği eklenerek pipetaj yapılmıştır. Kan örnekleri kuyucuğa yüklendikten sonra tüm kuyucukları kaplayan seal kuyucukların üzerinden çıkarılmıştır. Daha sonra örnekler makineye ait tablaya yerleştirilmiştir. Makinede NA DNA programında izolasyon işlemi başlatılmış ve sürenin sonunda DNA'lar kitin en sonundaki (en sağdaki) kuyucuğundan temiz bir eppendorfa aktararak izolasyon işlemi tamamlanmıştır.

3.3. Nanodrop ile İzole Edilen DNA'nın Saflık ve Konsantrasyon Ölçümü

İzole edilen DNA'ların saflığını ve konsantrasyonunu kontrol etmek için Nanodrop kullanılmıştır. Elde edilen izole DNA'lar Nanodrop, ND-1000 Spectrometer makinesinin ND-1000 V3.3,0 versiyonu ile kontrol edilmiştir. İzole edilen her bir örnek için nanodrop makinesine 1,5 µL DNA örneği yüklenmiştir. Değerlendirilen örneklerde 260/280 değeri 1,8 ila 2 arasında bulunan örnekler ile çalışmaya devam edilmiştir.

3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Her birey için hazırlanan ve izole edilen DNA örneklerinden *IL1R1* geni için C/T polimorfizminin bulunduğu bölgeye ait spesifik primerler Vasilyev ve arkadaşlarının 2015’de yaptığı çalışma için NCBI/Primer-BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast>) ile belirlenen primerler (F: 5’-TTG GAG GAT GGC CCA TGA AGA CC-3’), (R:5’-CTG TTA CGC GCC CGG ATG AAA AA-3’) kullanılarak PCR ile amplifiye edilmiştir (Çizelge 3.1) [132]. Bu PCR işlemi sonucunda elde edilen ürünler ileri aşamalarda kullanılmak için -20°C’de saklanmıştır.

İzole edilen DNA’lara PCR işlemi için; her bir tüpte toplam hacim 20 µL olacak şekilde 10 µL master mix olan Genet Bio markasının 2x Prime Taq DNA Polimeraz, 1 µL forward primer, 1 µL reverse primer, 6 µL distile su (dH₂O) ve 2 µL DNA örneği koyulmuştur (Çizelge 3. 2). Ardından örneklerin homojenize olması için spin ve vortex işlemi yapılmıştır. Daha sonra PCR cihazında Lid: 105° C, Volume 20 µL programı ile başlangıç denaturasyonu 95°C 3 dakika, denaturasyon için 95°C 50 saniye, annealing için 56°C 50 saniye ve extension için 72°C’de 1 dakika olacak şekilde 34 döngü çalışılmıştır. Ardından final extension adımı için 72°C’de 5 dakika ve 12° C ‘de kapak açılıncaya kadar sıcaklık sabitleme seçeneği seçilmiştir (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.1. PCR reaksiyonunun primerleri

FORWARD PRİMER	REVERSE PRİMER
5’-TTG GAG GAT GGC CCA TGA AGA CC-3’	5’-CTG TTA CGC GCC CGG ATG AAA AA-3’

Çizelge 3.2. PCR reaksiyonunun bileşenleri

PCR REAKSİYONUNUN BİLEŞENLERİ	
MASTER MIX 2X PRİME TAQ DNA POLİMERAZ	10 µL
FORWARD PRİMER	1 µL
REVERSE PRİMER	1 µL
DİSTİLE SU (dH ₂ O)	6 µL
DNA	2 µL
TOPLAM HACİM	20 µL

Çizelge 3.3. *IL1R1* gen bölgesinin amplifikasyonu için uygulanan PCR programı

PCR PROGRAMI	
BAŞLANGIÇ DENATURASYONU	95°C 3 dakika
DENATURASYON	95°C 50 saniye
BAĞLANMA	56°C 50 saniye
UZAMA	72°C'de 1 dakika
FİNAL UZAMASI	72°C'de 5 dakika
HOLD	12° C ∞

3.5. Agaroz Jel Elektroforezi

PCR işleminin ardından çalışmada hedeflenen *IL1R1* gen bölgesine ait DNA fragmentinin varlığını veya yokluğunu ve parçanın uzunluğunu tespit etmek için PCR ürünleri agaroz jel elektroforezine yüklenmiştir. 90 mL %2'lik agaroz jel için; 1,8 mg toz agaroz hassas terazide tartılmış ardından temiz bir erlende hazır bulundurulan 90 mL 1x TBE bufferın üzerine eklenerek ve çözülmesi sağlanmıştır. Erlende hazırlanan çözeltinin polimerleşmesinin sağlanması için 3 ila 5 dakika arasında mikrodalgada kaynatılmıştır. Daha sonra bu çözelti biraz soğuduktan sonra çözeltiye 1 µL Etidyum bromür eklenip hazırlanan çözeltide baloncuk kalmayacak şekilde elektroforez tankına dökülüp donması için yaklaşık 30 dakika beklenmiştir.

Bu çözelti jel halini aldıktan sonra elektroforez tankı uygun seviyeye kadar 1x TBE buffer ile doldurulmuş ve jel bu tanka transfer edilmiştir. Bu işlemi takiben, ilk olarak 3 µL ladder jelin ilk kuyucuğuna yüklenmiştir. Ardından uygun boyutta parafilm kesilip örnek sayısınınca 3 µL 6X DNA yükleme boyası (DNA Loading dye) ve 3 µL PCR ürünü pipetaj yapılarak parafilm üzerinden pipete çekilmiş ve ilgili kuyucuğa yüklenmiştir. Tüm örnekler jele yüklendikten sonra program 120 Volt olarak 30 dakika çalışmak üzere ayarlanmış ve bu sürenin bitiminde UV ışık altında görüntüleme yapılarak ve sonuca ulaşılmıştır.

3.6. Restriksiyon Enzimiyle Kesim

IL1R1 geninde rs2234650 polimorfizminde, C/T polimorfizm sıklığını belirlemek için RFLP metodu kullanılmıştır. Uygun şartlarda PCR ile çoğaltılmış olan PCR ürünlerinin uygun restriksiyon enzimi ile kesimleri sağlanmıştır. *IL1R1* gen polimorfizminin gen bölgemizdeki

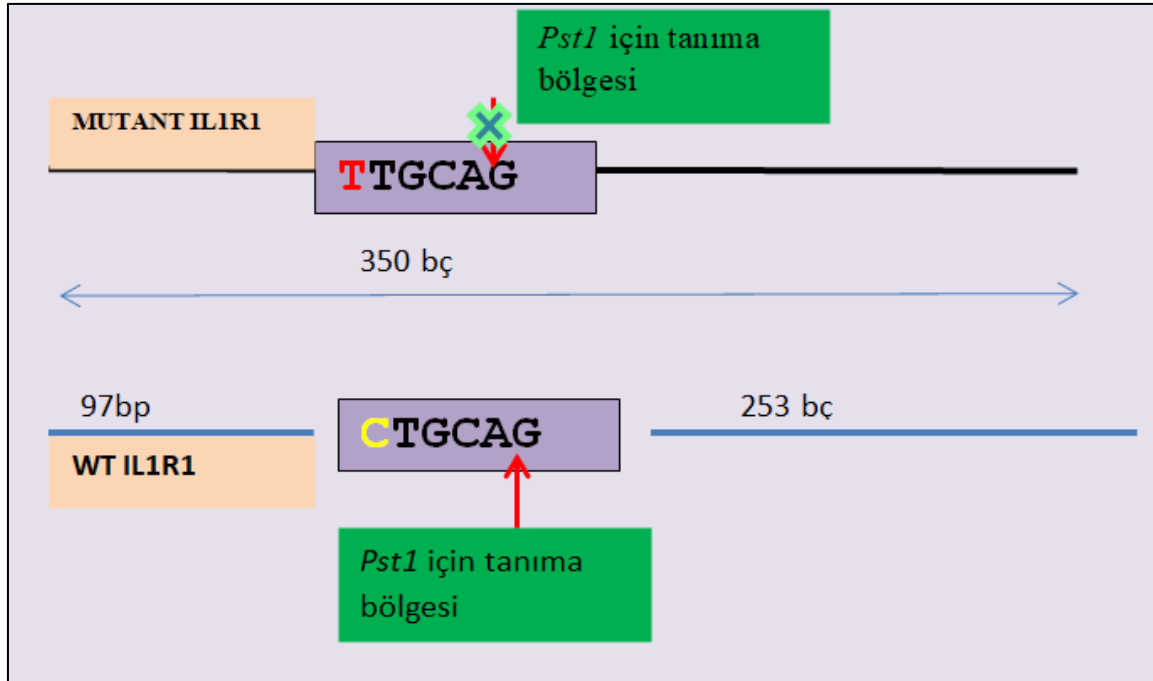
kesim enzimi ve doğru enzim seçimi için <https://www.restrictionmapper.org/> sitesinden restriksiyon enzimi araştırması yapılmıştır [198]. Bu araştırmanın sonucunda ilgili gen bölgemiz için *PstI* enzimi uygun bulunmuştur. *PstI* enziminin kesim noktalarının 5' CTGCA[↓]G 3' ve 3'G[↑]ACGTC 5' olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 3. 5). Ayrıca <https://www.restrictionmapper.org/> web sitesinden *PstI* restriksiyon enziminin hedef gen bölgemizi kaç baz şeklinde bölüneceği tespit edilmiştir (Şekil 3.1). Bu işlemin protokolü için; toplam hacim 15 µL olmak üzere, her bir tüpe 9,5 µL PCR ürünü, 1,5 µL buffer ve 4 µL *PstI* enzimi eklenerek tüpe spin yapılmıştır (Çizelge 3.4). Hazırlanan bu tüpler *PstI* enziminin uygun çalışma koşulu olan 37 °C'de 16 saat inkübe edilmiş ve jele yüklenene kadar +4°C 'de muhafaza edilmiştir.

Çizelge 3.4. Restriksiyon enzimi ile kesim deneyinin bileşenleri

<i>PstI</i> RESTRİKSİYON ENZİMİ İLE KESİM DENEYİNİN BİLEŞENLERİ	
PCR ÜRÜNÜ	9,5 µL
BUFFER	1,5 µL
<i>PstI</i> RESTRİKSİYON ENZİMİ	4 µL

Çizelge 3.5. *PstI* restriksiyon enzimi kesim noktaları. *PstI* restriksiyon enzimi CTGCA[↓]G' dizisini tanır ve keser

5' CTGCA [↓] G 3'
3'G [↑] ACGTC 5'



Şekil 3.1. RFLP yöntemi ile *IL1R1* geninde C→T polimorfizminin saptanması. *PstI* restriksiyon enzimi ile kesim neticesinde oluşan yabancıl tip DNA fragmanları ve mutant DNA fragmanları

3.7. Agaroz Jel Elektroforezi

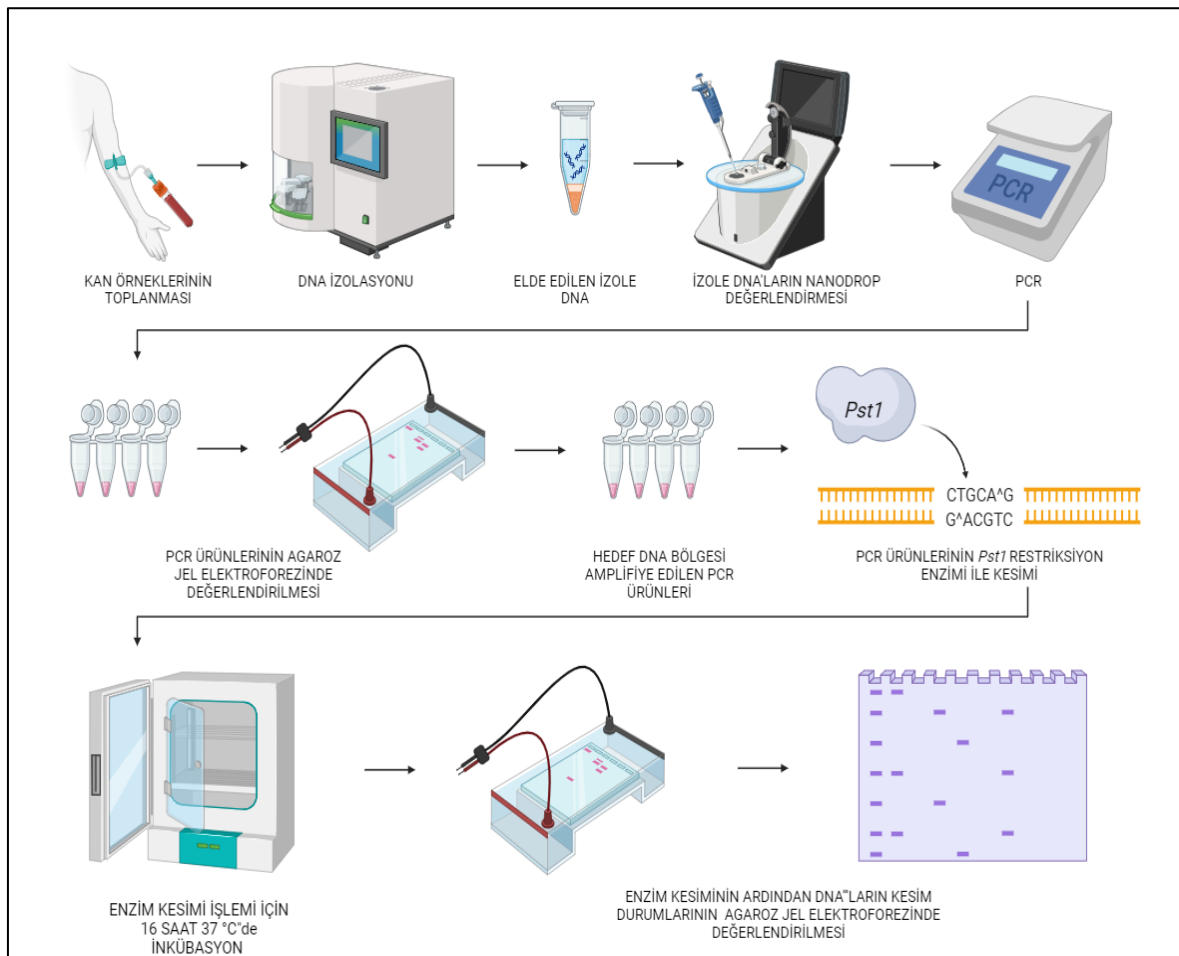
Restriksiyon enzimi ile kesimin sonucunda oluşan DNA fragmentlerini belirlemek için agaroz jel elektroforezi kullanılır. Restriksiyon enzimi ile kesimin sonucunda elde edilen örnekler %2'lik agaroz jelde yürütülmüştür. Bundan dolayı 90 mL %2'lik agaroz jel için; 1,8 mg toz agaroz hassas terazide tartılmış ardından temiz bir erleninde hazır bulundurulmuş 90 mL 1x TBE bufferın üzerine eklenmiş ve çözülmesi sağlanmıştır. Erleninde hazırlanan çözeltinin polimerleşmesinin sağlanması için çözelti 3 ila 5 dakika arasında mikrodalgada kaynatılmıştır. Daha sonra bu çözelti biraz soğuduktan sonra çözeltiye 1 µL Etidyum bromür eklenerek hazırlanan çözeltide baloncuk kalmayacak şekilde elektroforez tankına dökülüp donması için yaklaşık 30 dakika beklenmiştir.

Bu çözelti jel halini aldıktan sonra elektroforez tankı uygun seviyeye kadar 1x TBE buffer ile doldurulmuş ve jel bu tanka transfer edilmiştir. Bu işlemi takiben, ilk olarak 3 µL ladder jelin ilk kuyucuğuna yüklenmiştir. Ardından uygun boyutta parafilm kesilip örnek sayısınınca 3 µL 6X DNA yükleme boyası (DNA Loading dye) ve 3 µL restriksiyon enzimi ile kesimin sonucunda oluşan ürünü pipetaj yapılarak parafilm üzerinden pipete çekilmiş ve ilgili kuyucuğa yüklenmiştir. Tüm örnekler jele yüklendikten sonra program 120 Volt'ta 45

dakika olarak ayarlanmış ve bu sürenin bitiminde UV ışık altında görüntüleme yapıp sonuca ulaşılmıştır (Şekil 3.2).

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi için MINITAB programının 16.1 sürümü kullanılmıştır. Elde edilen verilerin analizi için Binary regression analizi kullanılmıştır. Analiz değerlendirmesinde istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

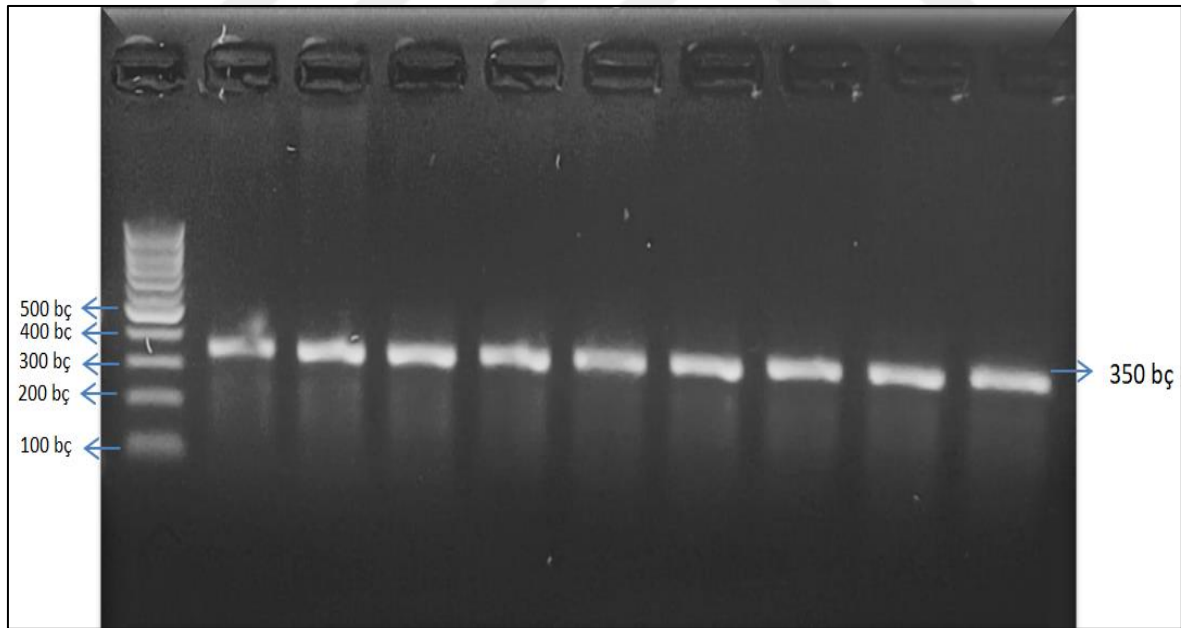


Şekil 3.2. Çalışmamızın deney akışı [17]

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji polikliniğinde muayene olan ve gönüllü olmayı kabul eden 93 Alzheimer hastası ve 102 sağlıklı kontrol dahil toplamda 195 gönüllü katılmıştır. Çalışma grubuna dahil edilen gönüllülerde yaş, cinsiyet ve hastalığın derecesi gibi faktörler dikkate alınmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örneklerinden sırasıyla DNA izolasyonu, Nanodrop ile izole edilen DNA saflık ve konsantrasyonunun ölçümü, PCR, restriksiyon enzim ile kesim ve RFLP metodu ile genotipleme yapılmıştır. PCR ile amplifiye edilen gen bölgeleri ve restriksiyon enzimiyle kesim sonuçları agaroz jel elektroforezi ile görüntülenmiştir.

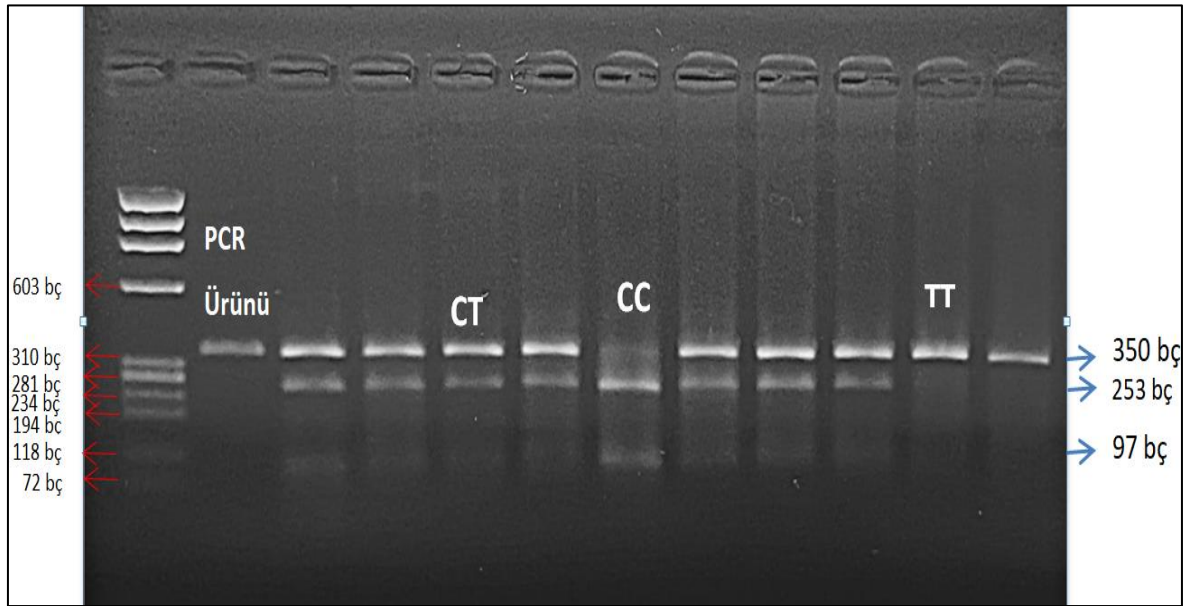
IL1R1 geninde C/T polimorfizmini içeren rs2234650 varyantı 350 baz çiftinden (bç) oluşmaktadır. Genin ilgili bölgesi için dizayn edilen spesifik primerler kullanılarak 350 baz çifti uzunluğundaki bölge PCR yöntemi ile amplifiye edilip ve %2'lik agaroz jel elektroforez yöntemi ile görüntülenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. *IL1R1* geni rs2234650 varyantı polimorfizmini saptamak için PCR-RFLP metodu kullanılarak elde edilen Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin (350 bç) %2'lik agaroz jel elektroforezi görüntüsü

Amplifiye edilen PCR ürünleri jel görüntüsü alınıp amplifiye edildiğinin kesinleşmesinin ardından *Pst1* restriksiyon enzimi ile kesilmiştir. *Pst1* restriksiyon enzimi ile kesimin ardından, kodlanan dizinin -135 pozisyonunda sitozin (C) timin (T) baz değişimi olup

olmadığı araştırılmıştır. *PstI* enziminin wild type olan CC genotipini tanımasından dolayı; kesimin ardından elde edilen görüntünün 253 baz çifti ve 97 baz çifti olacak şekilde 2 fragment şeklinde, mutant olan TT genotipinin *PstI* enzimi tarafından tanınma bölgesi olmadığı için 350 baz çiftlik tek bir fragment şeklinde ve heterozigot olan CT genotipinin 350, 253 ve 97 baz çiftlik 3 fragment şeklinde görüntülenmesi yapılmıştır. Bu çalışmada tespit edilen genotipler ve elektroforez sonrası her bir genotip için oluşan bant profilleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. *IL1R1* geni rs2234650 varyantı PCR ürünlerinin (350 bp), *PstI* restriksiyon enzimi ile kesimi ve %2’lik agaroz jel ile elektroforezindeki görüntüsü ve her bir genotip için oluşan bant profilleri

Hasta ve kontrol gruplarında tespit edilen genotip ve alel dağılımları Çizelge 4.8’de gösterilmiştir. Bireylere ait *IL1R1* genindeki rs2234650 varyantındaki CC genotipi yani C/T değişimi olmayan wild type birey sayısı Alzheimer hastalarında 31 bireyde (%33,3), CT heterozigot genotipi 51 hastada (%54,83) ve TT mutant genotipi ise 11 (%11,8) hastada tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise CC wild type genotipi taşıyan 43 birey (%42,15), CT heterozigot genotipi taşıyan 45 birey (%44,11) ve TT mutant genotipi taşıyan 14 birey (%13,7) tespit edilmiştir. Bu çalışmada deneylerin yorumlanması için istatistiksel analizler MİNİTAB 16.1 programı ile yapılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda elde edilen değerler Çizelge 4.8’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre CC genotipinin bulunma durumunun p değeri 0,206 ve odd ratio değeri 0,69 olarak, CT genotipinin

bulunmasının p değeri 0,135 ve odd ratio değeri 1,54 olarak ve TT genotipinin bulunmasına ait p değeri 0,692 ve odd ratio değeri 0,84 olarak bulunmuştur.

Ayrıca genotipler alel bazında incelendiğinde, C alelinin sayısı hastalarda 113 (%60,7), kontrol grubunda ise 131 (%64,2) olarak bulunmuştur. C alelinin bulunması durumu incelendiğinde p değeri 0,480 ve odd ratio değeri 1,16 olarak bulunmuştur. Diğer yandan T alelinin sayısı hastalarda 73 (%3,2) ve kontrol grubunda da 73 (%35,7) olarak bulunmuştur. T alelinin bulunma durumu incelendiğinde p değeri 0,206 ve odd ratio değeri 1,46 olarak tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre deneyde hipotezin anlam değeri olan $p < 0,05$ şartı sağlanmamış ve ilgili p değerleri 0,05'ten büyük bulunmuştur (Çizelge 4.1).

Alzheimer hasta grubunda ve sağlıklı gönüllüler grubunda elde edilen genotiplere göre popülasyondaki alel frekansları Hardy-Weinberg eşitliğine göre hesaplanmıştır. Alzheimer hasta grubunda C alel frekansı 0,607 ve T alel frekansı 0,392 olarak bulunmuştur. Sağlıklı gönüllüler grubunda C alel frekansı 0,6421 ve T alel frekansı 0,3578 olarak bulunmuştur (Çizelge 4.2). Bununla birlikte ilgili genotipler için hesaplanan p değerleri Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Elde edilen sonuçlarla genotip dağılımının Hardy-Weinberg dengesinde olması araştırılmış ve popülasyonun dengede olduğu saptanmıştır.

Çizelge 4.1. rs2234650 mutasyon taraması sonucu genotip ve allel dağılımları (CC: wild type, TT: homozigot mutant, CT: heterozigot)

AD			KONTROL			
IL1R1/ rs2234650	N=93	%	N=102	%	P DEĞERİ	ODD RATIO
GENOTİP						
CC	31	33,3	43	42,15	0,206	0,69
CT	51	54,83	45	44,11	0,135	1,54
TT	11	11,8	14	13,7	0,692	0,84
ALEL						
C	113	60,7	131	64,2	0,480	1,16
T	73	39,2	73	35,7	0,206	1,46

Çizelge 4.2. Alzheimer hastalarının ve kontrol grubu verilerine göre hesaplanan allel frekans değerleri

ALELLER	HASTA GRUBU ALEL FREKANSI	KONTROL GRUBU ALEL FREKANSI
C ALELİ	0,607	0,642
T ALELİ	0,392	0,357

Yapılan istatistik analizlerde rs2234650 varyantının hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda hem genotip hem de allel bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Hasta ve kontrol gruplarında en yüksek dağılım %54,83 ve %44,11 ile CT heterozigot genotipi olarak tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı (AH) genellikle yaştın ilerleyişi ile ortaya çıkan progresif hafıza kaybı ve çeşitli yaşamsal işlevlerin bozulması ile karakterize olan multifaktöriyel bir nörodejeneratif hastalıktır Alzheimer hastalığı ile mücadele eden hastaların sayısı hem ülkemizde hem de küresel çapta katlanarak artmaktadır [3].

Alzheimer hastalığında etkisi bulunan çeşitli risk faktörleri vardır. Yaştın ilerlemesi, nörolojik hastalıklar, diyabet gibi kalp ve damar yapısını etkileyen çeşitli hastalıklar, hipertansiyon, sigara kullanımı, alkol tüketimi, stres, depresyon gibi çeşitli genetik ve çevresel faktörler bu hastalık için belirlenen bazı risk faktörleridir [199]. Alzheimer hastalığı aşamalı olarak ilerleyen bir hastalıktır. Bu hastalıktan etkilenen nöronların zaman içinde işlevlerini kaybettiği ve nöronların ölümüyle sonuçlanması bu hastalığın patofizyolojik sürecinde yer almaktadır [13]. Alzheimer hastalığının patofizyolojik süreci araştırıldığında temel olarak hücre dışında biriken amiloid plaklar ve hücre içinde kümelenen nörofibriller yumaklardır. Amiloid plakların esas bileşenleri A β plaklarıdır ve bunlar hücre dışında birikerek plak yapısını oluştururlar. Nörofibriller yumakların esas bileşeni ise mikrotübül bağlayıcı Tau proteindir ve bu proteinlerin hiperfosforilasyonu Alzheimer hastalığı için patolojik bulgulardan birisidir [200].

Nöroinflamasyon Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar için ortak patolojik bir mekanizmadır. Beyinde oluşan bir hasar durumunda beyindeki inflamasyon periferdeki inflamasyondan farklı olarak genellikle mikrogliya ve astrosit aktivasyonunu içerir. Beyindeki bu inflamasyon çoğunlukla yaşla birlikte artmaktadır. Beyinde bir inflamasyon durumu algılandığı takdirde proinflamatuvar sitokinlerin üretimi uyarılır ve bu inflamasyon durumu baskılanmaya çalışılır. Ancak glial aktivasyon, proinflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin devamlı olarak üretilmesi için uyarım sağladığında bu sürecin devamında kronik inflamasyona sebep olur. Diğer yandan, inflamasyonun baskılandığı durumlarda anti-inflamatuvar sitokin salınımı gerçekleştirilerek beyin yapısının homeostasi sağlanır. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda anti-inflamatuvar sitokin salınım mekanizmasındaki eksiklikler ya da pro-inflamatuvar sitokin salınımının devamlı olmasını sağlayan sebepler nöroinflamasyona sebep olabilmektedir [184, 201].

Proinflatuar sitokinler IL1 β , TNF- α gibi sitokinleri içerir ve bunların uyarılması birçok nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde önemli bir göreve sahip olabilir [202].

Alzheimer hastalığının genetik temelleri arasında Amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PSEN1), presenilin 2 (PSEN 2) ve APOE genleri en çok çalışılan genlerdir. Ancak Alzheimer hastalığının genetik ve çevresel birçok sebebi olması hasebiyle bu hastalığı yalnızca bu genler ile sınırlandırmak doğru olmayacaktır. Alzheimer hastalığının başlangıcında ya da ilerlemesinde nöroinflamasyon mekanizmaları bulunabildiğinden inflamatuvar yanıtı sebep olabilecek genlerin araştırılması oldukça elzemdir [203].

IL-1, sitokin ailesinin bir üyesidir. IL-1 ailesi üyeleri yani IL-1 α , IL1 β ve IL-1 reseptör antagonisti, işlevsel hale gelebilmek için IL1R1'e bağlanmalıdır. Ancak bu moleküller IL1R1'e bağlanmak için rekabet ederler [204]. Polimorfizmler genlerin kodlama ve promoter bölgelerinde bulunabilirler ve dolaylı yoldan gen fonksiyonuna etkileyebilirler. Birçok SNP'nin fonksiyonel olarak tam rolleri hala belirlenmemiş olsa bile, bu polimorfizmlerin sitokin üretimini değiştirebildiği düşünülmektedir. Ayrıca bu konuda yapılan çalışmalarda çeşitli SNP'lerin bulaşıcı hastalıklara duyarlılıkla ilişkisi tespit edilmiştir [205]. Dolayısıyla IL1R1 ekspresyonunu etkileyen genlerdeki polimorfizmler de nöroinflamasyon durumu için büyük önem taşıyabilir. Bu reseptörde bulunan polimorfizmlerin etkilenme durumunun hastalığın moleküler patolojisinde, teşhis ve tedavisinde önemli faydalar sağlayabileceği göz önüne alınarak araştırılması önemli faydalar sağlayabilir [206].

IL1R1 geni proinflatuar sitokin salınım mekanizmasını düzenleyebilen faktörlerden birisidir. Nöroinflamasyon uyarımı ile üretilen sitokinler mikrogial hücre aktivasyonu, astrosit aktivasyonu gibi nörodejenerasyonu düzenleyebilir [207]. İnsan genomunda bulunan tek nükleotid polimorfizmlerinin tespiti çeşitli hastalıkların yatkınlıklarında ve hastalığın tespiti sırasında bir popülasyonda potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilirliği nedeniyle önemlidir. *IL1R1* geni, immün hücreler için önem arz eden genlerden bir tanesidir. Bu ailenin varyantları çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır. *IL1R1* geni Kronik tekrarlayan multifokal osteomyelit-3 hastalığı ile ilişkilendirilmiştir [130, 208]. *IL1R1* genine ait rs2234650 varyantının araştırıldığı çeşitli çalışmalarda bu varyant farklı hastalık grupları ile değerlendirilmiştir.

Josiane Bazzo de Alencar ve ekip arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada Brezilya'da periodontitis hastalığı yatkınlığında *NLRP3*, *IL1B* ve *IL2* gen polimorfizmlerini incelemişlerdir. Bu bağlamda çeşitli değişkenleri inceledikleri deneylerinde 186 periodontitis hastası ve 208 kontrolle çalışmışlardır. *IL1R1* genine ait rs2234650 varyantındaki C/T dönüşümü erkeklerde periodontitis hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak periodontitis hastalığının ortaya çıkmasında kişisel temizlik, sigara kullanımı gibi etkenler bulunmasından dolayı erkeklerde daha yüksek bulunabileceği tahmin edilmiştir [209].

Ning-Chia Chang ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları yaşa bağlı işitme bozukluğu (ARHI) hastalığında kronik inflamasyonun çok önemli etkileri olduğu tespit edilmiştir. İnflamasyonda *IL1* geni kilit rol oynadığından dolayı *IL1* genine ait çeşitli tek nükleotid polimorfizmlerinin yaşa bağlı işitme bozukluğu ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada Tayvanda yaşayan 65 yaş üstü gönüllülerle çalışılmıştır. *IL1R1* genine ait rs3917225 varyantı ile yaşa bağlı işitme bozukluğu arasında bir ilişki bulunmasına rağmen rs2234650 varyantı ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [210].

Mahmoudi ve arkadaşları *IL1R1* genine ait rs2234650 varyantını Ankilozan spondilit hastalığı ile ilişkisini araştırmıştır. 2011 yılında İran'da yapılan bu çalışmada 217 birey kontrol grubu (HLA27 negatif), 23 birey HLA27 negatif, 27 birey HLAB2702 ve 49 birey HLAB2705 olmak üzere 99 Ankilozan spondilit hasta grubu ile çalışılmıştır. *IL1R1* genine ait çeşitli varyantların araştırıldığı bu çalışma Ankilozan spondilit ile rs2234650 arasında ilişki bildiren ilk çalışma olarak nitelendirilmiştir. *IL1R1* rs2234650 varyantında C/C genotipi, T alelinin taşınmasına kıyasla 2 kat daha fazla Ankilozan spondilit riski ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca rs2234650 C/C genotipi, T aleli taşınması ile karşılaştırıldığı takdirde HLAB2702 Ankilozan spondilit riski ile 3 kat daha fazla ilişkili bulunmuştur. Kısacası *IL1R1* genine ait rs2234650 varyantında Ankilozan spondilit HLAB27 ve alt tiplerinde korelasyon gözlenmiş ve bu varyantın Ankilozan spondilit etiolojisinde yer aldığı hipotezi desteklenmiştir [211].

IL1 ailesindeki çeşitli genlerde tek nükleotid polimorfizmlerinin perinatal HIV bulaşı ile ilişkisinin olup olmadığı Swati Ahir ve arkadaşları tarafından 2013 yılında Hindistan'da araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada HIV pozitif annelerin bebekleri çeşitli polimorfik lokuslar için incelenmiştir. Anneleri HIV pozitif, kendileri HIV pozitif ve HIV negatif olan

62 bebek bu çalışmada incelenmiştir. *IL1R1* genine ait rs2234650 dahil çeşitli polimorfizmler bu çalışmada araştırma konusu olmuştur. Bu çalışmanın sonucunda rs2234650 varyantının HIV enfeksiyon edinimi açısından anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma grubunda bebeklerdeki CC fenotipi enfeksiyona karşı koruyucu olarak tespit edilirken CT heterozigotluk durumunun enfeksiyona yatkınlık sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda *IL1R1* rs2234650 varyantının CT/CC olma durumu, perinatal HIV bulaşmasının tahmini için olası belirteçler olarak kullanılabilir önerisi yapılmıştır [212].

Benzer şekilde Swati Ahir-Bist ve arkadaşlarının 2018 yılında Hindistan'da yaptığı ve HIV'in dikey geçiş ile perinatal olarak bulaşı olan çocuklar ile çalışılmış, *IL1R1* ve *TNF* genlerine ait 22 farklı tek nükleotid polimorfizmi incelenmiştir. *IL1R1* genine ait incelenen rs2234650 ve *TNFA* genine ait rs1800629 varyantı dikey HIV bulaşı ile ilişkili bulunmuştur. İncelenen örneklerde *IL1R1*'deki CT genotipi HIV pozitif çocuklarda daha yüksek bir sıklıkta gözlenirken, CC genotipi HIV'e perinatal olarak maruz kalan ancak enfekte olmayan çocuklarda önemli ölçüde artmış şekilde bulunmuştur. Bu sonuca göre *IL1R1*'e ait rs2234650 varyantında CC genotipi HIV'e karşı koruyucu bir faktör olarak tespit edilirken CT genotipinin bebeklerin enfeksiyona olan yatkınlığını artırdığı belirtilmiştir [213].

Abtahi ve arkadaşlarının 2015 yılında İran'da yaptıkları çalışmada sistemik skleroz hastalarında 3 sitokin geni araştırılmıştır. Bu çalışma için *IL-1A* genine ait rs1800587 varyantı, *IL-1B* geni için rs1143634 varyantı ve *IL-1R1* geni için rs2234650 varyantı incelenmiştir. Sonuç olarak elde edilen verilerde sistemik skleroz hastalığı için *IL-1A* varyantının ilişkili olmadığı, *IL1R1* geni için araştırılan rs2234650 varyantının CTC haplotipinin sistemik skleroz için koruyuculuk sağlayabileceği ve CCC haplotipinin ise sistemik skleroz için yatkınlık sağlıyor olabileceği tespit edilmiştir [214].

Chen-Yu Chien ve arkadaşlarının 2021 yılında Tayvanlı bir popülasyonda *IL1R1* ve *IL1R2* genetik polimorfizmlerin ani sensörinöral işitme kaybı (SSNHL) ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 730 sağlıklı gönüllü, 401 ani sensörinöral işitme kaybına sahip birey ile çalışılmış ve 4 farklı varyant incelenmiştir. rs2234650 varyantı için CC ve CT genotipi TT genotipi ile kıyaslanmıştır. TT genotipine sahip bireylerin C alelini taşıyan bireylere göre daha yüksek hastalığa yatkınlık eğilimine sahip olduğu gözlenmiştir. Yani TT aleli ani sensörinöral işitme kaybı için risk genotipi olarak tespit edilmiştir [215].

Interlökin genleri çeşitli enfeksiyon sebepli hastalıklarda araştırma konusu olmuştur. Bilim insanları bunlardan bazılarını hastalık tanısında bir belirteç potansiyeli olup olamayacağını araştırırken bazıları bu genler üzerindeki polimorfizmlerin hastalıklara yatkınlık sağlayıp sağlayamayacağı üzerine çalışmışlardır. *IL1R1* ve *IL1R2* genlerinin çeşitli polimorfizmleri Çin popülasyonunda tüberküloz hastalığında incelenmiştir. *IL1R1*'deki rs10490571, rs956730 ve rs3917225 varyantlarının tüberküloz hastalığı için yatkınlığı artırdığı gözlenmiştir [216]. Diğer bir yandan *IL1R1* geninin el, kalça ve diz osteoartritinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu anlamda Çin Han popülasyonunda *IL1R1* gen polimorfizmlerinden bazıları araştırılmış ve *IL1R1* polimorfizmlerinin diz osteoartritinde yatkınlık sağlayabileceği bildirilmiştir [217].

Yu Tian ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada *IL1R1* polimorfizmlerinin Çin Han popülasyonunda (HNC) riski üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Yapılan bu çalışmada, Çin Han popülasyonunda *IL1R1* geninin rs956730 varyantının için risk azaltıcı yönde olduğu ve *IL1R1* genini rs3917225 varyantının ise baş-boyun kanseri riskini artırabileceği ortaya konulmuştur [218]. Ayrıca *IL1R1* rs3917267 varyantının çocuklarda HBV enfeksiyonu ile önemli ölçüde ilişkisi bulunmuştur [219]. Yine *IL1R1* rs949963 varyantı astıma duyarlılıkla ilişkili olduğu bulunmuştur [220]. Bununla birlikte *IL1R1*'in IL-1 β ile indüklenen aktivasyonu, patolojik epileptik nöbet duyarlılığını artırdığı gözlenmiştir [221].

Ayrıca IL1 ailesine ait hem reseptör ailesinin hem de ligand ailesinin ekspresyon düzenlenmesinin sistemik olarak gözlenenden daha farklı olduğu düşünülmektedir. Bu durumun doğuştan gelen bağışıklık ve inflamasyonun organa özgü düzenlenmesinden dolayı büyük bir kısmı boşluktur. Ancak IL1 ailesinin IL1 β molekülleri, endojen pirojen olması ve ateşi tetiklemesi nedeniyle oldukça önemlidir. IL1 β 'nın lokal artışı Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, felç ve travma gibi birçok nörolojik hastalık türüyle ilişkilendirilmiştir [222]. Bu bağlamda çalışmamızda *IL1R1* genine ait rs2234650 polimorfizmi [*IL1R1*:c.-135C>T] Alzheimer hastalarında incelenmiştir. Bu transkript *IL1R1* geninin 5'UTR bölgesinde ve 1. eksonda bulunmaktadır [223].

Bu çalışmada *IL1R1* genindeki c.-135C>T değişimini incelemek üzere 93 Alzheimer hastası ve 102 sağlıklı kontrol grubu ile çalışılmıştır. Çalışmamız gönüllülerin yaş, cinsiyet gibi değişkenleri değerlendirilmeye katılmadan yalnızca Alzheimer tanısı olup olmaması baz alınarak değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda örneklem grubumuzdaki

Alzheimer hastalarında CC genotipi 31 bireyde (%33,3), CT genotipi 51 bireyde (%54,83), TT genotipi 11 bireyde (%11,8) tespit edilmiştir. Alzheimer hastalarının olduğu çalışma grubunda toplam C aleli sayısı 113 (%60,7) iken toplam T aleli sayısı 73 (%39,2) olarak tespit edilmiştir. Diğer yandan bu çalışma için seçilen kontrol grubunda CC genotipi taşıyan 43 birey (%42,15), CT genotipi taşıyan 45 birey (%44,11) ve TT genotipi taşıyan 14 birey (%13,7) tespit edilmiştir. Ayrıca kontrol grubunda toplam C aleli sayısı 131 (%64,2) iken toplam T alel sayısı 73 (%35,7) olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen gönüllüler arasında hasta ve kontrol grubunda en çok tekrar eden genotip CT genotipi olarak tespit edilmiştir. Çalışılan popülasyonda, popülasyonun Hardy-Weinberg dengesinde olduğu saptanmıştır.

Araştırmamızda örneklem grubunda tespit edilen genotiplere göre popülasyondaki alel frekansları hesaplanmıştır. Alzheimer hasta grubunda C alel frekansı 0,6075 ve T alel frekansı 0,392 olarak bulunmuştur. Sağlıklı gönüllüler grubunda C alel frekansı 0,6421 ve T alel frekansı 0,3578 olarak bulunmuştur. Bu değerler varyant sınıflandırma veri tabanı olan Franklin (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>)’de bulunan rs2234650 C/T varyantının variant assessment (değişken değerlendirme) kısmında bulunan popülasyon frekans bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde GenomeAsia verilerinde Batı Avrasya, Güney Asya, Güneydoğu Asya ve Türk popülasyonları benzer sonuçlar bulunmuştur. Bununla birlikte en büyük fark ise Afrika popülasyonu ile gözlenmiştir [224].

Çalışmamızdaki deney grubundan elde edilen verilere göre *IL1R1* geninin rs2234650 varyantında T alelinin homozigot veya heterozigot durumda taşınması durumunda p değeri 0,206 iken odd ratio değeri 1.46 bulunmuştur. Yapılan çalışmada hasta sayılarına göre C/T değişimindeki alel geçiş frekansları istatistiksel anlamlılık değer olan $p < 0,05$ değerinden büyük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Ancak rs2234650 varyantında T alelinin homozigot veya heterozigot olarak taşınmasının hastalığa yakalanma riski olan odd ratio frekansında artışa sebep olduğundan dolayı *IL1R1* genindeki C/T değişiminin hastalığa yakalanma yatkınlığı açısından önemli risk teşkil ettiği düşünülmüştür. Çalışma grubundaki gönüllü sayısının artması ile T alelinin homozigot ve heterozigot olarak taşınmanın hastalığa yakalanma riskini artırabileceği yönünde değerlendirme yapılabilir.

Yapılan literatür araştırmalarında görüldüğü üzere *IL1R1* ve *IL1R1* genine ait rs2234650 varyantı farklı hastalıklarda araştırılmış, periodontitis, ankilozan spondilit HIV, sistemik

skleroz, sensörinöral işitme kaybı gibi bazı hastalıklar ile ilişkili bulunurken Alzheimer hastalığı ile ilişkili bulunmamıştır. Elde edilen sonuçların genel olarak; araştırılan popülasyon, enfeksiyona sebep olabilecek ekstrem durumlar, otoimmün hastalıklara sahip olma, yaşam tarzı gibi değişkenlerden dolayı farklılıklar gösterebileceği belirtilmiştir.

Bu çalışmada *IL1R1* genine ait rs2234650 varyantının Alzheimer hastalığı ile ilişkisi incelenmiş ve bu varyantın Alzheimer ile ilişkilendirilmesi ilk defa bizim çalışmamızda ele alınmıştır. rs2234650 varyantının Alzheimer hastalığına karşı bir yatkınlık oluşturup oluşturmayacağı, risk faktörü olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğinin daha net bir şekilde anlaşılabilmesi için Alzheimerlı Türk hasta popülasyonlarında ve daha büyük sayıda çalışma grupları ile ele alınması gerektiği düşünülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Alzheimer hastalığı temel olarak multifaktöriyel bir hastalıktır, dolayısıyla hem genetik hem de çevresel faktörleri içerir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalığında nöroinflamasyon başlığı sıkça tartışılmış ve hem nörodejeneratif hastalıkların hem de Alzheimer hastalığının etiyolojisinde elzem olduğu tespit edilmiştir. Nöroinflamasyon teriminin altında birçok farklı başlık bulunmakla birlikte Alzheimer hastalığında çeşitli immün sistem faktörleri araştırılmaktadır.

İnterlökin genleri ve *IL1* geni bu anlamda araştırma konusu olan genlerdendir. *IL1* sitokin moleküllerinin aktivasyonu için gerekli olan reseptörlerin birisi de *IL1R1*'dir ve bu reseptör *IL1R1* geni tarafından kodlanır. Mevcut çalışmamız ile Türk popülasyonunda Alzheimer hastalığı ile *IL1R1* geninde rs2234650 varyantının arasındaki korelasyon incelenmiştir. Bu varyantın Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmesi ilk defa bizim çalışmamızda ele alınmıştır.

IL1R1 genine ait rs2234650 varyantının Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmesinde sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa dahi hastalığa yakalanma riski olan odd ratio değerinin hasta bireylerin homozigot veya heterozigot olarak T aleli taşımasının hastalığa yakalanma riskini artırdığı düşünülmüştür.

Çalışmamızın hedef aldığı bu gen bölgesi ile ilgili hasta ve kontrol sayılarının artırılarak çalışılmasının Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmesinde önemli rol oynayacağını düşünmekteyiz. Araştırdığımız bu bölgenin hastalık oluşumunda, hastalığın ilerleyişine dair moleküler mekanizmaların aydınlatılmasında, tanı veya tedavi edici potansiyellerinin değerlendirilmesinde etkinliğinin ortaya konması hem de sonuçlarımızın literatüre vereceği katkıyı arttıracığı düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

1. İnternet: Kumar A, Sidhu J, Goyal A, et al. Alzheimer Disease. [Updated 2022 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>, Son Erişim Tarihi: 23.11.2023.
2. İnternet: Alzheimer's Disease International. "Dementia Statistics." Alzheimer's Disease International, 2020, URL: www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/, Son Erişim Tarihi: 23.11.2023.
3. İnternet: NHS . (2021, July). Symptoms - Alzheimer's disease. Retrieved July 5, 2024, from NHS. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/alzheimers-disease/symptoms/>, Son Erişim Tarihi: 23.11.2023.
4. Prasansuklab, A., and Tencomnao, T. (2013). Amyloidosis in alzheimer's disease: the toxicity of amyloid beta (A β), mechanisms of its accumulation and implications of medicinal plants for therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1), 413808.
5. Medeiros, R., Baglietto-Vargas, D., and LaFerla, F. M. (2011). The role of tau in alzheimer's disease and related disorders. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 17(5), 514-524.
6. Lecca, D., Jung, Y. J., Scerba, M. T., Hwang, I., Kim, Y. K., Kim, S., Modrow, S., Tweedie, D., Hsueh, S. C., Liu, D., Luo, W., Glotfelty, E., Li, Y., Wang, J. Y., Luo, Y., Hoffer, B. J., Kim, D. S., McDevitt, R. A., and Greig, N. H. (2022). Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: a hypothesis. *Alzheimer's and Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 18(11), 2327–2340.
7. Dinarello, C. A. (2007). Historical insights into cytokines. *European Journal of Immunology*, 37(S1), S34-S45.
8. Zhang, J. M., and An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37.
9. Dhagat, Urmi and Nero, Tracy and Kan, Winnie and Hercus, Timothy and Broughton, Sophie and De Weerd, Nicole and Jenkins, B.J. and Mansell, Ashley and Guthridge, Mark and Hertzog, Paul and Lopez, A.F. and Parker, Michael. (2016). Cytokine receptors and their ligands. *In Encyclopedia of Cell Biology: Functional Cell Biology* (pp. 22-36).
10. Zhou, J., Xiao, Y., Ren, Y., Ge, J., and Wang, X. (2022). Structural basis of the IL-1 receptor TIR domain-mediated IL-1 signaling. *Iscience*, 25(7).
11. Gale, S. A., Acar, D., and Daffner, K. R. (2018). Dementia. *The American Journal of Medicine*, 131(10), 1161–1169.
12. Geschwind, M. D., Shu, H., Haman, A., Sejvar, J. J., and Miller, B. L. (2008). Rapidly progressive dementia. *Annals of Neurology*, 64(1), 97–108.

13. İnternet: World Health Organization, 2023. Dementia. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, Son Erişim Tarihi: 23.11.2023.
14. Assal F. (2019). History of dementia. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 44, 118–126.
15. Duong, S., Patel, T., and Chang, F. (2017). Dementia: What pharmacists need to know. *Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada*, 150(2), 118-129.
16. Stelzma, R. A., Schnitzlein, H. N., and Murlagh, F. R. (1995). An English translation of alzheimer's 1907 paper, "İjber eine eigenartige Erlranliung der Hirnrinde. *Clinical Anatomy*, 8, 429-431.
17. İnternet: BioRender: Scientific Image and Illustration Software. (2024). URL: <https://www.biorender.com/>, Son Erişim Tarihi: 16.05.2024.
18. Türkiye'de 600.000 aile alzheimer hastalığı ile mücadele ediyor. (20.09.2016). *T24 bağımsız internet gazetesi*, URL: <https://t24.com.tr/haber/turkiyede-600-bin-aile-alzheimer-hastaligi-ile-mucadele-ediyor,360718>. Son Erişim Tarihi: 25.11.2023.
19. Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., and Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778–1783.
20. İnternet: 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. (2022). Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 18(4), 700–789. URL: <https://doi.org/10.1002/alz.12638>, Son Erişim Tarihi: 25.11.2023.
21. Dumurgier, J., and Sabia, S. (2020). Epidemiology of alzheimer's disease: Latest trends. *La Revue du Praticien*, 70(2), 149-151.
22. Guerreiro, R., and Bras, J. (2015). The age factor in alzheimer's disease. *Genome Medicine*, 7, 1-3.
23. Mielke M. M. (2018). Sex and gender differences in alzheimer's disease dementia. *The Psychiatric Times*, 35(11), 14–17.
24. Attems, J., and Jellinger, K. A. (2014). The overlap between vascular disease and alzheimer's disease--lessons from pathology. *BMC Medicine*, 12, 206.
25. Li, Y., Li, Y., Li, X., Zhang, S., Zhao, J., Zhu, X., and Tian, G. (2017). Head injury as a risk factor for dementia and alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of 32 observational studies. *PloS One*, 12(1), e0169650.
26. Arslan, M. E. (2017). *İn Vitro Alzheimer Modelinde Farklı Seskiterpenlerin Nöron Korumucu Etkilerinin Değerlendirilmesi*. Doktora tezi, Erzurum Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 101.
27. Chouraki, V., and Seshadri, S. (2014). Genetics of alzheimer's disease. *Advances in Genetics*, 87, 245–294.

28. Ridge, P. G., Ebbert, M. T., and Kauwe, J. S. (2013). Genetics of alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 2013, 254954.
29. Hunsberger, H. C., Pinky, P. D., Smith, W., Suppiramaniam, V., and Reed, M. N. (2019). The role of APOE4 in alzheimer's disease: Strategies for future therapeutic interventions. *Neuronal Signaling*, 3(2), NS20180203.
30. Alonso Vilatela, M. E., López-López, M., and Yescas-Gómez, P. (2012). Genetics of alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 622–631.
31. Li, X. L., Hu, N., Tan, M. S., Yu, J. T., and Tan, L. (2014). Behavioral and psychological symptoms in alzheimer's disease. *Biomed Research International*, 2014, 927804.
32. Vickers, J. C., Mitew, S., Woodhouse, A., Fernandez-Martos, C. M., Kirkcaldie, M. T., Canty, A. J., McCormack, G. H., and King, A. E. (2016). Defining the earliest pathological changes of alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 13(3), 281–287.
33. Bondi, M. W., Edmonds, E. C., and Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: Past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 23(9-10), 818–831.
34. İnternet: BioRender: Scientific Image and Illustration Software.. Histopathological features of parkinson's disease and alzheimer's disease. (2022). URL: <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-62e29990dc4e900401ceba24-histopathological-features-of-parkinsons-disease-and-alzheim>, Son Erişim Tarihi: 07.06.2024.
35. Gouras, G. K., Olsson, T. T., and Hansson, O. (2015). β -Amyloid peptides and amyloid plaques in alzheimer's disease. *Neurotherapeutics : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(1), 3–11.
36. Takahashi, R. H., Nagao, T., and Gouras, G. K. (2017). Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β -amyloid in alzheimer's disease. *Pathology International*, 67(4), 185–193.
37. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., and Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5541–5554.
38. Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., and Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205–1235.
39. Haass, C., and Selkoe, D. J. (2007). Soluble protein oligomers in neurodegeneration: Lessons from the alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 8(2), 101–112.
40. Mohandas, E., Rajmohan, V., and Raghunath, B. (2009). Neurobiology of alzheimer's disease. *Indian Journal Of Psychiatry*, 51(1), 55–61.

41. Maccioni, R. B., Farías, G., Morales, I., and Navarrete, L. (2010). The revitalized tau hypothesis on alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 41(3), 226–231.
42. Rajmohan, R., and Reddy, P. H. (2017). Amyloid-beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of alzheimer's disease neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 975-999.
43. Meraz-Ríos, M. A., Lira-De León, K. I., Campos-Peña, V., De Anda-Hernández, M. A., and Mena-López, R. (2010). Tau oligomers and aggregation in alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 112(6), 1353–1367.
44. Öcal, B.L., (2007). *Poli(Vinil Alkol)-Kalsiyum Aljinat, Poli(N-İzopropilakrilamit)-Kalsiyum Aljinat Kürelerine B-Galaktosidaz İmmobilizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 10-11.
45. Julia, T. C. W., and Goate, A. M. (2017). Genetics of β -amyloid precursor protein in alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(6), a024539.
46. Picciotto, M. R., Higley, M. J., and Mineur, Y. S. (2012). Acetylcholine as a neuromodulator: Cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*, 76(1), 116–129.
47. Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Katz, L., LaMantia, A., McNamara, J., and Williams, S. (2001). Neuroscience 2nd edition. sunderland (ma) sinauer associates. *Types of Eye Movements and Their Functions*.
48. Terry, A. V., Jr, and Buccafusco, J. J. (2003). The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3), 821–827.
49. Wang, R., and Reddy, P. H. (2017). Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 1041-1048.
50. Campos-Peña, V., and Meraz-Ríos, M. A. (2014). Alzheimer disease: The role of A β in the glutamatergic system. *Neurochemistry*, 1, 150.
51. Özdemir, O., ve Özdemir, P. G. (2016). Glutamat sistemi ve şizofreni. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(4), 394-405.
52. Tuppo, E. E., and Arias, H. R. (2005). The role of inflammation in alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 37(2), 289–305.
53. Cerovic, M., Forloni, G., and Balducci, C. (2019). Neuroinflammation and the gut microbiota: Possible alternative therapeutic targets to counteract Alzheimer's disease?. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 284.
54. Dangi, A., Chatterjee, K., Banwa, M. S., Chauhan, V. S., and Yadav, P. (2021). Alzheimer's disease: Newer biomarkers. *Industrial Psychiatry Journal*, 30(Suppl 1), S315-S319.

55. Stoppelkamp, S., Bell, H. S., Palacios-Filardo, J., Shewan, D. A., Riedel, G., and Platt, B. (2011). *In vitro* modelling of alzheimer's disease: Degeneration and cell death induced by viral delivery of amyloid and tau. *Experimental Neurology*, 229(2), 226–237.
56. Wingo, T. S., Lah, J. J., Levey, A. I., and Cutler, D. J. (2012). Autosomal recessive causes likely in early-onset alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 69(1), 59–64.
57. Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., and James, L. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), 704–706.
58. Julia, T. C. W., & Goate, A. M. (2017). Genetics of β -amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(6), a024539.
59. Mañucat-Tan, N. B., Saadipour, K., Wang, Y. J., Bobrovskaya, L., and Zhou, X. F. (2019). Cellular trafficking of amyloid precursor protein in amyloidogenesis physiological and pathological significance. *Molecular Neurobiology*, 56(2), 812–830.
60. Giau, V. V., Bagyinszky, E., Youn, Y. C., An, S. S. A., and Kim, S. (2019). APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in asian patients with early-onset alzheimer disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4757.
61. Cruts, M., Theuns, J., and Van Broeckhoven, C. (2012). Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Human Mutation*, 33(9), 1340–1344.
62. Li, N. M., Liu, K. F., Qiu, Y. J., Zhang, H. H., Nakanishi, H., and Qing, H. (2019). Mutations of beta-amyloid precursor protein alter the consequence of alzheimer's disease pathogenesis. *Neural Regeneration Research*, 14(4), 658–665.
63. Bagaria, J., Bagyinszky, E., and An, S. S. A. (2022). Genetics, functions, and clinical impact of Presenilin-1 (PSEN1) gene. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10970.
64. İnternet: MedlinePlus. PSEN1 gene; [27 Ekim 2021];. URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/psen1/#synonyms>, Son Erişim Tarihi: 18.12.2023.
65. Tanzi, R. E., and Bertram, L. (2005). Twenty years of the alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective. *Cell*, 120(4), 545-555.
66. De Strooper B. (2007). Loss-of-function presenilin mutations in alzheimer disease. Talking point on the role of presenilin mutations in alzheimer disease. *EMBO Reports*, 8(2), 141–146.
67. Özpak, L., Pazarbaşı, A., ve Keser, N. (2017). Alzheimer hastalığının genetiği ve epigenetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(1), 34-49.
68. Kelleher, R. J., 3rd, and Shen, J. (2017). Presenilin-1 mutations and alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(4), 629–631.

69. İnternet: MedlinePlus. PSEN2 gene; [1 Aralık 2008]. URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/psen2/#:~:text=This%20protein%20fragment%20can%20build,and%20symptoms%20of%20this%20disorder>, Son Erişim Tarihi: 18.12.2023.
70. İnternet: Alzforum Mutations PSEN2, URL: <https://www.alzforum.org/mutations/psen-2>, Son Erişim Tarihi: 15.06.2023.
71. Jayadev, S., Case, A., Eastman, A. J., Nguyen, H., Pollak, J., Wiley, J. C., Möller, T., Morrison, R. S., and Garden, G. A. (2010). Presenilin 2 is the predominant γ -secretase in microglia and modulates cytokine release. *PloS One*, 5(12), e15743.
72. Lanoiselée, H. M., Nicolas, G., Wallon, D., Rovelet-Lecrux, A., Lacour, M., Rousseau, S., Richard, A. C., Pasquier, F., Rollin-Sillaire, A., Martinaud, O., Quillard-Muraine, M., de la Sayette, V., Boutoleau-Bretonniere, C., Etcharry-Bouyx, F., Chauviré, V., Sarazin, M., le Ber, I., Epelbaum, S., Jonveaux, T., Rouaud, O., ... collaborators of the CNR-MAJ project (2017). APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Medicine*, 14(3), e1002270.
73. Cai, Y., An, S. S., and Kim, S. (2015). Mutations in presenilin 2 and its implications in alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 1163–1172.
74. Rabinovici, G. D. (2019). Late-onset Alzheimer disease. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 25(1), 14-33.
75. Reiman, E. M., Chen, K., Liu, X., Bandy, D., Yu, M., Lee, W., ... and Caselli, R. J. (2009). Fibrillar amyloid- β burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(16), 6820-6825.
76. Lane, D. J., Ayton, S., and Bush, A. I. (2018). Iron and Alzheimer's disease: An update on emerging mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(s1), S379-S395.
77. Giri, M., Zhang, M., and Lü, Y. (2016). Genes associated with alzheimer's disease: An overview and current status. *Clinical Interventions in Aging*, 11, 665–681.
78. Belloy, M. E., Napolioni, V., and Greicius, M. D. (2019). A quarter century of APOE and alzheimer's disease: Progress to date and the path forward. *Neuron*, 101(5), 820–838.
79. Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell Jr, P. C., ... and Pericak-Vance, M. A. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset alzheimer disease. *Nature Genetics*, 7(2), 180-184.
80. Uddin, M. S., Kabir, M. T., Al Mamun, A., Abdel-Daim, M. M., Barreto, G. E., and Ashraf, G. M. (2019). APOE and alzheimer's disease: Evidence mounts that targeting APOE4 may combat alzheimer's pathogenesis. *Molecular Neurobiology*, 56(4), 2450–2465.

81. Zhao, N., Liu, C. C., Qiao, W., and Bu, G. (2018). Apolipoprotein E, receptors, and modulation of alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 83(4), 347–357.
82. Cilingir O, Ozbabalik Adapinar BD, Durak Aras B, Erzurumluoglu Gokalp E, Ozkan S, Arslan S, Haziyeve K, Kocagil S, Bilgin M, Artan S. (2020). Türk popülasyonunda APOE polimorfizmleri ve alzheimer hastalığı arasındaki ilişki. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 42(2), 222-230.
83. Huynh, T. P. V., Davis, A. A., Ulrich, J. D., and Holtzman, D. M. (2017). Apolipoprotein E and alzheimer's disease: The influence of apolipoprotein E on amyloid- β and other amyloidogenic proteins: Thematic review series: ApoE and lipid homeostasis in alzheimer's disease. *Journal of Lipid Research*, 58(5), 824-836.
84. Bomasang-Layno, E., and Bronsther, R. (2021). Diagnosis and treatment of alzheimer's disease: An update. *Delaware Journal of Public Health*, 7(4), 74.
85. İnternet: National Institute on Aging. What is dementia? Symptoms, types, and diagnosis. URL: <https://www.nia.nih.gov/health/diagnosing-dementia>, Son Erişim Tarihi: 19.12.2023.
86. Darvesh S. (2016). Butyrylcholinesterase as a diagnostic and therapeutic target for alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 13(10), 1173–1177.
87. Rees, T. M., and Brimijoin, S. (2003). The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of alzheimer's disease. *Drugs of Today (Barcelona, Spain : 1998)*, 39(1), 75–83.
88. Demir, Z., ve Türkan, F. (2022). Asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimlerinin alzheimer hastalığı ile ilişkisi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(4), 2386-2395.
89. İnternet: Mayo Clinic. Diagnosis and treatment of alzheimer disease. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/diagnosis-treatment/drc-20350453>, Son Erişim Tarihi: 21.09.2023.
90. Aydın, A. C. (2020). Alzheimer hastalığı ve demans. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 9(2), 125-136.
91. Olivares, D., Deshpande, V. K., Shi, Y., Lahiri, D. K., Greig, N. H., Rogers, J. T., and Huang, X. (2012). N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for alzheimer's disease, vascular dementia and parkinson's disease. *Current Alzheimer Research*, 9(6), 746–758.
92. Sheppard, O., and Coleman, M. (2020). Alzheimer's disease: Etiology, neuropathology and pathogenesis. *Exon Publications*, 1-21.
93. İnternet: NIH National Institute on Aging (NIA), What Are the Signs of Alzheimer's Disease? URL: <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-signs-alzheimers-disease>, Son Erişim Tarihi: 26.06.2024.

94. İnternet: Alzheimer's Association. Stages of Alzheimer's disease. URL: http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp, Son Erişim Tarihi: 26.06.2024.
95. Nikolac Perkovic, M., Videtic Paska, A., Konjevod, M., Kouter, K., Svob Strac, D., Nedic Erjavec, G., and Pivac, N. (2021). Epigenetics of alzheimer's disease. *Biomolecules*, 11(2), 195.
96. Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., and Jones, P. A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429(6990), 457–463.
97. İnternet: National Library of Medicine. In brief: How does the immune system work? (2006). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279364/>, Son Erişim Tarihi: 23.12.2023.
98. Nicholson L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3), 275–301.
99. Parkin, J., and Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *Lancet (London, England)*, 357(9270), 1777–1789.
100. Medina K. L. (2016). Overview of the immune system. *Handbook of Clinical Neurology*, 133, 61–76.
101. Vaillant, A. A. J., Sabir, S., & Jan, A. (2022). Physiology, immune response. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
102. O'Shea, J. J., Ma, A., and Lipsky, P. (2002). Cytokines and autoimmunity. *Nature Reviews Immunology*, 2(1), 37-45.
103. Noronha, I. L., Niemir, Z., Stein, H., and Waldherr, R. (1995). Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 10(6), 775-786.
104. Kany, S., Vollrath, J. T., and Relja, B. (2019). Cytokines in inflammatory disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6008.
105. Hughes, C. E., and Nibbs, R. J. B. (2018). A guide to chemokines and their receptors. *The FEBS Journal*, 285(16), 2944–2971.
106. Morán, G. A. G., Parra-Medina, R., Cardona, A. G., Quintero-Ronderos, P., & Rodríguez, É. G. (2013). Cytokines, chemokines and growth factors. In *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press.
107. Yarat, A., Akbay, T. T., ve Alturfan, E. I. (Editörler). (2019). *Biyokimya temel ve özel konular*. Ankara: Akademisyen Kitabevi, 737-746.
108. Önel, A. U., ve Yıldırım, M. (2021). Sitokinler ve kanatlılarda sitokinlerin aşı adjuvantı olarak kullanımı. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 12(1), 21-32.
109. Cavaillon, J. M. (2001). Pro-versus anti-inflammatory cytokines: Myth or reality. *Cellular and Molecular Biology-Paris-Wegmann-*, 47(4), 695-702.

110. Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., Klunker, S., Meyer, N., O'Mahony, L., Palomares, O., Rhyner, C., Ouaked, N., Schaffartzik, A., Van De Veen, W., Zeller, S., Zimmermann, M., and Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 701–721.
111. İnternet: Encyclopedia Britannica. İnterleukin (20 Mart 2023). URL: <https://www.britannica.com/science/interleukin>, Son Erişim Tarihi: 26.12.2023.
112. Baysal, Yunus Emre. (2002). *Febril Konvülziyonlu Hastalarda İnterlökin-1 β ve İnterlökin-1Ra Gen Polimorfizmleri*, Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, 11-20.
113. İnternet: Mikrobiyoloji ve İmmünoloji On-line. (31.03.2016). URL: <https://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter13turk.htm>, Son Erişim Tarihi: 07.06.2024.
114. Yazdi, A. S., and Ghoreschi, K. (2016). The Interleukin-1 family. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 941, 21–29.
115. Zhu, Z., Wang, D., Jiao, W., Chen, G., Cao, Y., Zhang, Q., and Wang, J. (2017). Bioinformatics analyses of pathways and gene predictions in IL-1 α and IL-1 β knockout mice with spinal cord injury. *Acta Histochemica*, 119(7), 663–670.
116. Boraschi, D., Bossu, P., Macchia, G., Ruggiero, P., and Tagliabue, A. (1996). Structure-function relationship in the IL-1 family. *Frontiers in Bioscience : A Journal and Virtual Library*, 1(1), 270–308.
117. Ćurčić, I. B., Kizivat, T., Petrović, A., Smolić, R., Tabll, A., Wu, G. Y., and Smolić, M. (2022). Therapeutic perspectives of IL1 family members in liver diseases: An update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 10(6), 1186–1193.
118. Palomo, J., Dietrich, D., Martin, P., Palmer, G., and Gabay, C. (2015). The interleukin (IL)-1 cytokine family-balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*, 76(1), 25–37.
119. Berda-Haddad, Y., Robert, S., Salers, P., Zekraoui, L., Farnarier, C., Dinarello, C. A., Dignat-George, F., and Kaplanski, G. (2011). Sterile inflammation of endothelial cell-derived apoptotic bodies is mediated by interleukin-1 α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(51), 20684–20689.
120. Garlanda, C., Dinarello, C. A., and Mantovani, A. (2013). The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity*, 39(6), 1003–1018.
121. Stites D.P. (1994). *Basic and Clinical Immunology* (8. Baskı). Michigan: Mcgraw-hill/appleton and Lange: 105-123.
122. Brown, M. A., Xu, H., and Li, Z. (2020). Genetics and the axial spondyloarthritis spectrum. *Rheumatology*, 59(Suppl4), iv58–iv66.

123. Skinner, R. A., Gibson, R. M., Rothwell, N. J., Pinteaux, E., and Penny, J. I. (2009). Transport of interleukin-1 across cerebrovascular endothelial cells. *British Journal of Pharmacology*, 156(7), 1115–1123.
124. Chao, Y. Y., Puhach, A., Frieser, D., Arunkumar, M., Lehner, L., Seeholzer, T., Garcia-Lopez, A., van der Wal, M., Fibi-Smetana, S., Dietschmann, A., Sommermann, T., Ćiković, T., Taher, L., Gresnigt, M. S., Vastert, S. J., van Wijk, F., Panagiotou, G., Krappmann, D., Groß, O., and Zielinski, C. E. (2023). Human TH17 cells engage gasdermin E pores to release IL-1 α on NLRP3 inflammasome activation. *Nature Immunology*, 24(2), 295–308.
125. İnternet: MedlinePlus. IL1A gene; (23 Mart 2022). URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/il1a/>, Son Erişim Tarihi: 01.01.2024.
126. Malik, A., and Kanneganti, T. D. (2018). Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer. *Immunological Reviews*, 281(1), 124–137.
127. Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T., Morikawa, S., and Masumoto, J. (2019). The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflammation and Regeneration*, 39, 12.
128. İnternet: The Human Protein Atlas. IL1B (interleukin 1, beta). (2008). URL: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000125538-IL1B>, Son Erişim Tarihi: 01.01.2024.
129. Rivers-Auty, J., Daniels, M. J. D., Colliver, I., Robertson, D. L., and Brough, D. (2018). Redefining the ancestral origins of the interleukin-1 superfamily. *Nature Communications*, 9(1), 1156.
130. Boraschi, D., and Tagliabue, A. (2013). The interleukin-1 receptor family. *Seminars in Immunology*, 25(6), 394–407.
131. İnternet: Natural Library of Medicine- Gene. IL1R1 interleukin 1 receptor type 1. (17 Haziran 2024). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=geneandCmd=DetailsSearchandTerm=3554>, Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.
132. Vasilyev, F. F., Silkov, A. N., and Sennikov, S. V. (2015). Relationship between interleukin-1 type 1 and 2 receptor gene polymorphisms and the expression level of membrane-bound receptors. *Cellular and Molecular Immunology*, 12(2), 222–230.
133. Groves, R. W., Giri, J., Sims, J., Dower, S. K., and Kupper, T. S. (1995). Inducible expression of type 2 IL-1 receptors by cultured human keratinocytes. Implications for IL-1-mediated processes in epidermis. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 154(8), 4065-4072.
134. Song, A., Zhu, L., Gorantla, G., Berdysz, O., Amici, S. A., Guerau-de-Arellano, M., Madalena, K. M., Lerch, J. K., Liu, X., and Quan, N. (2018). Salient type 1 interleukin 1 receptor expression in peripheral non-immune cells. *Scientific Reports*, 8(1), 723.
135. Revised nomenclature for antigen-nonspecific T cell proliferation and helper factors. (1979). *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 123(6), 2928–2929.

136. March, C. J., Mosley, B., Larsen, A., Cerretti, D. P., Braedt, G., Price, V., Gillis, S., Henney, C. S., Kronheim, S. R., and Grabstein, K. (1985). Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature*, 315(6021), 641–647.
137. Schneider, D. S., Hudson, K. L., Lin, T. Y., and Anderson, K. V. (1991). Dominant and recessive mutations define functional domains of Toll, a transmembrane protein required for dorsal-ventral polarity in the drosophila embryo. *Genes and Development*, 5(5), 797–807.
138. Hultmark D. (1994). Macrophage differentiation marker MyD88 is a member of the Toll/IL-1 receptor family. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 199(1), 144–146.
139. Boraschi, D., Italiani, P., Weil, S., and Martin, M. U. (2018). The family of the interleukin-1 receptors. *Immunological Reviews*, 281(1), 197–232
140. Towne, J. E., Garka, K. E., Renshaw, B. R., Virca, G. D., and Sims, J. E. (2004). Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(14), 13677–13688.
141. Ali, S., Huber, M., Kollewe, C., Bischoff, S. C., Falk, W., and Martin, M. U. (2007). IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33-induced activation of T lymphocytes and mast cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(47), 18660–18665.
142. Günther, S., and Sundberg, E. J. (2014). Molecular determinants of agonist and antagonist signaling through the IL-36 receptor. *Journal of Immunology*, 193(2), 921–930.
143. Kollewe, C., Neumann, D., and Martin, M. U. (2000). The first two N-terminal immunoglobulin-like domains of soluble human IL-1 receptor type II are sufficient to bind and neutralize IL-1beta. *FEBS Letters (Federation of European Biochemical Societies)*, 487(2), 189–193.
144. Gambino, F., Pavlowsky, A., Béglé, A., Dupont, J. L., Bahi, N., Courjaret, R., Gardette, R., Hadjkacem, H., Skala, H., Poulain, B., Chelly, J., Vitale, N., and Humeau, Y. (2007). IL1-receptor accessory protein-like 1 (IL1RAPL1), a protein involved in cognitive functions, regulates N-type Ca²⁺-channel and neurite elongation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(21), 9063–9068.
145. Dinarello C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, 27, 519–550.
146. Dinarello C. A. (2014). An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 20 Suppl 1(Suppl 1), S43–S58.
147. İnternet: GeneCards - Interleukin 1 Receptor Type 1. (2017). URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL1R1>, Son Erişim Tarihi: 03.01.2024.

148. İnternet: Natural Library of Medicine- Gene. IL1RAP interleukin 1 receptor accessory protein. (17 Haziran 2024). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=geneandCmd=DetailsSearchandTerm=3554>, Son Erişim Tarihi: 05.07.2024.
149. Touzani, O., Boutin, H., LeFeuvre, R., Parker, L., Miller, A., Luheshi, G., and Rothwell, N. (2002). Interleukin-1 influences ischemic brain damage in the mouse independently of the interleukin-1 type I receptor. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(1), 38–43.
150. Vigers, G. P., Anderson, L. J., Caffes, P., and Brandhuber, B. J. (1997). Crystal structure of the type-I interleukin-1 receptor complexed with interleukin-1beta. *Nature*, 386(6621), 190–194.
151. Vergoten, G., and Zanetta, J. P. (2007). Structural differences between the putative carbohydrate-recognition domains of human IL-1 alpha, IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist obtained by in silico modeling. *Glycoconjugate Journal*, 24(4-5), 183–193.
152. Schreuder, H., Tardif, C., Trump-Kallmeyer, S., Soffientini, A., Sarubbi, E., Akeson, A., Bowlin, T., Yanofsky, S., and Barrett, R. W. (1997). A new cytokine-receptor binding mode revealed by the crystal structure of the IL-1 receptor with an antagonist. *Nature*, 386(6621), 194–200.
153. Symons, J. A., Young, P. R., and Duff, G. W. (1995). Soluble type II interleukin 1 (IL-1) receptor binds and blocks processing of IL-1 beta precursor and loses affinity for IL-1 receptor antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(5), 1714–1718.
154. Wang, D., Zhang, S., Li, L., Liu, X., Mei, K., and Wang, X. (2010). Structural insights into the assembly and activation of IL-1 β with its receptors. *Nature Immunology*, 11(10), 905–911.
155. Yue, J. X., Meyers, B. C., Chen, J. Q., Tian, D., and Yang, S. (2012). Tracing the origin and evolutionary history of plant nucleotide-binding site–leucine-rich repeat (NBS-LRR) genes. *New Phytologist*, 193(4), 1049-1063.
156. Khan, J. A., Brint, E. K., O'Neill, L. A., and Tong, L. (2004). Crystal structure of the Toll/interleukin-1 receptor domain of human IL-1RAPL. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(30), 31664–31670.
157. Wesche, H., Henzel, W. J., Shillinglaw, W., Li, S., and Cao, Z. (1997). MyD88: An adapter that recruits IRAK to the IL-1 receptor complex. *Immunity*, 7(6), 837–847.
158. Ferrao, R., and Wu, H. (2012). Helical assembly in the death domain (DD) superfamily. *Current Opinion in Structural Biology*, 22(2), 241–247.
159. Sato, S., Sanjo, H., Takeda, K., Ninomiya-Tsuji, J., Yamamoto, M., Kawai, T., Matsumoto, K., Takeuchi, O., and Akira, S. (2005). Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses. *Nature Immunology*, 6(11), 1087–1095.

160. Acuner Ozbabacan, S. E., Gursay, A., Nussinov, R., and Keskin, O. (2014). The structural pathway of interleukin 1 (IL-1) initiated signaling reveals mechanisms of oncogenic mutations and SNPs in inflammation and cancer. *Plos Computational Biology*, 10(2), e1003470.
161. Chang, L., and Karin, M. (2001). Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*, 410(6824), 37–40.
162. Saha, P., Guha, S., and Biswas, S. C. (2020). P38K and JNK pathways are induced by amyloid- β in astrocyte: Implication of MAPK pathways in astrogliosis in Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 108, 103551.
163. Chiarini, A., Armato, U., Hu, P., and Dal Prà, I. (2020). Danger-sensing/pattern recognition receptors and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9036.
164. Bent, R., Moll, L., Grabbe, S., and Bros, M. (2018). Interleukin-1 Beta-a friend or foe in malignancies?. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2155.
165. Thawkar, B. S., and Kaur, G. (2019). Inhibitors of NF- κ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: Novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology*, 326, 62–74.
166. O'Callaghan, J. P., Sriram, K., and Miller, D. B. (2008). Defining "neuroinflammation". *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1139, 318–330.
167. DiSabato, D. J., Quan, N., and Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: The devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139, 136–153.
168. Farooqui, A. A. (2010). *Neurochemical Aspects of Neurotraumatic and Neurodegenerative Diseases*. Springer Science and Business Media.
169. Johnson, H. J., and Koshy, A. A. (2022). Understanding neuroinflammation through central nervous system infections. *Current Opinion in Neurobiology*, 76, 102619.
170. Lyman, M., Lloyd, D. G., Ji, X., Vizcaychipi, M. P., and Ma, D. (2014). Neuroinflammation: the role and consequences. *Neuroscience Research*, 79, 1–12.
171. Sofroniew M. V. (2014). Astrogliosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(2), a020420.
172. Lenz, K. M., and Nelson, L. H. (2018). Microglia and beyond: Innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. *Frontiers in Immunology*, 9, 698.
173. Kinney, J. W., Bemiller, S. M., Murtishaw, A. S., Leisgang, A. M., Salazar, A. M., and Lamb, B. T. (2018). Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 4, 575–590.
174. Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C., and Gage, F. H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, 140(6), 918–934.

175. Wang, W. Y., Tan, M. S., Yu, J. T., and Tan, L. (2015). Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine*, 3(10), 136.
176. Yarım, G., ve Kazak, F. (2015). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 10(2), 120-129.
177. Quintana F. J. (2017). Astrocytes to the rescue! Glia limitans astrocytic endfeet control CNS inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(8), 2897–2899.
178. Vila, M., Jackson-Lewis, V., Guégan, C., Wu, D. C., Teismann, P., Choi, D. K., Tieu, K., and Przedborski, S. (2001). The role of glial cells in parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 14(4), 483–489.
179. Onyango, I. G., Jauregui, G. V., Čarná, M., Bennett, J. P., and Stokin, G. B. (2021). Neuroinflammation in alzheimer's disease. *Biomedicines*, 9(5), 524..
180. Joshi, P., Turola, E., Ruiz, A., Bergami, A., Libera, D. D., Benussi, L., Giussani, P., Magnani, G., Comi, G., Legname, G., Ghidoni, R., Furlan, R., Matteoli, M., and Verderio, C. (2014). Microglia convert aggregated amyloid- β into neurotoxic forms through the shedding of microvesicles. *Cell Death and Differentiation*, 21(4), 582–593.
181. Araújo Boleti, A. P., de Oliveira Flores, T. M., Moreno, S. E., Anjos, L. D., Mortari, M. R., and Migliolo, L. (2020). Neuroinflammation: an overview of neurodegenerative and metabolic diseases and of biotechnological studies. *Neurochemistry International*, 136, 104714.
182. Farina, C., Aloisi, F., and Meinl, E. (2007). Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends in Immunology*, 28(3), 138–145.
183. Núñez Miguel, R., Wong, J., Westoll, J. F., Brooks, H. J., O'Neill, L. A., Gay, N. J., Bryant, C. E., and Monie, T. P. (2007). A dimer of the Toll-like receptor 4 cytoplasmic domain provides a specific scaffold for the recruitment of signalling adaptor proteins. *Plos One*, 2(8), e788.
184. Thakur, S., Dhapola, R., Sarma, P., Medhi, B., and Reddy, D. H. (2023). Neuroinflammation in alzheimer's disease: current progress in molecular signaling and therapeutics. *Inflammation*, 46(1), 1–17.
185. Serrano-Pozo, A., Mielke, M. L., Gómez-Isla, T., Betensky, R. A., Growdon, J. H., Frosch, M. P., and Hyman, B. T. (2011). Reactive glia not only associates with plaques but also parallels tangles in alzheimer's disease. *The American Journal of Pathology*, 179(3), 1373–1384.
186. Sobue, A., Komine, O., and Yamanaka, K. (2023). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: microglial signature and their relevance to disease. *Inflammation and Regeneration*, 43(1), 26.
187. Thériault, P., ElAli, A., and Rivest, S. (2015). The dynamics of monocytes and microglia in alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 7(1), 41.

188. Wei DC, Morrison EH. (1 Mayıs 2023). *Histology, astrocytes*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Clinical Significance.
189. Walker, K. A., Ficek, B. N., and Westbrook, R. (2019). Understanding the role of systemic inflammation in alzheimer's disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(8), 3340-3342.
190. Si, Zi-Zhen^{1,2,#}; Zou, Chen-Jun^{3,#}; Mei, Xi⁴; Li, Xiao-Fang⁵; Luo, Hu⁵; Shen, Yao⁶; Hu, Jun³; Li, Xing-Xing⁴; Wu, Lun¹; Liu, Yu^{2,*}. Targeting neuroinflammation in alzheimer's disease: From mechanisms to clinical applications, *Neural Regeneration Research* 18(4):p 708-715.
191. Fucharoen, S. (2007). Genetic polymorphisms and implications for human diseases. *The Journal of the Medical Association of Thailand (J Med Assoc Thai)*, 90(2), 394-8.
192. Daly, A. K., and Day, C. P. (2001). Candidate gene case-control association studies: Advantages and potential pitfalls. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52(5), 489-499.
193. Nelson, M. R., Marnellos, G., Kammerer, S., Hoyal, C. R., Shi, M. M., Cantor, C. R., and Braun, A. (2004). Large-scale validation of single nucleotide polymorphisms in gene regions. *Genome Research*, 14(8), 1664-1668.
194. Albert P. R. (2011). What is a functional genetic polymorphism? Defining classes of functionality. *Journal of Psychiatry and Neuroscience : JPN*, 36(6), 363-365.
195. Falduto, A., Cimino, F., Speciale, A., Musolino, C., Gangemi, S., Saija, A., and Allegra, A. (2017). How gene polymorphisms can influence clinical response and toxicity following R-CHOP therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Blood Reviews*, 31(4), 235-249.
196. Karki, R., Pandya, D., Elston, R. C., and Ferlini, C. (2015). Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BioMed Central Medical Genomics*, 8, 37.
197. Chiarella, P., Capone, P., and Sisto, R. (2023). Contribution of genetic polymorphisms in human health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2), 912.
198. İnternet: RestrictionMapper. (2024). URL: <https://www.restrictionmapper.org/>, Son Erişim Tarihi: 06.06.2024.
199. İnternet: National Institute on Aging. Alzheimer's Disease Fact Sheet. (2023, April 5). URL: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia/alzheimers-disease-fact-sheet>, Son Erişim Tarihi: 15.01.2024.
200. İnternet: INSERM Collective Expertise Centre. Alzheimer's Disease: Scientific, medical and societal implications [2007]. Paris (FR): Institut national de la santé et de la recherche médicale URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10782/>, Son Erişim Tarihi: 15.01.2024.

201. Millington, C., Sonogo, S., Karunaweera, N., Rangel, A., Aldrich-Wright, J. R., Campbell, I. L., ... and Münch, G. (2014). Chronic neuroinflammation in alzheimer's disease: New perspectives on animal models and promising candidate drugs. *Biomed Research International*, 2014(1), 309129.
202. Rani, V., Verma, R., Kumar, K., and Chawla, R. (2022). Role of pro-inflammatory cytokines in alzheimer's disease and neuroprotective effects of pegylated self-assembled nanoscaffolds. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 4, 100149.
203. İnternet: NIA. Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet (2023, March 1). URL: <https://www.nia.nih.gov/health/genetics-and-family-history/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet>, Son Erişim Tarihi: 15.01.2024.
204. Acuner Ozbabacan, S. E., Gursay, A., Nussinov, R., and Keskin, O. (2014). The structural pathway of interleukin 1 (IL-1) initiated signaling reveals mechanisms of oncogenic mutations and SNPs in inflammation and cancer. *Plos Computational Biology*, 10(2), e1003470.
205. İnternet: Medline Plus. What Are Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)? (2022, March 22). URL: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/snp/>, Son Erişim Tarihi: 19.01.2024.
206. Luís, J. P., Simões, C. J. V., and Brito, R. M. M. (2022). The therapeutic prospects of targeting IL-1R1 for the modulation of neuroinflammation in central nervous system disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1731.
207. Su, F., Bai, F., and Zhang, Z. (2016). Inflammatory cytokines and alzheimer's disease: A review from the perspective of genetic polymorphisms. *Neuroscience Bulletin*, 32(5), 469–480.
208. İnternet: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). INTERLEUKIN 1 RECEPTOR, TYPE I; IL1R1. (08.02.2023). URL: <https://omim.org/entry/147810>, Son Erişim Tarihi: 22.01.2024.
209. de Alencar, J. B., Zacarias, J. M. V., Tsuneto, P. Y., Souza, V. H., Silva, C. O. E., Visentainer, J. E. L., and Sell, A. M. (2020). Influence of inflammasome NLRP3, and IL1B and IL2 gene polymorphisms in periodontitis susceptibility. *Plos One*, 15(1), e0227905.
210. Chang, N. C., Yang, H. L., Dai, C. Y., Lin, W. Y., Wang, H. M., Chien, C. Y., and Ho, K. Y. (2020). The association of genetic polymorphisms in interleukin-1 receptors type 1 and type 2 with age-related hearing impairment in a Taiwanese population: A case control study. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 49(1), 16.
211. Mahmoudi, M., Amirzargar, A. A., Jamshidi, A. R., Farhadi, E., Noori, S., Avraee, M., Nazari, B., and Nicknam, M. H. (2011). Association of IL1R polymorphism with HLA-B27 positive in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *European Cytokine Network*, 22(4), 175–180.

212. Ahir, S., Chaudhari, D., Chavan, V., Samant-Mavani, P., Nanavati, R., Mehta, P., and Mania-Pramanik, J. (2013). Polymorphisms in IL-1 gene cluster and its association with the risk of perinatal HIV transmission, in an Indian cohort. *Immunology Letters*, 153(1-2), 1–8.
213. Ahir-Bist, S., Chavan, V., Samant-Mavani, P., Nanavati, R., Mehta, P., and Mania-Pramanik, J. (2018). Polymorphisms in TH1-TH2 cytokine and receptor genes associated with risk of vertical HIV transmission, in Mumbai, India. *The Journal of Gene Medicine*, 20(10-11), e3047.
214. Abtahi, S., Farazmand, A., Mahmoudi, M., Ashraf-Ganjouei, A., Javinani, A., Nazari, B., Kavosi, H., Amirzargar, A. A., Jamshidi, A. R., and Gharibdoost, F. (2015). IL-1A rs1800587, IL-1B rs1143634 and IL-1R1 rs2234650 polymorphisms in Iranian patients with systemic sclerosis. *International Journal of Immunogenetics*, 42(6), 423–427.
215. Chien, C. Y., Tai, S. Y., Li, K. H., Yang, H. L., Chan, L. P., Hsi, E., ... and Chang, N. C. (2021). The association of genetic polymorphisms in interleukin-1 receptors type 1 and type 2 with sudden sensorineural hearing loss in a Taiwanese population: A case control study. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 50(1), 69.
216. Ren, G., Dong, Q., Huyan, B., Jin, P., and Chen, M. (2018). IL1R1 and IL1R2 polymorphisms were associated with tuberculosis risk: A pilot study. *The Journal of Gene Medicine*, 20(10-11), e3057.
217. Na, Y., Bai, R., Zhao, Z., Wei, Y., Li, D., Wang, Y., Sun, C., Sun, L., Zhang, B., Jin, T., and Liu, W. (2017). IL1R1 gene polymorphisms are associated with knee osteoarthritis risk in the Chinese Han population. *Oncotarget*, 8(3), 4228–4233.
218. Tian, Y., Sun, Y., Wu, J., Xiong, Z., Niu, F., Li, H., Liu, Y., Liu, J., and Cai, J. (2020). Impact of IL1R1 polymorphisms on the risk of head and neck cancer in Chinese Han population. *Gene*, 757, 144927.
219. Fan, J., Cai, Y., Huang, X., Wang, Y., Mu, L., and Zhou, L. (2017). Variations in IL-1R1 gene influence risk for hepatitis b virus infection of children in a Han Chinese population. *International journal of infectious diseases. International Society for Infectious Diseases*, 55, 45–50.
220. Liu, Y., Liu, S., Wu, H. H., and Zhang, X. (2016). Zhongguo dang dai er ke za zhi. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 18(3), 243–246.
221. Feng, B., Tang, Y., Chen, B., Xu, C., Wang, Y., Dai, Y., Wu, D., Zhu, J., Wang, S., Zhou, Y., Shi, L., Hu, W., Zhang, X., and Chen, Z. (2016). Transient increase of interleukin-1 β after prolonged febrile seizures promotes adult epileptogenesis through long-lasting upregulating endocannabinoid signaling. *Scientific Reports*, 6, 21931.
222. Rothwell, N. J., and Luheshi, G. N. (2000). Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends in Neurosciences*, 23(12), 618–625.
223. İnternet: VarSome, the human genomic variant search engine. (2024) URL: <https://varsome.com/variant/hg19/rs2234650?annotation-mode=germline>, Son Erişim Tarihi: 26.06.2024.

224. İnternet: Franklin - The Future of Variant Interpretation. IL1R1:c.-135C>T. (2024).
URL: <https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr2-102758327-C-T?app=assessment-tools>, Son Erişim Tarihi: 26.06.2024.





Gazili olmak ayrıcalıktır