

Türk Popülasyonunda Alzheimer Hastalığı ile IL1R1 ve IL1R2 Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi





Araştırma Makalesi
10.65520/erciyesfen.1777025

Künye:

Cilt: 42(1)

Yıl: 2026

Sayfa: 27-38

 Nida Buzacı^a
 Zehranur Çolak^b
 Recep Çelik^{c*}
 Hakkı Tastan^d

^a Doktora Öğr., Gazi Üniversitesi,
nida.bzc@gmail.com

^b Yük. Lis. Öğr., Gazi Üniversitesi,
zehranurcolak1@gmail.com

^c Arş. Gör., Gazi Üniversitesi,
recepcelik@gazi.edu.tr

^d Prof. Dr., Gazi Üniversitesi,
hakkitastan@gazi.edu.tr

* Sorumlu Yazar

Geliş Tarihi: 03.09.2025

Kabul Tarihi: 23.03.2026

Atf:

Nida Buzacı, Zehranur Çolak, Recep Çelik, Hakkı Tastan (2026). Türk Popülasyonunda Alzheimer Hastalığı ile IL1R1 ve IL1R2 Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi. *Erciyes University Journal of Institute Of Science and Technology*, 42(1), 27-38. <https://doi.org/10.65520/erciyesfen.1777025>

Screened by

 iThenticate[®]
for Authors & Researchers



Except where otherwise noted, content in this article is licensed under a Creative Commons 4.0 International license. Icons by Font Awesome.

Öz

Alzheimer hastalığı (AH), yaşlı popülasyonu etkileyen ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. İnflamatuvar süreçlerin AH patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir ve interleokin-1 (IL-1) bu süreçte önemli bir sitokindir. IL-1'in etkileri, İnterlökin-1 Reseptör Tip 1 (IL1R1) ve İnterlökin-1 Reseptör Tip 2 (IL1R2) aracılığıyla gerçekleşir. Bu çalışmada, Türk popülasyonunda IL1R1 ve IL1R2 genlerindeki belirli polimorfizmlerin AH riski ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya, IL1R1 rs2234650 polimorfizmi için 93 AH hastası ve 102 sağlıklı kontrol; IL1R2 rs4141134 polimorfizmi için ise 96 AH hastası ve 103 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. DNA izolasyonu sonrası PCR ve restriksiyon enzimi ile kesim yöntemleri kullanılarak genotiplendirme yapılmış ve genotip ile alel frekansları karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler MINITAB 16.1 yazılımında Binary regression analizi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, incelenen IL1R1 ve IL1R2 gen polimorfizmlerinin Türk popülasyonunda AH riski ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Ancak IL1R1 rs2234650 polimorfizminde T alelinin homozigot (TT) veya heterozigot (CT) olarak taşınmasının Alzheimer hastalığı riskini artırabileceği tespit edilmiştir. Bu bulgular, AH patogeneğinde bu spesifik polimorfizmlerin majör bir rol oynamadığı veya Türk popülasyonunda farklı genetik veya çevresel faktörlerin daha etkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Gelecekteki çalışmalar, daha geniş genetik varyasyonları ve farklı popülasyonları inceleyerek bu konuya daha fazla ışık tutabilir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Genetik Polimorfizm, IL1R1, IL1R2, RFLP



The Association Between IL1R1 and IL1R2 Gene Polymorphisms and Alzheimer's Disease in the Turkish Population

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder affecting the elderly population. Inflammatory processes are known to play a role in the pathogenesis of AD and interleukin-1 (IL-1) is an important cytokine in this process. The effects of IL-1 are mediated through Interleukin-1 Receptor Type 1 (IL1R1) and Interleukin-1 Receptor Type 2 (IL1R2). In this study, we aimed to investigate the association of certain polymorphisms in IL1R1 and IL1R2 genes with the risk of AD in the Turkish population. The study included 93 AD patients and 102 healthy controls for IL1R1 rs2234650 polymorphism and 96 AD patients and 103 healthy controls for IL1R2 rs4141134 polymorphism. After DNA isolation, genotyping was performed using PCR and restriction enzyme digestion methods and genotype and allele frequencies were compared. Statistical analyses were performed by

binary regression analysis in MINITAB 16.1 software. The results showed that IL1R1 and IL1R2 gene polymorphisms were not significantly associated with the risk of AD in the Turkish population. However, it was determined that carriage of the T allele in the IL1R1 rs2234650 polymorphism, either in the homozygous (TT) or heterozygous (CT) state, may lead to an increased risk of developing Alzheimer's disease. These findings may suggest that these specific polymorphisms do not play a major role in the pathogenesis of AD or that different genetic or environmental factors may be more effective in the Turkish population. Future studies could shed more light on this issue by examining wider genetic variations and different populations.

Keywords: Alzheimer's Disease, Genetic Polymorphism, IL1R1, IL1R2, RFLP



1. Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), ilerleyici nörodejeneratif bir hastalık olarak bilişsel işlevlerde, özellikle hafıza, düşünme ve davranışta kademeli bir bozulmaya yol açar [1]. Dünya genelinde yaşlı popülasyonu etkileyen en yaygın demans türü olan AH, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmekte ve sosyal ve ekonomik açıdan büyük bir yük oluşturmaktadır [2]. Hastalığın kesin nedeni henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir [3].

Genetik yatkınlık, AH patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle apolipoprotein E (APOE) ε4 aleli, AH için bilinen en güçlü genetik risk faktörlerinden biridir [4]. Ancak, APOE ε4 taşımayan bireylerde de AH gelişmesi, hastalığın multifaktöriyel doğasını ve diğer genetik faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir [5]. Bu bağlamda, immün sistem ve inflamasyon süreçlerinde rol oynayan genlerdeki polimorfizmlerin AH riskini ve seyrini etkileyebileceği hipotezi giderek daha fazla ilgi çekmektedir [6].

Polimorfizm, bir genin DNA diziliminde popülasyonda yaygın olarak (%1'den fazla sıklıkta) görülen farklı varyasyonları ifade eder [7]. Bu genetik varyasyonlar, gen ürünlerinin yapısını veya miktarını etkileyerek bireyler arasındaki fenotipik farklılıklara katkıda bulunabilir [8]. Sitokinler ise, bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan ve hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan küçük proteinlerdir [9]. Özellikle pro-inflamatuvar sitokinlerin kronik aktivasyonu, AH patogeneğinde nöronal hasara ve amiloid plak oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [10].

İnterlökin-1 (IL-1), güçlü pro-inflamatuvar etkileri olan bir sitokindir ve AH patolojisinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır [11]. IL-1'in biyolojik etkileri, hücre yüzeyinde bulunan iki farklı reseptör aracılığıyla gerçekleşir: İnterlökin-1 Reseptör Tip 1 (IL1R1) ve İnterlökin-1 Reseptör Tip 2 (IL1R2) [12]. IL1R1, IL-1'in sinyal iletimini sağlayan temel reseptörken, IL1R2 çoğunlukla bir "tuzağa" (decoy) reseptör gibi davranarak IL-1'i bağlar ve sinyal iletimini inhibe eder [13]. Bu nedenle, IL1R1 ve IL1R2 arasındaki dengenin, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, IL1R1 ve IL1R2 genlerindeki polimorfizmlerin, IL-1 seviyelerini ve dolayısıyla inflamatuvar yanıtı etkileyebileceğini göstermiştir [14][15]. Bu polimorfizmlerin, AH riskini ve hastalığın klinik seyrini modüle edebileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır [16]. Ancak, farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur, bu da genetik polimorfizmlerin hastalık üzerindeki etkisinin popülasyona özgü olabileceğini düşündürmektedir [17][18][19].

Türk popülasyonunda AH prevalansı giderek artmaktadır ve yaşlanan nüfusla birlikte bu durumun daha da belirginleşmesi beklenmektedir [20]. Ancak, Türk toplumunda AH ile ilişkili genetik faktörler, özellikle inflamatuvar yolakta yer alan genlerdeki polimorfizmler hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [21][22]. Bu nedenle, Türk popülasyonunda IL1R1 ve IL1R2 genlerindeki polimorfizmlerin dağılımının ve bu polimorfizmlerin AH riski ile olan ilişkisinin araştırılması, hastalığın genetik temelini anlamak ve risk altındaki bireyleri belirlemek açısından büyük önem

taşımaktadır. Bu çalışma, Türk Alzheimer hastalarında IL1R1 ve IL1R2 genlerindeki belirli polimorfizmlerin sıklığını belirlemeyi ve bu polimorfizmlerin AH gelişimi ve klinik özellikleri ile olan olası ilişkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Elde edilecek bulgular, Türk popülasyonunda AH patogeneziye yönelik daha kapsamlı bir anlayış geliştirmeye ve gelecekteki tanı ve tedavi stratejilerine katkıda bulunmaya yardımcı olabilir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Çalışma Popülasyonu ve Katılımcılar

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi Genetik Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, 2023-2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nden elde edilen örnekler dahil edilmiştir.

İnterlökin-1 Reseptör Tip 1 (IL1R1) gen polimorfizmi analizi için Alzheimer hastalığı (AH) tanısı almış 93 birey ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 102 sağlıklı kontrol bireyi çalışmaya dahil edilmiştir.

İnterlökin-1 Reseptör Tip 2 (IL1R2) polimorfizmi analizi için AH tanısı almış 96 birey ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 103 sağlıklı kontrol bireyi çalışmaya dahil edilmiştir. AH tanısı, Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Hastalıklar ve İnme ve İnme ve İlişkili Bozukluklar Birliği ve Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Birliği (NINCDS-ADRDA) kriterlerine göre uzman hekimler tarafından konulmuştur. Kontrol grubu, herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmayan ve demans belirtisi göstermeyen bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun B.100216 sayılı kararı ile etik onay almış olup gönüllülere gönüllü olur/ onam formu imzalatılmıştır.

2.2. DNA İzolasyonu

Katılımcılardan alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu, ZEESAN LAB AD 824 kiti kullanılarak üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir.

2.3. DNA saflık ve konsantrasyon ölçümü

İzole edilen DNA örneklerinin saflık ve konsantrasyonları, Nanodrop spektrofotometre ND-1000 Spectrometer makinesinin ND-1000 V3.3,0 kullanılarak 260/280 nm ve 260/230 nm absorbans oranları ölçülerek belirlenmiştir. Saflık oranı 1.8-2.0 aralığında olan DNA örnekleri genotip analizleri için kullanılmıştır.

2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

IL1R1 geni rs2234650 ve IL1R2 geni rs4141134 polimorfizmleri saptamak amacıyla polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılmıştır. PCR reaksiyonları için kullanılan primer dizileri şöyledir:

- IL1R1 Polimorfizmi için forward primer: 5'-TTG GAG GAT GGC CCA TGA AGA CC-3'
- IL1R1 Polimorfizmi için reverse primer: 5'-CTG TTA CGC GCC CGG ATG AAA AA-3'
- IL1R2 Polimorfizmi için Forward Primer: 5'-CCA TGC CAT CTG CTC TTG GCC AT-3'
- IL1R2 Polimorfizmi için Reverse Primer: 5'-GAC CAG ACT TTG GAA AGG CCT CC-3'

PCR reaksiyon karışımı toplam 20 µl olacak şekilde master mix 2x prime TAQ DNA polimeraz 10 µl, forward primer 1 µl, reverse primer 1 µl, distile su (dH₂O) 6 µl ve DNA 2 µl kullanılarak hazırlanmıştır. PCR amplifikasyonu, Bio-rad T100 Thermal Cycler cihazında aşağıdaki koşullarda gerçekleştirilmiştir:

- Başlangıç denatürasyonu: 95°C 3 dakika

- 34 döngü:
- Denatürasyon: 95°C 50 saniye
- Bağlanma: 56°C 50 saniye
- Uzatma: 72°C'de 1 dakika
- Son uzatma: 72°C'de 5 dakika
- Bekleme: 12° C ∞

2.5. Agaroz Jel Elektroforezi

PCR ürünlerinin doğru boyutta olup olmadığı, %2 agaroz jelde 120 V'ta 30 dakika süreyle elektroforez uygulanarak görselleştirilmiştir. Jel, DNA Loading dye ile boyanmış ve UV ışığı altında görüntülenmiştir.

2.6. Restriksiyon Enzimiyle Kesim

PCR ürünleri, ilgili polimorfizme özgü restriksiyon enzimi ile kesilmiştir.

• Pst1 Restriksiyon Enzimi: 5' CTGCA[^]G 3' ve 3'[^]GACGTC 5' bölgesini kesmektedir. Kesim reaksiyonu, 15 µl olacak şekilde 9,5 µl PCR ürünü, 4,5 µl Pst1 enzim ve 1,5 µl Buffer içeren bir karışımda 37 °C'de 16 saat süreyle inkübe edilmiştir.

• Msp1 Restriksiyon Enzimi: 5' C[^]CGG 3' ve 3'[^]GGC[^]C 5' bölgesini kesmektedir. Kesim reaksiyonu, 15 µl olacak şekilde 12,5 µl PCR ürünü, 1 µl Msp1 enzim ve 1,5 µl Buffer içeren bir karışımda 37 °C'de 16 saat süreyle inkübe edilmiştir.

2.7. Agaroz Jel Elektroforezi (Kesim Sonrası)

Restriksiyon enzimi ile kesilmiş PCR ürünleri, oluşan farklı alel boyutlarını belirlemek için %2 agaroz jelde 120 V'ta 45 dakika süreyle elektroforez uygulanarak ayrılmıştır. Jel, DNA Loading dye ile boyanmış ve UV ışığı altında görüntülenerek genotipler belirlenmiştir.

2.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi MINITAB programının 16.1 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Hasta ve kontrol grupları Binary regression analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Her bir polimorfizm için alel ve genotip frekansları belirlenmiş ve Hardy-Weinberg dengesi ile test edilmiştir.

Hastalık riski ile genotipler arasındaki ilişki, lojistik regresyon analizi kullanılarak ODDS oranları (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplanarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p <0,05 kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Bu çalışmada, IL1R1 genindeki rs2234650 C/T ve IL1R2 genindeki rs4141134 G/T polimorfizmlerinin Alzheimer hastalığı (AD) ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya rs2234650 polimorfizmi için 93 Alzheimer hastalığına sahip birey ve 102 sağlıklı birey kontrol grubu olmak üzere toplam 195 denek, rs4141134 polimorfizmi için ise 93 Alzheimer hastası ve 101 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 194 gönüllü dahil edilmiştir. Gönüllülerde yaş, cinsiyet ve hastalığın şiddeti gibi demografik faktörler dikkate alınmamıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının kan örneklerinden sırasıyla DNA izolasyonu, Nanodrop ile DNA'nın safılık ve konsantrasyonunun ölçümü, PCR, restriksiyon enzimi ile kesim ve RFLP ile genotipleme yapılmıştır. PCR ile çoğaltılmış gen bölgeleri ve restriksiyon enzimi ile kesilerek ; kesim sonuçları agaroz jel elektroforezi ile görüntülenmiştir.

Bu çalışma kapsamında, deneylerin yorumlanabilmesi amacıyla istatistiksel analizler; MINITAB 16.1 programında "binary regression" analizi ile yapılmış olup yapılan istatistiksel analizler sonucunda

elde edilen değerler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. IL1R1 geni rs2234650 ve IL1R2 geni rs4141134 polimorfizm taraması sonucu genotip ve alel dağılımları (rs2234650 polimorfizmi için: CC: wild type, TT: homozigot mutant, CT: heterozigot. rs4141134 polimorfizmi için: TT: wild type, GG: homozigot mutant, GT: heterozigot).

AD			KONTROL			P DEĞERİ	ODDS RATIO
IL1R1 rs2234650	N=93	%	N=102	%			
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	
IL1R2 rs4141134	N=93	%	N=101	%	P DEĞERİ	ODDS RATIO	
GENOTİP							
GG	19	20,4	23	22,3	0,746	0,89	
GT	48	51,6	42	42,7	0,213	1,43	
TT	26	27,9	36	34,9	0,292	0,72	
ALEL							
G	86	46,2	90	43,6	0,294	1,38	
T	100	53,7	116	56,3	0,746	1,12	

IL1R1 rs2234650 Polimorfizmi Genotip ve Alel Dağılımları:

Alzheimer grubunda rs2234650 polimorfizmi genotip dağılımı; 31 (%33,3) bireyde CC, 51 (%54,8) bireyde CT ve 11 (%11,8) bireyde TT genotipi şeklindedir. Kontrol grubunda ise sırasıyla 43 (%42,2) birey CC, 45 (%44,1) birey CT ve 14 (%13,7) birey TT genotipine sahiptir. (Tablo 1).

Alel frekansları incelendiğinde Alzheimer grubunda C aleli 113 (%60,7), T aleli ise 73 (%39,2) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda C aleli 131 (%64,2), T aleli ise 73 (%35,7) oranındadır. Alel frekans değerleri incelendiğinde; Alzheimer hasta grubunda C alel frekansı 0,607 ve T alel frekansı 0,392 olarak bulunmuştur. Sağlıklı gönüllü grubunda C alel frekansı 0,6421 ve T alel frekansı 0,3578 olarak bulunmuştur. (Tablo 2).

İstatistiksel analizlerde MINITAB 16.1 programı, binary regression analizi kullanılmış olup, genotip dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). CC genotipi için $p = 0,206$ (OR=0,69), CT genotipi için $p = 0,135$ (OR=1,54), TT genotipi için $p = 0,692$ (OR=0,84) değerleri hesaplanmıştır. Alel bazında ise C alelinin varlığı $p = 0,480$ (OR=1,16), T alelinin varlığı $p = 0,206$ (OR=1,46) ile ilişkilendirilmiştir.

Hardy-Weinberg dengesine uygunluk testi yapılmış ve Alzheimer grubunda $p = 0,15$, kontrol

grubunda ise $p=0,69$ bulunarak her iki grubun da genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg dengesi ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistik analizlerde rs2234650 varyantının hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda hem genotip hem de alel bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 2. IL1R1 geni rs2234650 ve IL1R2 geni rs4141134 polimorfizm taraması sonucu Alzheimer hastalarının ve kontrol grubu verilerine göre hesaplanan alel frekans değerleri

ALEL	HASTA ALEL FREKANSI	KONTROL ALEL FREKANSI
IL1R1 rs2234650		
C	0,607	0,642
T	0,392	0,357
IL1R2 rs4141134		
G	0,462	0,436
T	0,538	0,564

IL1R2 rs4141134 Polimorfizmi Genotip ve Alel Dağılımları:

Alzheimer hastalarında rs4141134 polimorfizmi genotip dağılımı; 19 (%20,4) birey GG, 48 (%51,6) birey GT ve 26 (%27,9) birey TT genotipine sahiptir. Kontrol grubunda ise 23 (%22,3) birey GG, 42 (%42,7) birey GT ve 36 (%34,9) birey TT genotipinde bulunmuştur (Tablo 1).

Alel frekansları Alzheimer grubunda G aleli 86 (%46,2), T aleli 100 (%53,7) iken, kontrol grubunda G aleli 90 (%43,6), T aleli 116 (%56,3) olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubunda G aleli sayısı 90 (%43,6), T aleli sayısı ise 116 (%56,3) oranındadır. Alel frekans değerleri incelendiğinde; Alzheimer hastalarında G alel frekansı 0,462 ve T alel frekansı 0,538 olarak bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerde ise G alel frekansı 0,436 ve T alel frekansı 0,564 olarak bulunmuştur (Tablo 2).

İstatistiksel değerlendirmede, GG ve GT genotiplerinin varlığı için p değerleri sırasıyla 0,746 ve 0,213, TT genotipi için ise 0,292 bulunmuştur. T alelinin homozigot veya heterozigot olarak taşınması durumunda $p=0,746$ ve $OR=1,12$ hesaplanmıştır. Bu değerler, istatistiksel anlamlılık göstermemektedir.

Hardy-Weinberg dengesine uygunluk testi sonucu, Alzheimer hastalarında $p=0,49$, kontrol grubunda $p=0,79$ bulunmuş, her iki grup da Hardy-Weinberg dengesi ile uyumlu kabul edilmiştir. Yapılan istatistik analizlerde rs4141134 polimorfizmi hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alel frekanslarının istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır.

4. Tartışma ve Sonuç

Alzheimer hastalığı (AH), beyin korteksi ve hipokampus gibi kritik bölgelerde amiloid plak birikimi, nörofibril yumakları ve ilerleyici nöron kaybı ile karakterize edilen kronik ve yıkıcı bir nörodejeneratif hastalıktır [23]. Bu patolojik süreçlere sıklıkla, hastalığın ilerleyişinde önemli rol oynadığı düşünülen kronik bir inflamatuvar yanıt eşlik eder [24]. Mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı, AH'nin beyin patolojisinin temel özelliklerinden biridir [24]. İnterlökin-1 (IL-1), bu inflamatuvar yanıtın merkezinde yer alan önemli bir proinflamatuvar sitokin grubudur. IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki ana formu bulunan IL-1, beyinde nöroinflamasyonu tetikleyerek sinaptik plastisiteyi etkileyebilir ve nörodejeneratif süreçleri başlatabilir [25]. Özellikle AH'de, mikroglia ve astrositlerin aşırı aktivasyonu artan IL-1 seviyeleriyle ilişkilendirilmiş ve bu durum amiloid beta (A β) ile tau proteinlerinin aşırı ekspresyonuna yol açarak nörotoksik etkilere katkıda bulunmuştur [26]. Bu inflamatuvar süreci düzenleyen temel moleküllerden ikisi, IL-1 Reseptör Tip I (IL1R1) ve IL-1 Reseptör Tip II (IL1R2)'dir. IL1R1, IL-1'in hedef hücrelere bağlanarak inflamatuvar yanıtı başlattığı birincil sinyalleşici reseptördür [27]. Buna karşılık, IL1R2, genellikle IL-1'in etkilerini baskılayan ve böylece aşırı inflamasyonu sınırlayan bir "tuzak" reseptör görevi görür [28]. Bu reseptör genlerindeki tek nükleotid polimorfizimleri (SNP'ler), bireylerin inflamatuvar yanıtlara farklı tepki vermesine neden olabilir ve dolayısıyla AH gibi

inflamasyonla ilişkili hastalıkların riskini veya seyrini etkileyebilir [29].

Çalışmamız kapsamında IL1R1 genine ait rs2234650 polimorfizmi özelinde gerçekleştirilen analizlerde, Alzheimer hastaları ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun genotip ve alel dağılımları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, Alzheimer hastası bireylerin yer aldığı örneklem grubunda CC genotipi 31 kişide (%33,3), CT genotipi 51 kişide (%54,83) ve TT genotipi 11 kişide (%11,8) gözlemlenmiştir. Bu grupta toplam C aleli sayısı 113 (%60,7) iken, T aleli sayısı 73 (%39,2) olarak hesaplanmıştır. Öte yandan, kontrol grubunda yer alan bireylerin 43'ü (%42,15) CC, 45'i (%44,11) CT ve 14'ü (%13,7) TT genotipine sahiptir. Kontrol grubundaki toplam C aleli sayısı 131 (%64,2), T aleli sayısı ise 73 (%35,7) olarak belirlenmiştir. Hem hasta hem de kontrol grupları arasında en sık rastlanan genotipin CT olduğu tespit edilmiştir.

Araştırmada belirlenen genotip dağılımlarına göre her iki gruptaki alel frekansları da hesaplanmıştır. Alzheimer grubunda C alelinin frekansı 0,6075, T alelinin frekansı ise 0,392 olarak bulunmuştur. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda ise C alel frekansı 0,6421, T alel frekansı ise 0,3578 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen verilere göre, IL1R1 geninin rs2234650 varyantında T alelinin homozigot (TT) veya heterozigot (CT) şekilde taşınması durumunda elde edilen p değeri 0,206 olarak bulunmuş, bu değer istatistiksel anlamlılık sınırı olan $p < 0,05$ 'in üzerinde olduğu için anlamlı kabul edilmemiştir. Ancak aynı varyanta ait odd ratio (OR) değeri 1,46 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, T alelinin taşınmasının (homozigot veya heterozigot durumda) Alzheimer hastalığına yakalanma riskinde artışa yol açabileceğini göstermektedir. İstatistiksel anlamlılık elde edilememiş olsa da özellikle T alelinin varlığının risk oranını artırması, IL1R1 genindeki C/T değişiminin Alzheimer hastalığı açısından potansiyel bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, çalışma grubundaki birey sayısının artırılmasıyla birlikte T alelinin hastalık riskine etkisi daha net bir şekilde ortaya konulabilir ve bu alelin hastalığa yakınlık üzerindeki etkisi daha güçlü biçimde değerlendirilebilir.

Daha önceki çalışmalarda, IL1R1 genine ait rs2234650 varyantı çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, Josiane Bazzo de Alencar ve ekibi (2020)[30] Brezilya'da erkeklerde periodontitis hastalığı ile ilişkili bulurken, Ning-Chia Chang ve ark. (2020)[31] Tayvan'da yaşa bağlı işitme bozukluğu (ARHI) ile bu varyant arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Mahmoudi ve ark. (2011)[32] İran'da ankilozan spondilit ile rs2234650 varyantı arasında bir ilişki olduğunu, özellikle C/C genotipinin hastalığa 2 kat daha fazla riskle ilişkili olduğunu raporlamıştır. Swati Ahir ve ark. (2013)[33] ile Swati Ahir-Bist ve ark. (2018)[34] Hindistan'da rs2234650 varyantının perinatal HIV bulaşmasında rol oynadığını, CC genotipinin koruyucu, CT genotipinin ise yakınlık sağladığını belirtmiştir. Abtahi ve ark. (2015)[35] ise sistemik sklerozda CTC haplotipinin koruyucu, CCC haplotipinin ise yakınlık sağladığını bulmuştur Chen-Yu Chien ve ark. (2021)[31] Tayvan'da ani sensörinöral işitme kaybında TT genotipinin risk genotipi olduğunu belirlemiştir. Bu çalışmalar, IL1R1 rs2234650 varyantının farklı popülasyonlarda ve farklı hastalıklarda çeşitli roller oynayabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda IL1R1 rs2234650 polimorfizmi ile AH arasındaki ilişkiye dair spesifik bulgular sunulmamış, ancak bu varyantın AH patofizyolojisindeki potansiyel rolünü daha detaylı incelemek için gelecek çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda IL1R2 genine ait rs4141134 polimorfizmi özelinde gerçekleştirilen analizlerle, Alzheimer hastalığı tanısı konmuş bireyler ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu arasında genotip ve alel dağılımları karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, Alzheimer hasta grubunda GG genotipi %20,4, GT genotipi %22,3 ve TT genotipi %27,9 oranında tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise söz konusu genotiplerin dağılımı sırasıyla %22,3 (GG), %42,7 (GT) ve %34,9 (TT) şeklindedir. Alel düzeyinde yapılan değerlendirmede, Alzheimer hastalarında G alelinin frekansı 0,462, T alelinin frekansı ise 0,538 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oranlar G aleli için 0,436, T aleli için 0,564 şeklinde belirlenmiştir. rs4141134 varyantında araştırılan T alelinin homozigot veya heterozigot formda bulunmasının p değeri 0,746, OR değeri ise 1,12 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, p değerinin 0,05'in üzerinde çıkması, IL1R2 geninin rs4141134 polimorfizmi ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, T alelinin taşınmasının odds ratio değerinde artışa neden olması, bu varyantın hastalık açısından potansiyel bir risk unsuru olabileceği görüşünü desteklemektedir. Bu bulgu, ileride daha

geniş kapsamlı ve daha büyük örneklem gruplarıyla gerçekleştirilecek çalışmalar için önemli bir ön bilgi teşkil etmektedir.

Çalışmamızda elde edilen veriler, Garlind ve arkadaşlarının (1999)[36] yaptığı çalışmada beyin omurilik sıvısında (BOS) artan sIL-1R tip II düzeylerinin olası bir telafi mekanizması olabileceği yönündeki hipotezleriyle benzer düşünceleri akla getirirse de, bu araştırmanın genetik polimorfizm düzeyinde yapılmış olması nedeniyle doğrudan bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Öte yandan, Chen ve arkadaşlarının (2020)[37] Çin Han popülasyonunda IL1R2 geninin rs34043159 varyantının Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğunu ortaya koydukları çalışmaları, IL1R2 geninin farklı varyantlarının ve farklı etnik gruplardaki etkilerinin Alzheimer hastalığı üzerindeki olası rolünü destekleyen literatür bulgularındandır.

IL1R2 genindeki polimorfizmlerin çeşitli hastalıklar üzerindeki etkileri diğer çalışmalarda da araştırılmıştır. Örneğin, Chen-Yu Chien ve ark. (2021)[31] rs2234650 varyantının ani sensörinöral işitme kaybı (SSNHL) riskini artırdığını bulurken, Langmia ve ekibi (2016)[38] rs2072476 polimorfizminin G alelinin erken doğum riskini azalttığını göstermiştir. Xie ve ark. (2017)[39] IgA nefropatisinde IL1R2 rs3218977 varyantının koruyucu bir rol oynayabileceğini, Ren ve ark. (2018)[40] ise rs4851527 varyantının tüberküloz riskini azalttığını belirtmiştir. Jin ve ark. (2019)[41] rs2072472 polimorfizminin yüksek irtifa akciğer ödemi (HAPE) riskini azalttığını, Xiong ve ark. (2019)[42] rs2072472 ve rs11674595'in tiroid kanseri yatkınlığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Niu ve ark. (2018)[43] rs719250 ve rs3218896 alellerinin serviks kanseri yatkınlığına yol açtığını, Lui ve ark. (2020)[44] ise rs11674595 ve rs2072472'nin özofagus kanseri riskini artırdığını bildirmiştir. Rong ve ark. (2021)[45] ise rs11674595, rs2072472 ve rs4851527 polimorfizmlerinin osteoporoz riski ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Son olarak, Liu ve ark. (2021)[46] rs2072472 SNP'sinin Romatoid Artrit (RA) için artmış bir risk faktörü olduğunu belirtirken, Fang ve ark. (2022)[47] rs34043159 varyantının Parkinson hastalığı ile anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Bu geniş yelpazedeki çalışmalar, IL1R2 genindeki polimorfizmlerin farklı popülasyonlarda ve farklı hastalık patolojilerinde çeşitli roller oynayabileceğini düşündürmektedir.

4.1 Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada, IL1R1 geninin rs2234650 ve IL1R2 geninin rs4141134 polimorfizmlerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi incelenmiştir. IL1R1 rs2234650 varyantı için yapılan analizlerde, T alelinin homozigot veya heterozigot olarak taşınmasının odds ratio değerinde artışa neden olduğu (OR: 1,46) gözlemlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). IL1R2 rs4141134 varyantında ise T alelinin taşınmasına ilişkin odds ratio (1,12), güven aralığı ve p değeri ($p=0,746$) birlikte değerlendirildiğinde, bu alelin taşınmasının Alzheimer hastalığı açısından anlamlı bir risk artışı oluşturduğu söylenemez. Sonuç olarak, her iki varyant için de elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, IL1R1 genindeki T alelinin potansiyel risk faktörü olabileceği, IL1R2 varyantı için ise böyle bir risk artışının desteklenemeyeceği kanaatine varılmıştır. Bulgular, daha büyük örneklemle yapılacak ileri düzey genetik araştırmalar için yol gösterici niteliktedir.



Hakem: Dış, Bağımsız.

Teşekkür:

Bu çalışmanın tasarlanması, yürütülmesi ve sonuçların yorumlanması süreçlerinde değerli görüş ve katkılarıyla yol gösteren Doç. Dr. M. Türker Duman'a içten teşekkür ederiz. Araştırmanın gerçekleştirilmesinde sağladıkları laboratuvar altyapısı ile maddi ve lojistik destek için Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne teşekkür ederiz.

Bu makale, "Alzheimer Hasta Modelinde IL1R1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması" ve "Türk popülasyonundaki Alzheimer hastalarında IL1R2 Gen Polimorfizmi Araştırılması" başlıklı iki yüksek lisans tezinden türetilmiştir. Bu tezlerden IL1R1 gen polimorfizmlerine yönelik çalışma, yazar Nida Buzacı'nın yüksek lisans eğitimi süresince TÜBİTAK BİDEB 2210-A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Burs

Programı tarafından desteklenmiştir. Sağlanan burs desteği için TÜBİTAK'a teşekkür ederiz. Bu yayında ifade edilen görüşler yazarlara aittir; TÜBİTAK'ın görüşlerini yansıtmamaktadır.

Beyanname:

1. Özgünlük Beyanı:

Bu çalışma özgündür.

2. Yazar Katkıları:

Fikir: NB,ZÇ,RÇ,HT; **Kavramsallaştırma:** NB,ZÇ,RÇ,HT; **Literatür Taraması:** NB,ZÇ,RÇ,HT; **Veri Toplama:** NB,ZÇ,RÇ,HT; **Veri İşleme:** NB,ZÇ,RÇ,HT; **Analiz:** NB,ZÇ,RÇ,HT; **Yazma – orijinal taslak:** NB,ZÇ,RÇ,HT; **Yazma – inceleme ve düzenleme:** NB,ZÇ,RÇ,HT.

3. Etik Kurul İzni:

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay No: B.100216). Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

4. Finansman/Destek:

Bu çalışma TÜBİTAK BİDEB 2210-A Ulusal Yüksek Lisans Burs Programı tarafından kısmen desteklenmiştir.

5. Çıkar Çatışması:

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

6. Üretken Yapay Zeka Beyanı:

Çalışmanın hiçbir safhasında yapay zeka araçlarından faydalanılmamıştır.

7. Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları:



KAYNAKÇA

- Abtahi S, Farazmand A, Mahmoudi M, Ashraf-Ganjouei A, Javinani A, Nazari B, Kavosi H, Amirzargar AA, Jamshidi AR, Gharibdoost F. IL-1A rs1800587, IL-1B rs1143634 and IL-1R1 rs2234650 polymorphisms in Iranian patients with systemic sclerosis. Int J Immunogenet. 2015 Dec;42(6):423-7. doi: 10.1111/iji.12212. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416393.
- Ahir S, Chaudhari D, Chavan V, Samant-Mavani P, Nanavati R, Mehta P, Mania-Pramanik J. Polymorphisms in IL-1 gene cluster and its association with the risk of perinatal HIV transmission, in an Indian cohort. Immunol Lett. 2013 Jun;153(1-2):1-8. doi: 10.1016/j.imlet.2013.05.008. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23769826.
- Ahir-Bist S, Chavan V, Samant-Mavani P, Nanavati R, Mehta P, Mania-Pramanik J. Polymorphisms in TH1-TH2 cytokine and receptor genes associated with risk of vertical HIV transmission, in Mumbai, India. J Gene Med. 2018 Oct;20(10-11):e3047. doi: 10.1002/jgm.3047. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30109734.
- Alzheimer's Association. (2023). 2023 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia, 19(4), 1548-1695.
- Aytekin, H., & Bodur, Z. B. (2019). Genetik polimorfizm ve hastalıklar. Türk Biyokimya Dergisi, 44(1), 1-10.

- Chen K, Tang Y, Zhao X, Hou C, Li G, Zhang B. Association of IL1R2 rs34043159 with sporadic Alzheimer's disease in southern Han Chinese. *Eur J Neurol.* 2020;27(10):1844-1847. doi:10.1111/ene.14319.
- Chen, K., Tang, Y., Zhao, X., Hou, C., Li, G., & Zhang, B. (2020). Association of IL1R2 rs34043159 with sporadic Alzheimer's disease in southern Han Chinese. *European Journal of Neurology*, 27(10), 1844-1847.
- Chien CY, Tai SY, Li KH, Yang HL, Chan LP, Hsi E, Wang LF, Ho KY, Chang NC. 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. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Dec 5;50(1):69. doi: 10.1186/s40463-021-00550-w. PMID: 34865658; PMCID: PMC8647377.
- Colotta, F., Re, F., Muzio, M., Bertini, R., Polentarutti, N., Sironi, M., & Mantovani, A. (1993). Interleukin 1 type II receptor: a decoy target for IL 1 that is regulated by IL 1. *Science*, 261(5127), 1322-1324.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.
- de Alencar JB, Zacarias JMV, Tsuneto PY, Souza VH, Silva COE, Visentainer JEL, Sell AM. Influence of inflammasome NLRP3, and IL1B and IL2 gene polymorphisms in periodontitis susceptibility. *PLoS One.* 2020 Jan 24;15(1):e0227905. doi: 10.1371/journal.pone.0227905. PMID: 31978095; PMCID: PMC6980600.
- Demirci, F. Y., Nazlican, E., Irkeç, C., Beyazyıldız, E., Genc, S., & Genc, K. (2010). Association of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with Alzheimer's disease in a Turkish population. *Neuroscience Letters*, 471(3), 145-149
- Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-508.
- Dong X, Zhang L, Meng Q, Gao Q. Association Between Interleukin-1A, Interleukin-1B, and Bridging integrator 1 Polymorphisms and Alzheimer's Disease: a standard and Cumulative Meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2017 Jan;54(1):736-747. doi: 10.1007/s12035-015-9683-3. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26768592.
- Elmas, B., Yılmaz, S., & Demir, E. (2021). Genetik polimorfizmlerin farmakogenetik ve farmakodinamik etkileri. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 12(2), 101-107.
- Fang, H. S., Wang, C. C., Chao, C. Y., Fan, W. L., Su, S. C., & Wu, Y. R. (2022). Association of ITPKB, IL1R2 and COQ7 with Parkinson's Disease in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, 121(3), 679-686.
- Fitzgerald, L., & Iqbal, K. (2020). Neuroinflammation and the role of interleukin-1 in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, 178, 101-121.
- Garlind, A., Brauner, A., Höjeberg, B., Basun, H., & Schultzberg, M. (1999). Soluble interleukin-1 receptor type II levels are elevated in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease patients. *Brain Research*, 826(1), 112-116.
- Griffin, W. S., Stanley, L. C., Ling, C., White, L., MacLeod, V., Perrot, L. J., Mufson, E. J., & French, C. T. (1989). Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(19), 7611-7615.
- Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Latz, E., Meller, J., Muramatsu, M., Wilcock, D. M., & Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405.

- Heneka, M. T., Golenbock, D. T., Latz, E., Morgan, D., & Brown, G. C. (2015). Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature Immunology*, 16(3), 229-236.
- Hu, X., Tan, M. S., Yu, J. T., & Tan, L. (2016). Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and Alzheimer's disease risk: a meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 37, 220.e1-220.e7.
- Hua Y, Zhao H, Kong Y, Lu X. Meta-analysis of the association between the interleukin-1A -889C/T polymorphism and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2012;90(9):1681-1692. doi:10.1002/jnr.23062
- Jin, T., Zhu, L., Bai, M., He, X., Wang, L., Yuan, D., Wei, J., & Li, B. (2019). Association between the IL1R2 rs2072472 polymorphism and high-altitude pulmonary edema risk. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(3), e542.
- Kwon, H. S., & Koh, S. H. (2020). Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, 9(1), 4
- Lambert, J. C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., Jun, G., DeStefano, A. L., Bis, R. E., Beecham, G. W., Grenier-Boley, L., Russo, G., Thornton-Wells, T. A., Xu, W., Alzheimer's Disease Genetic Consortium, Genetic and Environmental Risk in Alzheimer's Disease, European Alzheimer's Disease Initiative, Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium, & Alzheimer's Disease Genetics Consortium. (2013). Meta-analysis of genetic association studies identifies novel loci associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 45(12), 1452-1458.
- Langmia, I. M., Apalasy, Y. D., Omar, S. Z., & Mohamed, Z. (2016). Interleukin 1 receptor type 2 gene polymorphism is associated with reduced risk of preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(20), 3347-3350.
- Liu J, Yang Y, Li H, Liu Y, Sun Y, Wu J, Xiong Z, Jin T. IL1R2 Polymorphisms are Associated with Increased Risk of Esophageal Cancer. *Curr Mol Med*. 2020;20(5):379-387. doi: 10.2174/1566524019666191025091204. PMID: 31744444.
- Liu X, Peng L, Li D, He C, Xing S, Wang Y, He Y. The Impacts of IL1R1 and IL1R2 Genetic Variants on Rheumatoid Arthritis Risk in the Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Int J Gen Med*. 2021 May 28;14:2147-2159. doi: 10.2147/IJGM.S291395. PMID: 34093035; PMCID: PMC8169084.
- Luís, J. P., Simões, C. J., & Brito, R. 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.
- Mahmoudi M, Amirzargar AA, Jamshidi AR, Farhadi E, Noori S, Avraee M, Nazari B, Nicknam MH. Association of IL1R polymorphism with HLA-B27 positive in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Eur Cytokine Netw*. 2011 Dec;22(4):175-80. doi: 10.1684/ecn.2011.0293. PMID: 22285486.
- McAlpine, F. E., & Tanzi, R. E. (2018). The genetics of Alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(1), a024130.
- Meraz-Ríos, M. A., Toral-Rios, D., Franco-Bocanegra, D., Villeda-Hernández, J., & Campos-Peña, V. (2013). Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7, 59.
- Nikolic, I., Stankovic, A., Stefanova, E., Vojinovic, S., Rakicevic, L., Parlic, V., Apostolski, S., & Pavlovic, S. (2012). Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in Serbian patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 312(1-2), 132-135.

- Niu, F., Wang, T., Li, J., Yan, M., Li, D., Li, B., & Jin, T. (2019). The impact of genetic variants in IL1R2 on cervical cancer risk among Uygur females from China: A case-control study. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(1), e00516.
- Öztürk, Z., Saka, E., Erdal, M. E., Kocamaz, H., & Mıdık, S. (2015). Investigation of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta gene polymorphisms in Turkish Alzheimer's disease patients. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(3), 553-558.
- Peters, V. A., Joesting, J. J., & Freund, G. G. (2013). IL-1 receptor 2 (IL-1R2) and its role in immune regulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 32, 1-8.
- Rainero I, Bo M, Ferrero M, Valfrè W, Vaula G, Pinessi L. Association between the interleukin-1 α gene and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2004;25(10):1293-1298. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.011
- Ren, G., Dong, Q., Huyan, B., Jin, P., & Chen, M. (2018). IL1R1 and IL1R2 polymorphisms were associated with tuberculosis risk: A pilot study. *The Journal of Gene Medicine*, 20(10-11), e3057.
- Rong K, Liang Z, Xiang W, Wang Z, Wen F, Lu L. IL1R2 polymorphisms and their interaction are associated with osteoporosis susceptibility in the Chinese Han population. *Int J Immunogenet*. 2021 Dec;48(6):510-525. doi: 10.1111/iji.12547. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34664761.
- Sims, J. E., March, C. J., Curtis, B. M., Cosman, D., Widmer, M. B., Nerup, J., Dower, S. K. (1988). cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily. *Science*, 241(4865), 585-589.
- Tanrıverdi, D., Serdar, M. A., & Yılmaz, Z. (2022). Alzheimer hastalığında güncel genetik çalışmalar. *Türk Nöroloji Dergisi*, 28(Ek Sayı 1), S1-S10.
- Türkiye Alzheimer Derneği. (2023). Alzheimer Hastalığı Türkiye Raporu 2023. İstanbul.
- World Health Organization. (2024). Dementia. Retrieved May 1, 2025, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Xie, M., Zhang, D., Zhang, Y., Yang, X., Su, Y., Wang, Y., Wu, X., Wei, J. (2017). Association of genetic polymorphisms in IL-1R1 and IL-1R2 genes with IgA nephropathy in the Han Chinese population. *Oncotarget*, 8(31), 50673.
- Xiong, Z., Sun, Y., Wu, J., Niu, F., Jin, T., & Li, B. (2019). Genetic polymorphisms in IL1R1 and IL1R2 are associated with susceptibility to thyroid cancer in the Chinese Han population. *The Journal of Gene Medicine*, 21(6), e3093.
- Yang, S. H. (2019). Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in Alzheimer disease. *International Neurology Journal*, 23(Suppl 2), S54.

