

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALOPESİ AREATA'LI (AA) HASTALARDA SERUM
YKL-40 VE TGF- β_1 DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

BAYRAM AYDIN
1138203103

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. Dr. AHMET GÜREL

**Bu tez Namık Kemal Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonu (NKUBAP)
tarafından NKUBAP.00.20.YL.14.0 2 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No:201-15

2015-TEKİRDAĞ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasındaki rehberlik, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanımız ve danışman hocam Prof. Dr.Ahmet GÜREL'e; yardımlarından dolayı Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Feti TÜLÜBAŞ'a, Doç. Dr. Savaş GÜZEL'e, Doç. Dr. Murat AYDIN'a; hasta toplamamdaki katkılarından dolayı Dermatoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin YANIK'a;

Namık Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı'ndaki, yardımlarımı esirgemeyen Arş. Gör. Ahsen YILMAZ' ve çalışmaya katılan tüm kişilere;

Ve hayatım boyunca bana her konuda maddi ve manevi destek olan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

BAYRAM AYDIN

Bu çalışma Namık Kemal Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (NKUBAP.00.20.YL.14.0 2).

ÖZET

AYDIN B. Alopecia Areatalı Hastalarda serum YKL 40 ve TGF- β 1 Düzeyinin Değerlendirilmesi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2015. Alopesi areata (AA) saç follüküllerini, bazen de tırnakları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezinde sitokin aracılıklı immunitenin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu çalışma Alopesi Areatalı hastaların serum YKL 40 ve TGF- β 1 düzeylerini değerlendirmek amacı ile planlandı. AA tanısı almış 40 hasta ve sağlıklı gönüllü 40 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden alınan periferik kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinde ELISA yöntemi ile YKL 40 ve TGF- β 1 düzeyi çalışıldı. Hasta grubu serum TGF- β 1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilirken, YKL-40 düzeyi yüksek saptandı. Cinsiyetler arası karşılaştırmada hasta grubu kadın ve erkek cinsiyetlerde TGF- β 1 düzeyi sağlıklı kontrol grubu cinsiyetlerine göre anlamlı derecede düşük saptandı. Serum YKL-40 düzeyi ise erkek hastalarda erkek kontrol grubuna göre yüksek saptanırken, kadın grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. AA hasta serum örneklerinde YKL-40'ın sağlıklı bireylere göre yüksek saptanması hastalığın sitokin aracılı pataogenezinde YKL-40'ın önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Alopecia Areatata, YKL 40, TGF- β 1

Destekleyen kurumlar: Namık Kemal Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonu

ABSTRACT

Aydın, B. Evaluation of Serum Transforming Growth Factor Beta1 and YKL-40 levels in Alopecia Areata Patients, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry Postgraduate Thesis, Tekirdag, 2015. Alopecia Areata (AA) illness that affects the follicular of hair and sometime nails. It is accepted that immunity reasened sytokin plays a significant role in the etyopatogenesis. This study was planned in order to evaluate the serum YKL-40 and TGF- β 1 levels of Alopecia Areata patients. 40 patients who suffer from Alopecia Areata and 40 healthy volunteer people were implicated in the study. Periferik blood samples, taken from volunteers who assented to attending the study were separated to serums. At serum samples, YKL-40 and TGF- β 1 level was studied with the ELISA method. While TGF- β 1 level of patient group was determined markedly low in comparison with control group, YKL-40 level was determined high. In search of comparison among sexuality, patient women and men. TGF- β 1 level is lower than healthy women and men's control group. Patient men's serum YKL-40 level is higher than men's control group's YKL-40 level. But there is very little difference among the women group's YKL-40 level. As YKL-40 is determined high when compared with healthy people at AA patients serum examples, it is thought that YKL-40 is an important factor in illness's pathogenesis.

Key words: Alopecia Areata, YKL 40, TGF- β 1

Supporting institution: Namık Kemal University Scientific Research Projects
Commission

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Alopesi Areata	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Klinik Bulgular	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji ve patagonez	3
2.1.4.1 .Genetik Faktörler	3
2.1.4.2. Atopi	4
2.1.4.3. Otoimmünite	4
2.1.4.4. Hümorale İmmünite	4
2.1.4.5 .Hücresele immünite.	4
2.1.4.6. Emosyonel stres, travma, infeksiyon	5
2.1.4.7. Oksidatif Stres	5
2.2. YKL-40	7
2.2.1. Yapısı	7
2.2.2. Fonksiyonları ve Hastalıklarla İlişkisi	8
2.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF-β)	9
2.3.1. Yapısı	9
2.3.2. Reseptörleri ve Sinyal Yolu	10
2.3.3. Fonksiyonları	11
2.3.4. Hastalıklarla İlişkisi	11

3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Çalışma grupları	12
3.2. Biyokimyasal metodlar	13
3.2.1. Serum TGF- β 1 ölçümü	13
3.2.1.1. Testin Prensibi	13
3.2.1.2. Analizin yapılışı	13
3.2.2. Serum YKL-40 ölçümü	14
3.2.2.1. Testin Prensibi	14
3.2.2.2. Analizin yapılışı	14
3.3. Etik İzin	15
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	18
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	22
KAYNAKLAR	23

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Alopesi Areata
AT	Alopesi Totalis
AU	Alopesi Universalis
TGF- β ₁	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
YKL-40	Kitinaz 3 benzeri protein
HLA	Human Lökosit Antijen
GlcNAc	N-asetilglukozamin
CD3+	Total T lenfosit
CD4+	T hepler
IL	İnterlökin
IF- γ	İnterferon gama
TNF- α	Tümör nekrozis faktör alfa
cAMP	Siklik adenzin mono fosfat
CHI3L1	Kitinaz üç benzeri protein bir
FAK	Fokal adezyon kinaz ve
MAPK	Mitojen aktie eden protein kinaz
kDa	Kilodalton
μ L	Mikrolitre
nM	Nanometre
ng	Nanogram
mL	Mililitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. AA lezyonu ve nonpigmente saçlar	2
Şekil 2.2. Alopecia areatada infiltrasyon. Hematoksilen-eozin boyama	6
Şekil 2.3. N-asetilglukozamin (GlcNAc) oligomer bağlı insan KL40'ın yapısı.	7
Şekil 2.4. TGF- β 1'in kristolografik yapısı	9
Şekil 2.5. TGF- β sinyal yolu	10
Şekil 3.1. TGF- β 1'inn standart konsantrasyon grafiği	14
Şekil 3.2. TGF- β 1'inn standart konsantrasyon grafiği	15

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımı	18
Tablo 4.2. Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının serumTGF- β 1 ve YKL-40 düzeyleri.	18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata (AA) saç folliküllerini, bazen de tırnakları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Olsen ve diğ. 2003). Saçlı deri veya vücudun herhangi bir yerindeki kılların, keskin sınırlı, oval veya yuvarlak görünümlü dökülmesiyle karakterizedir.

AA normal popülasyonda %0,1-0,2 oranında gözlenmektedir (Safavi ve diğ. 1992). AA'ya herhangi bir yaşta yakalanma olasılığı ise %1,5 ile %2 arasındadır (Villasante Fricke ve Miteva 2015). AA ırk, cins, saç rengi ve yaş ayırımı yapmadan herkeste görülebilir (Finner ve diğ. 2011). AA edinsel hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, konjenital AA'lı olgularda bildirilmiştir (Lenane ve diğ. 2005).

Hastalığın etyopatogenezi ilk tanımlandığı yüzyıldan beri sürekli bir değişim geçirmiştir. Yetimhanelerde ve okullarda epidemilerin görüldüğü yıllarda paraziter veya enfeksiyöz etkenler sorumlu tutulmuştur (Bowen ve diğ. 1899, Davis ve diğ. 1914). 1970'li yıllarda etyolojide viral etkenlerin rol aldığı ileri sürülmüş fakat ilerleyen süreçte herhangi bir viral etkenle ilişki gösterilememiştir (Stankler ve diğ. 1979, Tosti ve diğ. 1996). Günümüzde etyopatogenez tam açıklanamamakla birlikte genetik faktörlerin, atopinin, otoimmünitenin, oksidatif stresin, enflamasyonun, enfeksiyonların ve emosyonel stresin rol oynadığı ileri sürülmektedir.

TGF- β 1 ekstrasellüler matriksin sentezinde ve düzenlenmesinde anahtar rol oynayan bir büyüme faktörüdür. (Schmierer ve Hill 2007). Hayvan çalışmaları ile TGF- β 1'in keratonosit proliferasyonunu ve apoptozu inhibe ederek saç follikül sikluslarının düzenlemesine katkı yapan önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. (Welker ve diğ. 1997, Foitzik ve diğ. 2000, Soma ve diğ. 2003).

YKL-40 aktive olmuş nötrofiller, makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri tarafından salınan glikoprotein yapıda, kitinaz aktivitesi olmayan, kristal yapısı bilinmesine rağmen biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir moleküldür. (Kastelijm ve diğ. 2013, Kornblit ve diğ. 2013). Son yıllarda özellikle eklem, kanser ve akciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde yararlı bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. (Turkyilmaz ve diğ. 2013, Väänänen ve diğ. 2014, Zhang ve diğ. 2014, Altintas ve diğ. 2015, Specjalski ve diğ. 2015, Johansen ve diğ. 2015).

Bu çalışma NKÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Dermatoloji Polikliniğinde AA tanısı alan hastaların serum TGF- β 1 ve YKL-40 düzeylerini değerlendirmek amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alopecia Areata

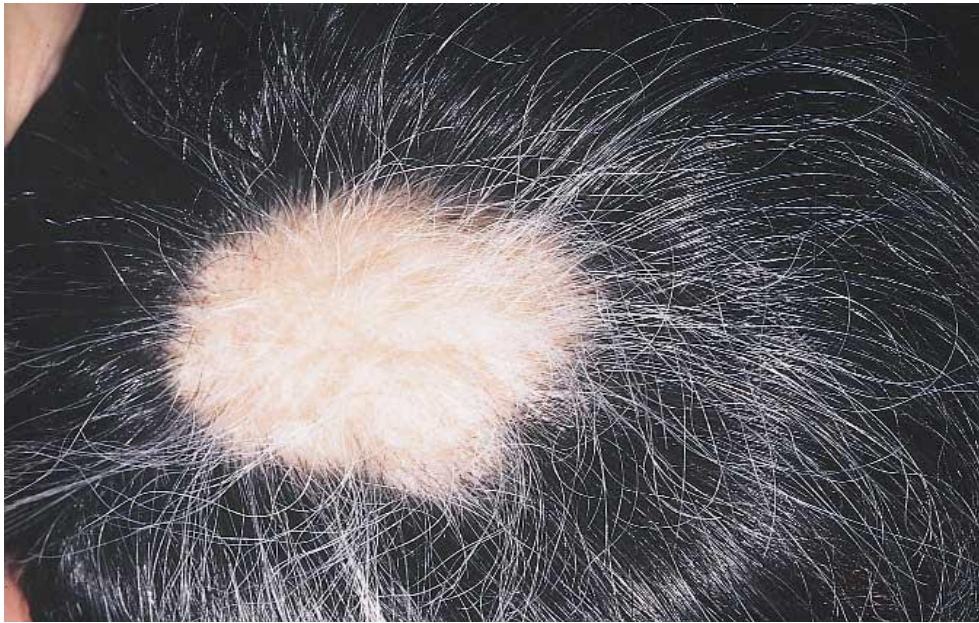
Alopesi areata (AA) saç folliküllerini, bazen de tırnakları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Olsen ve diğ. 2003). Saçlı deri veya vücudun herhangi bir yerindeki kılların, keskin sınırlı, oval veya yuvarlak görünümlü dökülmesiyle karakterizedir (Şekil 1). Tüm saçlı deri tutuluyorsa alopesi totalis (AT), tüm vücut tüyleri dökülüyorsa alopesi universalis (AU) olarak adlandırılmaktadır.

2.1.1. Tarihçe

AA'nın geçmişi milattan önce 2500 tarihine kadar gitmektedir. Milattan sonra 30'lu yıllarda Cornelius Celsus hastalığın morfolojik tanımlamasını yapmış ve "area celsi" adını vermiştir. AA ismi ise ilk kez 1708 yılında Sauvages tarafından kullanılmıştır. Hebra ve Kaposi ise 1874 yılında hastalığın klinik özelliklerini tanımlanmışlardır. (Sehgal ve diğ. 2002).

2.1.2. Klinik Bulgular:

AA'da keskin sınırlı yuvarlak veya oval yama şeklinde saç dökülmesi gözlenir (Şekil 1). Dökülme tek bir alanda olabileceği gibi birden fazla alanda da olabilir. En sık saçlı deride gözlenir. Saç dışında kaşlar, kirpikler, sakal, aksilla ve pubik bölgedeki kıllarda da dahil diğer tüm vücut kılları etkilenebilir (Tan ve diğ. 2002). AA'da %7-66 oranında tırnak tulumu gözlenmekte ve en sık pitting şeklinde deformite görülmektedir. (Gandhi ve diğ. 2003, Kasumagic-Halilovic ve Prohic 2009).



Şekil 2.1. AA lezyonu ve nonpigmente saçlar (Madani, 2000).

2.1.3. Epidemiyoloji

AA normal popülasyonda %0,1-0,2 oranında gözlenir.(Safavi ve diğ. 1992). Hastalığa herhangi bir yaşta yakalanma olasılığı yaklaşık %2'dir. (Savafi ve diğ. 1995, Villasante Fricke ve Miteva 2015). Dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %0,7 - %3,8'ini AA'lı hastalar oluşturmaktadır. (Tan ve diğ. 2002). AA ırk, cins, saç rengi ve yaş ayırımı yapmayan ve cinsiyetleri eşit oranda etkileyen bir hastalıktır. (Finner ve diğ. 2011).

2.1.4. Etyoloji ve Patogenez

Hastalığın etyolojisi ilk tanımlandığı 17. yüzyıldan beri sürekli bir değişim geçirmiştir. Özellikle çocukların birlikte yaşadığı yetimhanelerde ve okullarda epidemilerin görülmesi nedeniyle paraziter veya enfeksiyöz etkenler sorumlu tutulmuştur (Bowen ve diğ. 1899, Davis ve diğ. 1914). 1980'li yıllarda viral etkenler sorumlu tutulmuş fakat herhangi bir virus ile ilişki gösterilememiştir (Stankler ve diğ. 1979, Tosti ve diğ. 1996).

Günümüzde etyopatogenez net olarak tanımlanamamakla birlikte genetik faktörlerin, otoimmünitenin, atopinin, enfeksiyonların, oksidatif stresin ve emosyonel stresin etkili olduğu kabul edilmektedir.

2.1.4.1. Genetik faktörler: Kişinin genetiği AA gelişiminde rol oynayabilir. AA'lı monozigot ikizlerde saç kaybının tipi ve hastalığın başlama zamanının benzer olması, AAgeçiren kişilerin %4-28'inde aile fertlerinin diğer üyelerinde de AA gözlenmesi patogeneze genetiğin önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. (Stankler 1979, Alsaleh ve diğ. 1995, McDonagh ve Tazi-Ahnini 2002). AA'nın erken başladığı dönemlerdeki olgularda aile öyküsü insidansının daha yüksek olduğu gözlenmektedir. (Colombe ve diğ. 1995). Hastalığın ikizlerde aynı zamanda görülmesi kalıtsal geçişin otozomal dominant olduğunu düşündürmektedir. (Scerri ve diğ. 1992, Green ve diğ. 2000, McDonagh ve diğ. 2002). Özellikle 6. kromozomda human lökosit antijen (HLA) ile ilişkili bir yatkınlık bölgesi bulunmuş ve AA ile klas II antijenleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. (McDonagh ve diğ. 1994, Kalish ve diğ. 2001, Kalish ve diğ. 2003, Hordinsky ve diğ. 2004). 12 yaş altı çocuk grubunda da HLA-B21, B40 ve B12 ile ilişkili sonuçlar saptanmıştır. (Nanda ve diğ. 2002). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da AA ile HLA-A1, B62, DQ1 ve DQ3 arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. (Kavak ve diğ. 2000, Akar ve diğ. 2002, Aliagaoglu ve diğ. 2005).

2.1.4.2. Otoimmünite: Son yıllarda yapılan çalışmalar AA'nın otoimmün hastalıklara benzer inflamasyon odaklı bir hastalık olduğunu göstermektedir. (Paus ve diğ. 1993, Lu ve diğ. 2006). AA'nın vitiligo, troidit, romatoid artrit, tip 1 diyabet, skleroderma, pernisiyöz anemi, myastenia gravis ve skleroderma gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesi patogeneze

otoimmunitenin önemli faktör olduğunu düşündürmektedir (Shellow ve diğ. 1992, Sipetic ve diğ. 2002). Özellikle otoimmun troidit ve vitiligo ile AA arasında çok güçlü bir ilişki gözlenmektedir (Tan ve diğ. 2002, Muller ve diğ. 2005). AA'lı hastalarda kıl folliküllerine karşı otoantikörlerin saptanması otoimmün hipotezi desteklemektedir. (Kalish ve diğ.200, Tobin ve diğ. 1994). Ayrıca immunosupressif ilaçların ve immunoterapi ajanlarının tedavide etkili olması otoimmünite yaklaşımını desteklemektedir (Seetharam ve 2013).

2.1.4.3. Atopi: Epidemiyolojik çalışmalar AA ile astım, alerjik rinit, atopik dermatit gibi atopi temelli hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. (Barahmani ve diğ. 2009, Green ve diğ. 2000). Atopili kişilerde AA'nın daha şiddetli seyrettiği ve prognozun daha kötü olduğu gözlenmiştir.

2.1.4.4. Hümorale immünite: AA'lı hastaların saç follikülünün bazolateral membranlarında immunglobulin ve kompleman birikimlerinin gözlenmesi patogeneizde hümorale immunitenin etkili olduğunu düşündürmektedir (Bystryn ve diğ. 1979). AA'lı olgularda follikül antijenlerin humoral immunitenin için hedef yapıları olduğu gözlenmiş, follikül çevresindeki kapiller endoteline ve melanom antijenlerine karşı antikörler saptanmıştır. (Tobin ve diğ.1994, Tobin ve diğ 2003, Hordinsky ve diğ. 2004).

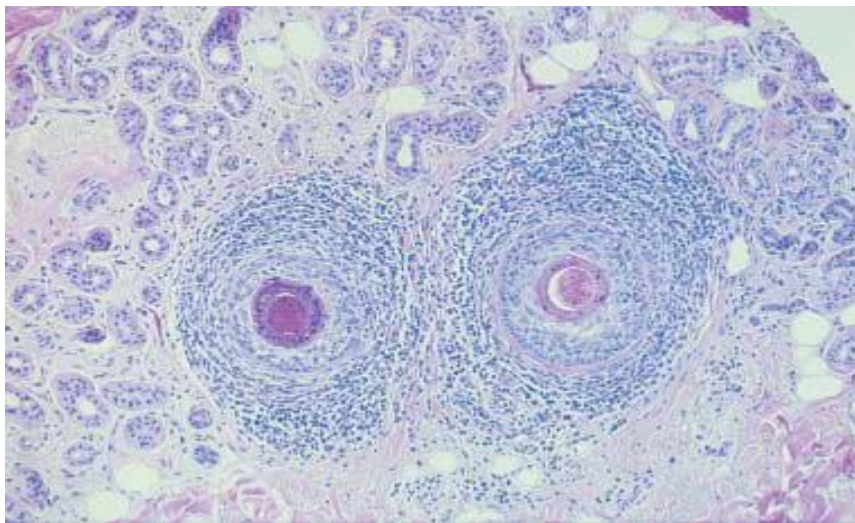
2.1.4.5. Hücresele immünite: AA, T hücre aracılı saç kaybı hastalığı olarak tanımlanmaktadır. AA'lı hasta numunelerinde; otoreaktif T hücrelerin varlığı saptanmış, T-supresör hücre sayısının azaldığı, total (CD3+) T lenfosit ile T helper (CD4+) hücre sayısının ise normal olduğu gözlenmiştir. T helper kaynaklı interlökinlerden (IL) IL-2, IL-13, IL-17A, interferon gama (IF- γ) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'nın serum seviyelerinde artış gözlenirken, TGF- β 1 düzeyinde ise azalma olduğu bildirilmiştir. (Tembhre ve diğ. 2013, Kasumagic-Halilovic ve diğ. 2010, Kasumagic-Halilovic ve diğ. 2011). IF- γ ve TNF- α 'nın keratinosit büyümesini inhibe ettiği gözlenmiştir. Artmış IL-1 ve IL-1 β ekspresyonunun saç büyümesini olumsuz etkilediği ve saç kaybını uyardığı, IL-1 reseptör antagonistlerinin ise hem IL-1 hemde IL-1 β 'nın olumsuz etkilerini önlediği bildirilmiştir. (Hoffmann ve diğ. 1996, Hoffmann ve diğ. 1997). Tembhre ve Sharma (2013) IL-2 ile döküntü sayıları arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

2.1.4.6. Emosyonel stres: AA'lı hastalarda psikiyatrik bozuklukların sağlıklı bireylere göre daha sık görülmesi sık gözlenmektedir (Madani, 2000). AA'lı çocuklarda anksiyete, depresyon, aleksitimi, uyuma güçlüğü, agresif davranış bozuklukları gibi psikiyatrik sorunlar tesbit edilmiştir. (Önder ve diğ. 2005). Akut duygusal stresin kortikotropin salgılatıcı hormon

üzerinden AA'yı başlatabileceği ileri sürülmüştür (Katsarou-Katsari 2001). Köse ve diğ. (2000) ise emosyonel stresin patogeneizde etkili olmadığını ileri sürmektedir.

2.1.4.7. Oksidatif Stres: AA'da kıl follikülü çevresinde gözlenen inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokin düzeyindeki artışlar hastalığın patogenezinde oksidatif stresin etili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda AA'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre oksidatif hasarın bir göstergesi olarak kullanılan ve lipit peroksidasyon ürünü olan malandialdehit düzeylerinin ve total oksidan durumun yüksek saptanması; oksidan enzimlerden ksantin oksidaz aktivitesinde artış gözlenmesi; antioksidan enzim aktivitelerinin ve vitamin düzeylerinin düşük saptanması oksidatif stresin etkili olduğunu düşündürmektedir. (Akar ve diğ. 2002, Koca ve diğ. 2005, Bilgili ve diğ. 2013, Abdel Fattah ve diğ. 2013, Ramadan ve diğ. 2013, Bakyr ve diğ. 2014, Yenin ve diğ. 2014).

2.1.5. Histopatoloji: AA'nın aktif döneminde saçlar hızlı bir biçimde büyüme evresi olan anagen evreden dinlenme fazı olan telogen evreye döner. Kıl follikülleri etrafında ve içinde T lenfositler, makrofajlar ve Langerhans hücre infiltrasyonu görülür (Şekil 2.2). (Nunzi ve diğ. 1980). Hastalığın erken dönemlerinde follikül sayısında artış, peribulbar bölgede lenfosit ve stellada da eozinofil infiltrasyonu, melanositlerde, keratonositlerde, Langerhans hücrelerinde ve dermal papillada dejenerasyon gözlenir (Loffreda ve diğ. 2005, Ghersetich ve diğ. 1996, Hull ve diğ. 1991). Lenfositik infiltrasyonu follikülün anagen faza geri dönmesine ve gelişmesini tamamlanmamış travmaya yatkın folliküllerin gelişmesine neden olur. (Restrepo ve diğ. 2005). İmmunfloresan incelemelerde saç follikülü bazal membranında C3, IgM ve IgG birikiminin olduğu gözlenmiştir (Igarashi, 1981).



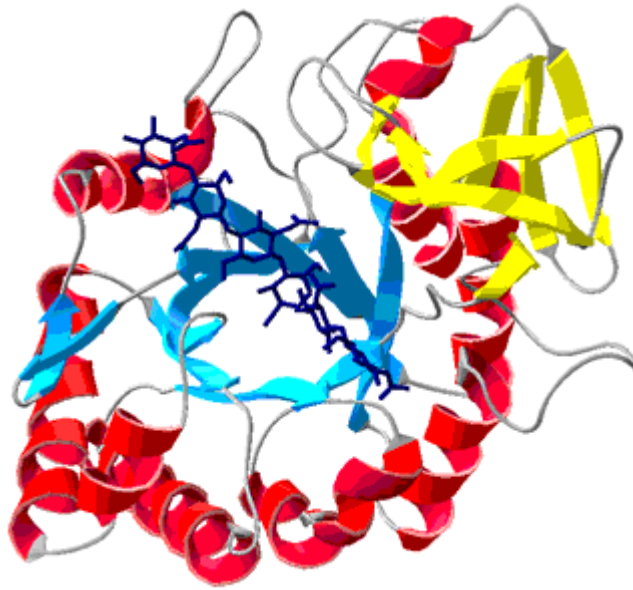
Şekil 2.2. Alopecia areatada infiltrasyon. Hematoksilen-eozin boyama (x200)
(Wasserman ve diğ. 2007)

2.2. YKL-40

CHI3L1, insan kıkırdak glikoprotein-39, kitinaz 3-benzeri protein 1 olarakta isimlendirilen YKL-40 yeni kemik proteini çalışmaları sırasında saptanmış kitinaz aktivitesinde sahip olmayan memeli kitinaz benzeri protein ailesinin bir üyesidir. Molekül ilk kez kültür ortamında insan osteoblastik hücreleri tarafından sekrete edilen proteinlerin araştırılması sırasında saptanmış ve protein kısmının amino terminalinde bulunan ilk üç aminoasitlerden tirozin (Y), lizin (K) ve lösin (L) ve 40 KDa molekül ağırlığından dolayı YKL-40 olarak adlandırılmıştır (Johansen ve diğ.1992)

2.2.1. Yapısı

YKL-40 yapısında 383 aminoasit bulunan tek bir polipeptit zincirinden oluşan, 7.6 izoelektrik noktaya sahip glikoprotein yapıda bir moleküldür (Şekil 2.3). (Hakala ve diğ. 1993, Renkema ve diğ. 1998). Amino asit yapısına göre glikohidrolaz 18 ailesine ait olduğu saptanmıştır. (Henrissat ve diğ. 1993).



Şekil 2.3. N-asetilglukozamin (GlcNAc) oligomer bağlı insan YKL40'ın yapısı. GlcNAc oligomeri koyu mavi olarak gösterilmiştir. (Protein Data Bank structure ID: 1HJW., <http://www.imperial.ac.uk/research/animallectins/ctld/classes/Chitin1.htm>)

İnsanda YKL-40 glikoproteini kodlayan gen 1997 yılında bulunmuştur. (Rehli et al., 1997). Bu gen 1q32.1 kromozomu üzerinde lokalizedir ve 7.948 kp büyüklüğe olup 10 ekzon bölgesi içerir. (Rehli ve diğ. 2003). YKL-40'ın kristallografik yapısı belirlenmesine karşın (Ringsholt ve diğ. 2007), biyolojik aktivitelerine aracılık eden spesifik hücre yüzeyi reseptörleri veya ligandı henüz tanımlanmamıştır (Catalan ve diğ. 2011)

2.2.2. Fonksiyonları ve Hastalıklarla İlişkisi

YKL-40 insanda nötrofiller, makrofajlar, düz kas hücreleri, kırık ve synoial hücreler gibi birçok hücre tarafından sentez ve sekrete edilir. YKL-40 aktif bölgedeki mutasyondan dolayı (korunmuş dizi: DXXDXDXE; YKL-40'da bulunan dizi: DGLDLAWL) kitinaz aktivitesi göstermez. (Hakala ve diğ. 1993). Bu nedenle fizyolojik rolü tam bilinmemektedir. Proteoglikanların yapısında bulunan heparan sülfat YKL-40 için hücre yüzey reseptörü fonksiyonu görür. Heparan sülfatla bağlanan YKL-40 hücre içinde özellikle endotel ve tümör hücrelerinde efektör fokal adezyon kinaz (FAK) ve mitojen aktie eden protein kinaz (MAPK) aracılığı ile hücre adezyonunu ve motilitesini düzenlemektedir. (Shao 2013). YKL-40 ekstrasellüler bağ dokusunun modülasyonunu düzenlemektedir.

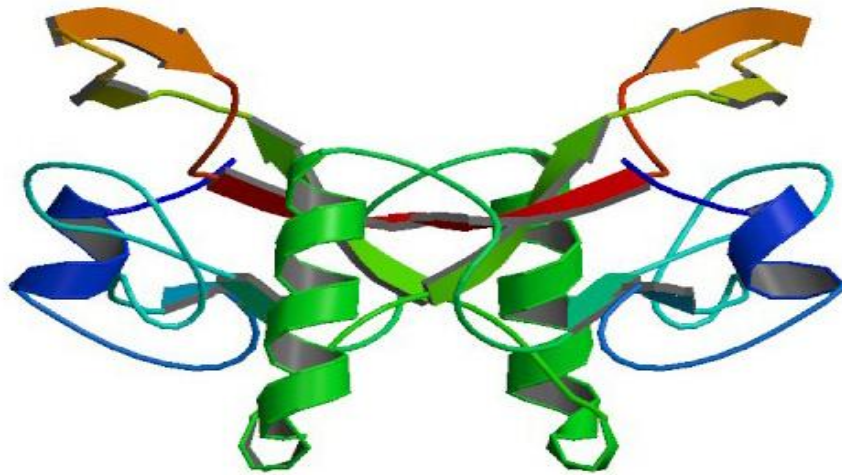
Proinflamatuvar sitokinlerin YKL-40 ifadesini altı kat ve sekresyonunu üç kat artırır. (Görgens ve diğ. 2014). IL-1, IL-6, IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ gibi bir çok sitokin ile YKL-40 arasında etkileşim olduğu saptanmıştır. (Bhardwaj ve diğ. 2015, Tran ve diğ. 2014, Görgens ve diğ. 2014, Bonneh-Barkay ve diğ. 2010). IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler kondrosit ve makrofajlarda YKL-40'ın ifadesini düzenlemektedir. YKL-40 kondrositlerin ve synoial hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder (De Ceuninck ve diğ. 2001, Recklies ve diğ. 2002). Endotel ve vasküler düz kas hücreleri için migrasyon ve adezyon faktörü (Malinda ve diğ. 1999, Nishikawa ve Millis 2003, Kawada ve diğ. 2008) gibi davranır. YKL-40 özellikle vasküler endotel büyüme faktörü ifadesi üzerinden endotel hücrelerinin migrasyonunda artışa neden olur. (Shao 2013). Fosfatidil inozitol 3 kinaz-AKT sinyal yolağı üzerinden apoptozu önleyici etki oluşturur. (Ling ve Recklies 2004, Junker ve diğ. 2005). Geç farklılaşma evresinde makrofajlar, karaciğer, synoial hücreler ve eklem kırık hücrelerinde ifade edilir. Romatoid artrit, osteoartrit, sarkoidoz, irritabl barsak hastalığı gibi inflamatuvar durumlarda ve göğüs, over, kolorektal ve akciğer kanserleri gibi solit tümörlerde, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve obesite gibi metabolik hastalıklarda (Persson ve diğ. 2012, González-Muniesa ve diğ. 2013, Kyrgios ve diğ. 2012) YKL-40 protein veya mRNA düzeylerinde artış olduğu saptanmış (Johansen 2006), bazı hastalıklarda aşırı ifadesinin kötü prognoz belirteci olarak kabul edilmiş (Tanwar ve diğ. 2002) ve serum YKL-40 düzeyinin diagnostik ve prognostik bir biyobelirteci olabileceği ileri sürülmüştür. (Canpolat ve diğ. 2015, Hamilton ve diğ. 2015, Shao 2013). Serum YKL-40 seviyelerindeki artışın inflamasyonun ve bazı hastalıkların habercisi olduğu kabul edilmektedir. (Bakırcı ve diğ. 2015, Kornblit ve diğ. 2013, Lee ve diğ. 2009)

2.3. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- β)

Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF- β) fibroblast gelişimi ve kollojen üretimini tetikleyen bir polipeptit olarak tanımlanmıştır.(Roberts ve Sporn 1986). TGF β 'nın ana kaynağı trombositler ve kemik olmasına rağmen endotelyal hücreler, T- hücreleri ve makrofajlar gibi birçok hücre ve doku tarafından sentezlenir. TGF- β proteinleri omurgalılar ile birlikte omurgasız canlı türlerinde de tespit edilmiştir. TGF- β hücre replikasyonu ve farklılaşmasının majör düzenleyici proteini olup, çift fonksiyonlu ve pleotropiktir. (Sporn ve diğ. 1986). TGF- β ailesi proteinleri büyüme, gelişme, doku homeostazi gibi farklı biyolojik süreçlerin ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynar. (Massague ve Patterson 2000). TGF- β ailesinin TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 olarak üç izoformu bulunur. Hepsi de aynı reseptör ve sinyal yoluyla etkisini gösterir. (Mittle ve diğ.1996). En çok ulaşılabilen form olan TGF- β 1 insan plesantasında mRNA'dan kopyalanmıştır. (Derynck ve diğ.1985).

2.3.1. Yapısı

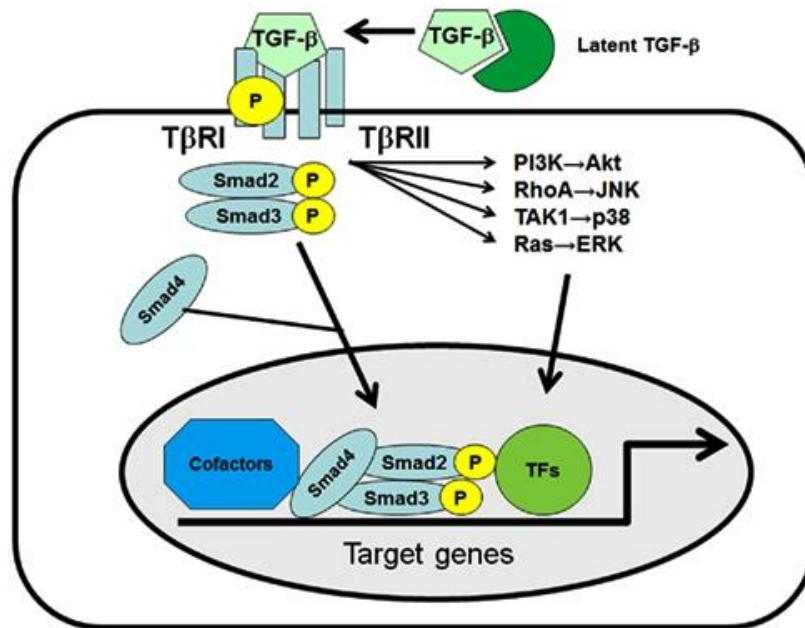
TGF- β 1, yapısında bir disülfid bağı bulunduran 25 kDa ağırlığında bir homodimerdir. (Şekil 2.4). Bu faktör hücrede inaktif propeptid şeklinde sentezlenir ve latent TGF- β -bağlayan proteinler (LTGF- β) ile kompleks oluşturularak latent (inaktif) TGF- β formunda salgılanır. Pro-peptidin N terminalinde latency associated protein (LAP) olarak adlandırılan bir dizi bulunur. Latent TGF- β 'nın yapısından LTBFP ve LAP proteinlerinin serin proteazlar aracılığı ile uzaklaştırılması sonucu aktif TGF- β oluşur. (Annes ve diğ.2003, Massague 1998). TGF- β 1 ve TGF- β 2'nin olgun formları karbon terminalinde 112 aminoasit içerip %71 benzerlik gösterirler. (Dijke ve diğ.1988).



Şekil 2.4. TGF- β 1'in kristolografik yapısı

2.3.2. Reseptörleri ve Sinyal Yolu

TGF- β sinyalizasyon yolunun aktivasyonu bir kaskad şeklinde ilerler ve ligandın reseptörlerine bağlanmasıyla başlar. TGF- β 'nin hücre membranı üzerinde TGF- β reseptörü (TT β R) olarak isimlendirilen üç tip reseptörü (T β RI, T β RII ve T β RIII) bulunur. T β RI ve T β RII reseptörleri serin/treonin kinaz özelliği gösterirler. T β RIII TGF- β 'nin tip I ve tip II reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştırıcı etki sağlar. Öncelikle T β RII reseptörüne bağlanan TGF- β , bu reseptörün kinaz aktivitesinin ortaya çıkmasını ve T β RI reseptörünün yapısında taşıdığı GS (glisin, serin) bölgesinin fosforilasyonunu sağlamaktadır. Protein kinaz bölgesinin hemen önünde çok iyi korunmuş 30 amino grup asitlik bölge tip I reseptörü diğerlerinden ayırır. Sahip olduğu SSGSGS dizileri nedeni ile bu bölge GS bölgesi olarak adlandırılır. GS bölgesi, muhtemelen tip I reseptör kinazların katalitik aktivitelerini veya substratlarla etkileşimini kontrol eden önemli bir düzenleyici bölgedir. (Wrana ve diğ. 1994). Aktiflenmiş olan T β RI stoplazmada bulunan Smad proteinlerini fosforiller (Şekil 2.5). (Shi ve diğ. 2003)



Şekil 2.5. TGF- β sinyal yolu (Ozaki ve diğ. 2011)

Smad proteinlerinin 8 alt tipi bilinmekte olup bir kısmı fosforillemede bir kısmı da inhibisyonda görev yapar. Rsmad olarak bilinen Smad 2 ve 3 TGF- β sinyalizasyon yolunda görev almakta ve ligand/reseptör kompleksi tarafından aktiflenmektedir. Smad 4 ise Rsmad proteinlerinin etkisiyle fosforillenmektedir. Diğer iki tip Smad proteini (Smad 6 ve 7) Smad-

reseptör veya Smad-Smad etkileşimini inhibe edip TGF- β yolunun kontrolüne katılırlar. (Massague ve diğ. 2005).

2.3.3. Fonksiyonları

TGF- β 'nın antiproliferatif, proapoptik ve anti inflamatuvar olmak üzere üç önemli etkiye sahiptir. Normal hücrelerde TGF- β , proliferasyonu baskılayıcı ve farklılaşmayı hızlandırıcı etki gösterir. Epitelyal ve hematopoetik hücrelerde antiproliferatif etki gösterir ve hücre siklusunun G₁ fazında durmasını sağlar. (Siegel ve ark. 2003). Bazı hücrelerde TGF- β tam aydınlatılmamış bir mekanizma ile apoptozu indükler. TGF- β -Smad sinyal yolunun etkisi ile "TGF- β 'tarafından indüklenebilen erken gen-1" (TIEG-1) geni indüklenir. TIEG-1 proliferasyonu baskılayan ve apoptozu indükleyen bir transkripsiyon faktörüdür. (Tachibana ve diğ. 1997). TGF- β bilinen en güçlü immün supresif moleküllerdendir. İmmün sistemin sitostatik T ve efektör T hücrelerini baskılayarak, düzenleyici T-reg hücrelerini de aktifleyerek immün ve inflamatuvar cevabı baskılar. Genel olarak tüm hücre tiplerinin matriks sentezini artırır. Ayrıca TGF- β 1 matriks metalloproteinaz ve plazminojen aktivatörlerinin sentezini azaltarak bağdokusu matriksinin yıkımını yavaşlatır. (Javelaud ve Mauviel 2004).

2.3.4. Hastalıklarla İlişkisi

İnsanlarda görülen birçok hastalığın patogeneğinde TGF- β sinyal iletim yolundaki değişiklikler önemli rol oynamaktadır. Büyüme inhibitörü yanıtlarının TGF- β 'ya iletiminin eksikliği kanser hücrelerinde sıklıkla görülen bir durumdur ve TGF- β aktivitesinin artışı akciğer, böbrek, karaciğer ve diğer organlarda dokular arasındaki matriks materyalinin aşırı olarak artışı ile karakterize fibrotik hastalıklarda merkezi bir rol oynar. (Fynan ve Reiss 1993, Border ve diğ. 1992). Anormal TGF- β aktivitesinin iltihaplı hastalıklarda da rol aldığı bildirilmiştir. (Kulkarni ve diğ. 1993) TGF- β ailesi üyelerinin veya reseptörlerinin yoksun olduğu veya ekspresyonunun olmadığı fare fenotipindeki değişimlerin organizmanın gelişimi üzerinde veya birçok organın homeostazında çok büyük etkileri olduğu bildirilmiştir. (Massague ve diğ. 1998). TGF- β sinyal iletimi aksaklığının insan hastalıklarına yol açtığına direkt bulguların bulunmasının yanında, TGF- β ailesi üyelerini kodlayan genlerin, reseptörleri veya SMAD proteinleri mutasyona uğramış olabilir. (Massague ve diğ. 1998). Hücrenin G₁ evresinde durdurulması, terminal farklılaşmanın artışı veya hücre ölümü mekanizmalarının aktivasyonu gibi hücre proliferasyonunun negatif regülasyonun değişik formları TGF- β 'nın hedef hücreler üzerindeki etkileridir. (Massague ve diğ. 2004). İnsan tümöründen üretilmiş hücre hatlarında bu tip uyarılardaki eksiklik birçok çalışmada tanımlanmıştır. (Fynan ve Reiss. 1993)

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma grupları

Çalışmaya alınacak gönüllüler 2 gruba ayrıldı. Grup 1 (hasta grubu): Namık Üniversitesi Hastanesi Cildiye Polikliniğine gelen ve AA tanısı konmuş saçlı deri tutulumu olan yaşları 18-55 (ort:32,48 ± 9,33) arasında değişen 25 erkek (%57,1) ve 15 kadın (%42,9) toplam 40 AA'lı hasta alındı. Hastaların başka bir kronik hastalığı olmamasına dikkat edildi. Hastaların, yaşları, cinsiyetleri, şikayet süreleri not edildi. Hastalığın yaygınlığı, Olsen ve arkadaşlarının (2004) önerdiği tüm alopesik alanların saçlı deride kapladığı toplam alanın yüzdesinin belirlenmesi metoduna göre hesaplandı: S0: saç kaybı yok; S1: saç kaybı <%25; S2: saç kaybı %26-50; S3: saç kaybı %51-75; S4: saç kaybı %76-99; S5: saç kaybı %100. Hasta grubundaki bireylerin tamamı AA formundaydı. Grup 2 (kontrol grubu); herhangi bir dermatolojik, sistemik ve kronik rahatsızlığı olmayan, yaşları 18-58 (ort:32,11 ± 10,16) arasında değişen 26 erkek (%52,9) ve 14 kadın (%47,1) toplam 40 gönüllü bireyden oluşan grup kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalara/ve sağlıklı gönüllülere bilgilendirilmiş onam formu okutuldu ve çalışma hakkında bilgilendirilerek imzalı izinleri alındı. Grupları oluşturan bireylerin rutin tetkikleri için alınan kan örnekleri santrifüj edilerek ayrıldı. Daha sonra çalışılmak üzere -80 °C derin dondurucuya kaldırıldı.

3.2. Biyokimyasal metodlar:

Gönüllülerden alınan serum örneklerinden TGF-β1 ve YKL-40 ELISA kiti kullanılarak çalışıldı.

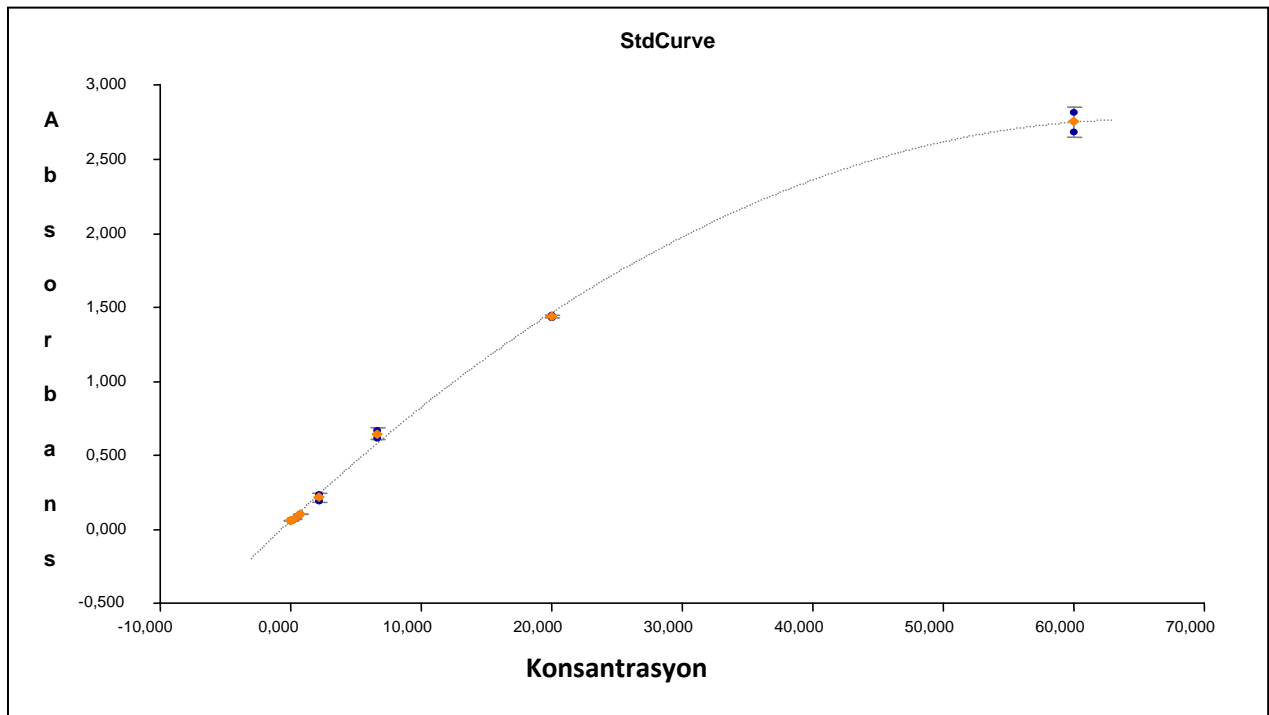
3.2.1. Serum TGF-β1 ölçümü:

Serum TGF-β1 düzeyi Sandwich Enzim İmmunoassay yöntemi ile çalışan ticari kit (SIGMA-ALDRICH, USA) kullanılarak yapıldı.

3.2.1.1.Testin Prensibi: Polistren ölçüm tüplerinin iç duvarına antijen için spesifik antikorlar fazla miktarda adsorbe edilmiştir (immobilize antikorlar). Ölçüm tüpüne örnek pipetlenir. İnkübasyon süresince örnekteki antijenler immobilize antikorlar tarafından bağlanır ve antikorantijen kompleksleri oluşur. Yıkama ile antikor-antijen kompleksleri dışındaki maddeler ortamdaki uzaklaştırılır. Ölçüm tüpüne reaktif pipetlenir. İkinci inkübasyon süresince primer antikor-antijen enzim işaretli antikor kompleksi oluşur. Yıkama ile primer antikor-antijen-enzim işaretli antikor kompleksi dışındaki maddeler ortamdaki uzaklaştırılır.

3.2.1.2. Analizin yapılışı:Numunelere dilüsyon işlemi yapmadan önce 100 mikrolitre (μL) numune için 100 μL 2,5 N asetik asit/10 M üre solüsyonu kullanılarak asidik yapıldı. Nötralizasyon işlemi için ise 100 μL 2,7 N NaOH/1 M HEPES kullanıldı. Karıştırılıp

dilüsyon işlemi yapıldı. Serum, standart numuneleri ve reaktifler hazırlandıktan sonra mikrotplate kuyucuklarından ilk onaltı tanesine 100 µL kör ve standartlar, sonraki kuyucuklara aynı miktarda sırası ile kontrol ve hasta serumları pipetlendi. Numunler oda ısısında 2,5 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklar aspire edildi ve her kuyucuk 300 µL yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. her kuyucuğa 100 µL biotinylated detection antibody eklendi. Plate oda ısısında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 4 kez yıkama işlemi yapıldı. Her kuyucuğa 100 µL HRP-Streptavidin eklendi. Plate oda ısısında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 4 kez yıkama işlemi yapıldı. Sonra 100 µL ELISA Colorimetric TMB Reagent eklendi ve 30 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonrası 50 µL stop solüsyonu eklendi ve 450 nm’de absorbansları okundu. Absorbans-standart grafiği (Şekil 3.1) çizilerek numunelerdeki miktarı TGF-β1 ng/mL cinsinden hesaplandı.



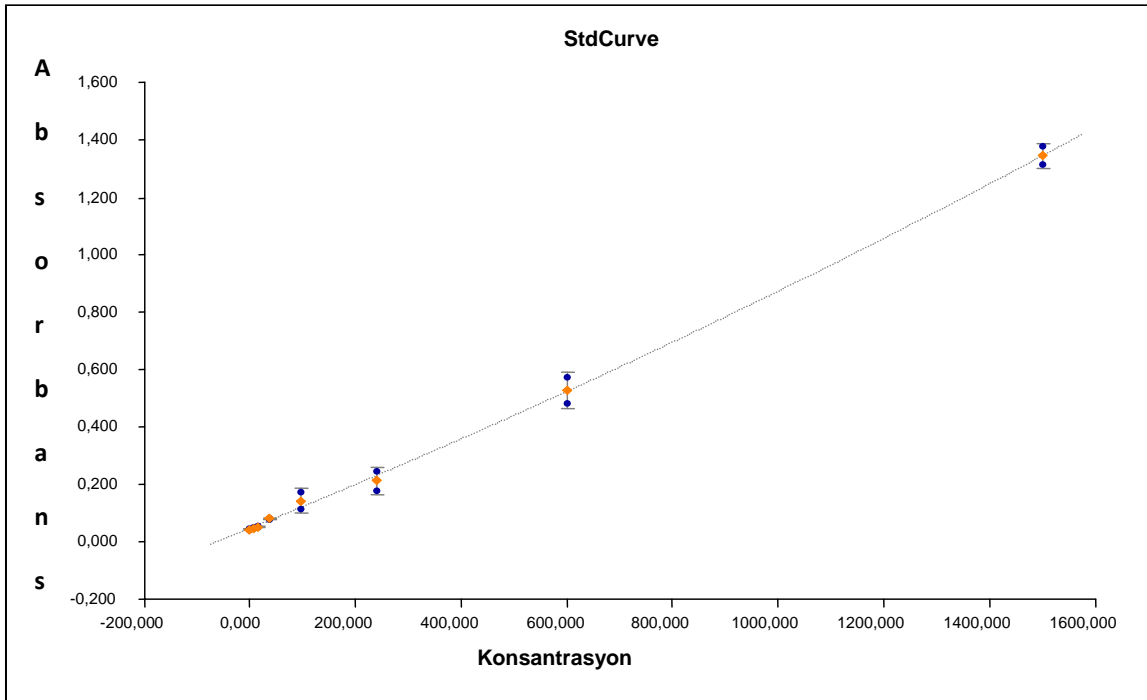
Şekil 3.1. TGF-β1’inn standart konsantrasyon grafiği

3.2.2. Serum YKL-40 ölçümü

Serum YKL-40 düzeyi Sandwich Enzim İmmunoassay yöntemi ile çalışan ticari kit (SIGMA-ALDRICH, USA) kullanılarak yapıldı.

3.2.2.1. Testin Prensipleri: Polistren ölçüm tüplerinin iç duvarına antijen için spesifik antikorlar adsorbe edilmiştir. Tüpe pipetlenen örnekteki antijenler antikorlar tarafından bağlanır ve antikor-antijen kompleksleri oluşur. Yıkama ile antikor-antijen kompleksleri dışındaki maddeler ortamdaki uzaklaştırılır. Sonra reaktif pipetlenir. İkinci inkübasyon süresince primer antikor-antijen enzim işaretli antikor kompleksi oluşur.

3.2.2.2. Analizin Yapılışı: Serum, standart numuneleri ve reaktifler hazırlandıktan sonra mikropate kuyucuklarından ilk onaltı tanesine 100 mikrolitre (μL) kör ve standartlar, sonraki kuyucuklara aynı miktarda sırası ile kontrol ve hasta serumları pipetlendi. Numunler oda ısısında 2,5 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası sonra kuyucuklar aspire edildi ve her kuyucuk 300 μL yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 μL biotinylated detection antibody eklendi ve oda ısısında 1 saat inkübe edildi ve sonrasında 4 kez yıkama işlemi yapıldı. Her kuyucuğa 100 μL HRP-Streptavidin eklendi ve oda ısısında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 4 kez yıkama işlemi yapıldı. Sonrasında 100 μL ELISA Colorimetric TMB Reagent eklendi ve 30 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı. İnkübasyon sonrası 50 μL stop solüsyonu eklendi ve 450 nm’de absorbansları okundu. Absorbans-standart grafiği (Şekil 3.1) çizilerek numunelerdeki YKL-40 miktarı pg/mL cinsinden hesaplandı.



Şekil 3.2. YKL-40'ın standart konsantrasyon grafiği

3.3. Etik izin

Bu çalışmamız için Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan **30.10.20143** tarih ve **2014/96** sayı ile onay alınmıştır.

3.4.İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel incelemeler SPSS 10.0 sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenler, ortalama±standart sapma (SD) olarak ifade edildi. *p* değeri için anlamlılık düzeyi ≤ 0.05 olarak kabul edildi. TGF- $\beta 1$ ve YKL-40 testleri hem gruplar arasında hemde cinsiyetler arasında farklılık gösterip göstermediğini ve parametreler arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için verilerin normal dağılım gösterdiği durumlarda parametrik testler, normal dağılım göstermediği durumlarda ise nonparametrik testler kullanıldı.

4. BULGULAR

AA'lı hastaların ve kontrollerin cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). AA hasta grubunun %45'i kadın, %55'i erkeklerden oluşuyordu. Kontrol grubu için bu oranlar sırasıyla %47,5 ve %52,5 olarak saptandı. AA grubunun yaş ortalaması $37,0\pm 10,7$ yıl olarak saptanırken, kontrol grubunun yaş ortalaması $36,6\pm 10,6$ yıl olarak saptandı. Her iki grupta bulunan erkek ve kadın yaş ortalamalarının benzer olduğu gözlemlendi. Kontrol grubu erkek bireylerin yaş ortalaması $36,0\pm 12,2$ yıl, kadınların yaş ortalaması $37,2\pm 9,0$ yıl olarak saptandı. Hasta grubu için ise bu oranlarla sırasıyla $34,7\pm 9,6$ ve $39,7\pm 11,5$ olarak saptandı.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımı.

Grup	Toplam n	Cinsiyet		Yaş (yıl)		
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	Kadın ort ± ss	Erkek ort ± ss	Toplam ort ± ss
Kontrol	40	19 (47,5)	21 (52,5)	37,2±9,0	36,0±12,2	36,6±10,6
Hasta	40	18 (45)	22 (55)	39,7±11,5	34,7±9,6	37,0±10,7

Ort: ortalama, ss:standart sapma

Hasta ve kontrol grubuna ait serum TGF- β 1 ve YKL-40 değerleri ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları tablo 4.2' de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının serum TGF- β 1 ve YKL-40 düzeyleri.

Grup	TGF- β 1 (ng/dl)			YKL-40 (ng/dl)		
	Kadın ort ± ss	Erkek ort ± ss	Toplam ort ± ss	Kadın ort ± ss	Erkek ort ± ss	Toplam ort ± ss
Kontrol	8,1±2,4	10,0±2,8	9,1±2,7	563±269	479±248	519±258
Hasta	6,3±1,1 ^c	6,0±1,1 ^d	6,1±1,1 ^a	698±454	748±391 ^e	725±416 ^b

Ort: ortalama, ss:standart sapma, TGF- β 1:Transforme edici büyüme faktörü beta 1

^a $p<0.001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^b $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

^c $p<0.01$ kontrol kadın grubu ile karşılaştırıldığında

^d $p<0.001$ kontrol erkek grubu ile karşılaştırıldığında

^e $p<0.05$ kontrol erkek grubu ile karşılaştırıldığında

Buna göre kontrol grubu serum TGF- β 1 düzeyi $9,1\pm 2,7$ ng/dl olarak saptanırken hasta grubu TGF- β 1 düzeyi $6,1\pm 1,1$ ng/dl olarak saptandı. Hasta grubu TGF- β 1 düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($P<0.001$). YKL-40 düzeyi hasta grubunda 725 ± 416 ng/dl saptanırken, kontrol grubu serum YKL-40 düzeyi 519 ± 258 ng/dl saptandı. Hasta grubu serum YKL-40 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$).

Cinsiyetlerarası karşılaştırmada hasta kadın grubu TGF- β 1 düzeyi $6,3\pm 1,1$ ng/dl, hasta erkek grubu TGF- β 1 düzeyi $6,0\pm 1,1$ ng/dl olarak saptanırken kontrol grubu değerleri sırasıyla $8,1\pm 2,4$ ve $10,0\pm 2,8$ ng/dl olarak saptandı. Cinsiyetler arası karşılaştırmada her iki cinsiyette TGF- β 1 düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptandı (kadınlararası karşılaştırmada $p<0.01$, erkeklerarası karşılaştırmada ise $p<0.001$ olarak saptandı).

Cinsiyetlerarası karşılaştırmada hasta kadın grubu YKL-40 düzeyi 698 ± 454 ng/dl, hasta erkek grubu YKL-40 düzeyi 748 ± 391 ng/dl olarak saptanırken kontrol grubunda serum YKL-40 düzeyleri sırasıyla 563 ± 269 ve 479 ± 248 ng/dl olarak saptandı. Cinsiyetler arası karşılaştırmada erkek YKL-40 düzeyi erkek hasta grubunda erkek kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p<0.05$), kadın grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Parametreler arası yapılan korelasyon analizinde serum YKL-40 ve TGF- β 1 düzeyinin yaş ve cinsiyetle ilişkili olmadığı gözlemlendi. YKL-40 ve TGF- β 1 arasında da herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p=0.091$).

5. TARTIŞMA

Alopesi areata (AA), patogenezi net olarak açıklanamamakla birlikte immunolojik mekanizmaların önemli rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AA'da gözlenen kıl dökülmelerinin temelinde hücrel immunitede gözlenen olayların etkili olduğu kabul edilmektedir. Özellikle T hücrelerin oto reaktivitesinin saç kaybında önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (Li ve Sinclair 2014). Lezyonlu deride otoreaktif T hücrelerinin varlığı, T hücrel immün mekanizmanın AA'nın patogenezinde rol oynadığına işaret eder (Kalish ve diğ. 2001, Whiting ve diğ. 2001). Bu nedenle araştırmalar periferik kan T hücre altgruplarındaki değişiklikleri araştırmak üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki T-süpresör/baskılayıcı hücre sayısının azaldığı, total (CD3+) T lenfosit ile T helper/yardımcı (CD4+) hücre sayısının normal olduğu saptanmıştır. Kubo ve diğ. (2011) AA şiddeti ile Th1 hücre artışı arasında pozitif korelasyon, gösterirken, IL-4 üreten Th2 hücre sayısı ile ters orantı olduğunu rapor etmiştir. T yardımcı hücreler sitokin üretir ve buna göre iki alt gruba ayrılırlar. T helper-1 (TH1) hücreler interferon gamma ve IL-2, T helper-2 (TH2) hücreler ise IL-4 ve IL-5 üretirler. AA serum interlökin-2 (IL-2), IL-13, IL-17, interferon gama (INF- γ) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) seviyelerinde artış gözlemlendiği rapor edilmiştir (Tembhre ve diğ. 2013; Kasumagic-Halilovic ve diğ. 2010, Kasumagic-Halilovic ve diğ. 2011). Thein ve arkadaşları (1997) IF- γ ve TNF-alfanın keratinosit büyümesini inhibe ettiğini, AA'lı hastaların aktif lezyon kenarlarından alınan T hücrelerin epitelyal hücre çoğalmasını yavaşlattığını bildirmişlerdir. AA'nın erken dönemlerinde IL-1 ekspresyonunun artmasından dolayı bu sitokin saç büyümesini olumsuz etkileyip, saç kaybını uyardığı ileri sürülmüştür (Hoffmann ve diğ. 1996). Hoffmann ve diğ. (1997) IL-1 β 'nin da IL-1 düzeyinde saç büyümesini inhibe ettiğini, IL-1 reseptör antagonistlerinin veya cAMP sinyal yolu inhibitörlerinin hem IL-1 hemde IL-1 β 'nin olumsuz etkilerini önlediğini bildirmiştir. Tembhre ve diğ. (2013) IL-2 ile kafa derisindeki döküntülü alan sayıları arasında pozitif korelasyon olduğunu AA'nın indüksiyon ve progresyon fazında IL-2'nin önemli rol oynadığını ileri sürmüştür.

TGF- β 1 ekstrasellüler matriksin sentezinde ve düzenlenmesinde anahtar rol oynayan bir büyüme faktörüdür. (Schmierer ve Hill 2007). Hayvan çalışmaları ile TGF- β 1'in keratonosit proliferasyonunu ve apoptozu inhibe ederek saç follikül sikluslarının düzenlemesine katkı yapan başlıca bir faktör olduğu gösterilmiştir. (Welker ve diğ. 1997, Foitzik ve diğ. 2000, Soma ve diğ. 2003). TGF- β 1 Natürel Killer (NK) hücrelerin aktivitesini ve proliferasyonunu önemli ölçüde baskıladığından (Bellone ve diğ. 1995) dolayı bu sitokin,

saç folliküllerinin çevresinde gözlenen immunolojik olayların en önemli faktörlerinden birisi olarak kabul edilmektedir. NK hücreleri MHC 1 (-) hücreleri tanımak ve elimine etmekle görevlidir. Bu nedenle sağlıklı kıl foliküllerinde, NK hücre reseptörlerinin uyarılmasını sağlayan ligandlar baskı altında tutulur ve NK hücresi ve T hücresi fonksiyonlarını engelleyen TGF β 1, β 2, α -MSH, makrofaj göçünü engelleyici faktör gibi moleküller salgılanır. (Natarajan ve diğ. 2002, Ito ve diğ. 2004, Ito ve diğ. 2008). Paus ve diğ. (2005) TGF- β 1'in insülin benzeri büyüme faktörü ve melanosit stimüle eden hormon ile birlikte saç kıllarının gelişim siklusunun immunolojik olaylarının düzenlenmesinde, otoimmun olayların gelişimine karşı koruyucu rol oynadığını ileri sürmektedir. Ito ve diğ. (2004) güçlü immunsupresyon etkiye sahip bu hormon/büyüme faktörleri ile yapılan tedavinin saç köklerinin anagen fazında INF- γ tarafından uyarılan ektopik MC Calss I ifadesindeki aşırı uyarımın normale döndüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada önemli bir sitokin olan TGF- β 1 düzeyinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Bu sonuç literatür ile uyum göstermektedir. Tembhe ve Sharma (2013) yaptıkları çalışmada 51 kişiden oluşan AA hasta grubu serum TGF- β 1 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulduklarını fakat TGF- β 1 düzeyi ile hastalığın süresi ve saçlı derideki döküntülü alan sayısı arasında herhangi bir korelasyon saptayamadıklarını bildirmişlerdir. TGF- β 1 düzeyindeki azalmanın Treg hücrelerinin fonksiyonlarında ki bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Katagiri ve diğ (2007) AA hasta periferik kan mononükleer hücrelerdeki TGF- β 1 mRNA ifadelerini sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu rapor etmiş, fakat AA'nın grupları (orta, şiddeli, totalis) arasında ise herhangi bir fark saptayamadıklarını bildirmişlerdir. Bertolini ve diğ. (2014) AA hasta saç follikülleri etrafındaki mast hücrelerinde TGF- β 1 ifadesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını rapor etmişlerdir. TGF- β 1'in saç follikül gelişimi üzerine olan etkilerinden dolayı AA tedavisinde alternatif yöntemler geliştirilmesinde yol gösterici olduğu ileri sürülmektedir (Li ve diğ. 2015). Cinsiyetlerarsı yapılan karşılaştırmada hem kadın hemde erkek grubu TGF- β 1 düzeyinde kontrol grubu kadın ve erkek gruplarına göre anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Bu azalmanın erkek grubunda kadın grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir. Kontrol grubu kadın TGF- β 1 düzeyi erkek grubuna göre daha düşük olmasına rağmen hasta grubu kadın ve erkek serum TGF- β 1 düzeyleri hemen hemen aynı saptanmıştır.

YKL-40 aktive olmuş nötrofiller, makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri tarafından salınan glikoprotein yapıda, kitinaz aktivitesi olmayan, kristal yapısı bilinmesine rağmen biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir moleküldür. (Kastelijns ve diğ. 2013, Kornblit

ve diğ. 2013). Son yıllarda özellikle eklem, kanser ve akciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde yararlı bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. (Väänänen ve diğ. 2014, Turkyilmaz ve diğ. 2013, Altintas ve diğ. 2015, Specjalski ve diğ. 2015, Johansen ve diğ. 2015, Zhang ve diğ. 2014). YKL-40 akut ve kronik inflamasyon süreçlerinde rol alabilir. YKL-40'ın bağ dokusu hücrelerinde bulunan bir büyüme faktörü olduğu, ekstrasellüler matriksin degradasyonunda ve yeniden yapılandırılmasında ve endotel hücrelerinin göçünü teşvik ettiği ileri sürülmektedir. (Tatar ve diğ. 2013). YKL-40'ın dermatolojik hastalıklar ile ilişkisinin araştırıldığı yayın sayısı oldukça sınırlıdır. Özellikle psoriasisli hastalarda çalışıldığı görülmektedir. Literatürde AA hasta grubunda serum YKL-40 düzeyinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız orijinal olarak değerlendirilebilir. Bu çalışmada AA grubu serum YKL-40 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. AA'da YKL-40 düzeyindeki artış ile hastalığın patogenezi arasındaki ilişki net değildir. YKL-40 üzerine stimulan etkiye sahip biyomoleküllerin özellikle sitokinlerin bu artışta etkisi olabilir. Özellikle inflamatuvar sitokinler YKL-40'ın sentez ve salınımını uyarabilir. Liu ve diğ. (2015) IL-6 ve TNF- α konsantrasyonlarının YKL-40 konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini, IL-6'nın YKL-40 üretimini aktive ettiğini ileri sürmektedir. Recklies ve diğ. (2005) yaptıkları çalışmada kondrositlerde IL-1 ve TNF- α 'nın nükleer faktör kapp B (NF- κ B) aktivasyonu üzerinden YKL-40 sentez ve ifadesini indüklediğini bildirmişlerdir. Park ve diğ. (2013) alerjik rinitli hastaların nazal mukoza epitel hücre kültürlerinde yaptıkları çalışmada IL-13, TNF- α ve INF- γ 'nın YKL-40 üretimini uyardığını saptamışlardır. Aynı araştırmacılar YKL-40 ile uyarılan fibroblastlarda TGF- β 1, TIMP1, MMP9 ve biglikan regülasyonunda artış gözlendiğini bildirmişlerdir. Kzhyshkowska ve diğ. (2006) INF- γ 'nın YKL-40 mRNA ekspresyonunu artırdığını ve molekülün regülasyonunda dramatik olarak bir yukarı düzenlenme gözlendiğini rapor etmişlerdir YKL-40'ın bu sitokinler dışında bazı kimokinlerle, büyüme faktörleri ile ilişkili olduğu, pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. (Gavala ve diğ. 2013). YKL-40 ile yakından ilişki içinde olduğu gösterilen bu sitokinler AA patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle TNF- α ve IL-6 AA patogenezinde önemli rol oynayan sitokinlerdir. Dolayısıyla AA hastalarında gözlenen serum YKL-40 düzeyindeki artışta bu sitokinlerin etkili olduğu düşünülmektedir. YKL-40 aktive nötrofillerden salınmakla birlikte doku savunma hücreleri tarafından da salındığı gösterilmiştir. (Pizano-Martínez ve diğ. 2011). Dolayısıyla nötrofiller dışında histiyositler tarafından da bu molekül sentez edilip salınabilir. Kıl follükülü çevresinde

bulunan Langerhans hücreleri, mast hücreleri YKL-40 üretiminde ve salınımında etkili olabilir (Zhang ve diğ. 2015). Bu hücrelerde YKL-40'ın ekspresyonu inceleyebilir.

YKL-40 ile TGF- β 1 arasında ilişki olup olmadığı, bu moleküllerin sentez ve salınımın karşılıklı olarak etkileşim içinde olup olmadığı araştırma konularından birisidir. Bu konuda literatürde değişik sonuçlar bildirilmiştir. Kang ve diğ. (2014) göğüs kanseri olan hastalarda yaptıkları çalışmada YKL-40 ile TGF- β 1 arasında pozitif korelasyon saptadıklarını rapor etmişlerdir. Kamal ve diğ. (2006) hepatit C'li hastalarda serum YKL-40 ile TGF- β 1 arasında lineer bir korelasyon saptamışlardır. Johansen ve diğ. (2001) ise tek tabaka kondroitin kültürlerinde IL-1 β ve TGF- β 1'in hem sekrete edilen YKL-40 miktarını düşürdüğünü hem de YKL-40 mRNA miktarını azalttığını bildirmişleri. Morgante ve diğ. (1999) romatoidli hastalarda serum ve sinovyal sıvıda TGF- β 1'in YKL-40 düzeyini düşürdüğünü rapor etmişlerdir. Bu çalışmada bu iki molekül arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte negatif bir ilişki olabileceği kanısını uyandıracak bir sonuç elde edilmiştir ($r=-0,190$; $p=0,091$). Bu sonuç AA hastalarda TGF- β 1 ile YKL-40 arasında bir ilişkinin olup olmadığının saptanması için daha büyük popülasyonlarda araştırma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; AA hasta serum örneklerinde YKL-40'ın sağlıklı bireylere göre yüksek saptanması hastalığın sitokin aracılıklı patogenezinde YKL-40'ın önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. AA'lı hasta grubu YKL-40 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı.
2. Erkek AA hasta grubunda serum YKL-40 düzeyi erkek kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken, kadın grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.
3. AA'lı hasta serum TGF- β 1 düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi.
4. AA hasta grubunda hem erkek hemde kadın grubu serum TGF- β 1 düzeyi kontrol kadın ve erkek kontrol gruplarından anlamlı derecede düşük saptandı.
5. Hastalığın patogenezinde YKL-40'ın önemli role sahip olduğu düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- ABDEL FATTAH, N.S., EBRAHİM, A.A., EL OKDA, E.S. 2011. Lipid peroxidation/antioxidant activity in patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 25(4):403-8
- AKAR, A., ARCA, E., ERBİL, H., AKAY, C., SAYAL, A., GÜR, A.R. 2002. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata. *J Dermatol Sci.* 29(2):85-90.
- AKAR, A., ORKUNOĞLU, E., SENGÜL, A., OZATA, M., GÜR, A.R. 2002. HLA class II alleles in patients with alopecia areata. *Eur J Dermatol.* 12(3):236-9.
- ALİAGAĞLU, C., PİRİM, I., ATASOY, M., EGERCİ, N., AKTAS, A. 2005. Association between alopecia areata and HLA Class I and II in Turkey. *J Dermatol.* 32(9):711-4.
- ALSALEH, Q.A., NANDA, A., AL-HASAWİ, F., EL-KASHLAN, M. 1995. Concurrent appearance of alopecia areata in siblings. *Pediatr Dermatol* 12:285-6.
- ALTINTAS, N., ERBOGA, M., AKTAS, C., BİLİR, B., AYDİN, M., SENGUL, A., ATES, Z., TOPCU, B., GUREL, A. 2015. Protective Effect of Infliximab, a Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor, on Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Rats. *Inflammation.* Aug 8. [Epub ahead of print]
- BAKIRCI, E.M., ÜNVER, E., DEĞİRMENCİ, H., KIVANÇ, T., GÜNAY, M., HAMUR, H., BÜYÜKLÜ, M., CEYHUN, G., TOPAL, E., ÇOBAN, T.A. 2015. Serum YKL-40/chitinase 3-like protein 1 level is an independent predictor of atherosclerosis development in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Türk Kardiyol Dern Ars.*;43(4):333-9.
- BARAHMANİ, N., SCHABATH, M.B., DUVİC, M. 2009. National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 61:581-591.
- BELLONE, G., ASTE-AMEZAGA, M., TRİNCİERİ, G., RODECK, U. 1995. Regulation of NK cell functions by TGF- β 1. *J Immunol.* 155:1066-73.
- BERGFELD, W.F. Hair Disorders. In: Moschella SL, Hurley HJ (Eds). *Dermatology.* 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. p.1541-7.
- BHARDWAJ, R., YESTER, J.W., SİNGH, S.K., BİSWAS, D.D., SURACE, M.J., WATERS, M.R., HAUSER, K.F., YAO, Z., BOYCE, B.F., KORDULA, T. 2015. RelB/p50 complexes regulate cytokine-induced YKL-40 expression. *J Immunol.* 15;194(6):2862-70.
- BHAT, K. P., PELLOSKI, C. E., ZHANG, Y., KIM, S. H., DELACRUZ, C., REHLI, M., ALDAPE, K. D. 2008. Selective repression of YKL-40 by NF- κ B in glioma cell lines involves recruitment of histone deacetylase-1 and -2. *FEBS Lett.* 582(21-22); 3193-3200
- BLUME-PEYTAVİ, U., HİLLMANN, K., GUARRERA, M. Hair growth assesment techniques. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trueb R, editors. *Hair growth and disorders.* First edition ed. Berlin: Springer; 2008. p. 125-57.
- BONNEH-BARKAY, D., ZAGADAİLOV, P., ZOU, H., NİYONKURU, C., FİGLEY, M., STARKEY, A., WANG, G., BİSSEL, S.J., WİLEY, C.A., WAGNER, A.K. 2010. YKL-40 expression in traumatic brain injury: an initial analysis. *J Neurotrauma.* ;27(7):1215-23.
- BORDER, W.A., NOBLE, N.A., YAMAMOTO, T., HARPER, J.R., YAMAGUCHİ, Y.U., PİERSCHBACHER, M.D., RUOSLAHTİ, E. 1992. Natural inhibitor of transforming growth factor- β protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature.* 360(6402):361-4.
- BOWEN, J. 1899. Two epidemics of alopecia areata in an asylum for girls. *J Cutan General-Uri Dis* 17: 399-404.
- BYSTRYN, J.C., ORENTREİCH, N., STENGEL, F. 1979. Direct immunofluorescence studies in alopecia areata and male pattern alopecia. *J Invest Dermatol* 73:317-320
- CANPOLAT, U., AYTEMİR, K., HAZİROLAN, T., ÖZER, N., OTO, A. 2015. Serum YKL-40 as a Marker of Left Atrial Fibrosis Assessed by Delayed Enhancement MRI in Lone Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* doi: 10.1111/pace.12729. [Epub ahead of print]

- CHU, S.Y., CHEN, Y.J., TSENG, W.C., LİN, M.W., CHEN, T.J., HWANG, C.Y., CHEN, C.C., LEE, D.D., CHANG, Y.T., WANG, W.J., LIU, H.N. 2011. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 65:949-56.
- COLOMBE, B.W., PRICE, V.H., KHOURY, E.L., GAROVOY, M.R., LOU, C.D. 1995. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 33:757-64
- DAVIS, H. 1914. Epidemic alopecia areata. *Br J Dermatol* 26: 204–210, 1914
- DAWBER, R.P.R., BERKER, D.E. D. 1998. Disorders of hair. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (Eds.). Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications p.2869-973.
- DE CEUNINCK, F., GAUFILLIER, S., BONNAUD, A., SABATINI, M., LESUR, C., PASTOUREAU, P. 2001. YKL-40 (cartilage gp-39) induces proliferative events in cultured chondrocytes and synoviocytes and increases glycosaminoglycan synthesis in chondrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 285(4): 926–931
- FOITZIK, K., LINDNER, G., MUELLER-ROEVER, S., MAURER, M., BOTCHKAREVA, N., BOTCHKAREV, V. 2000. Control of murine hair follicle regression (catagen) by TGF-beta1 in vivo. *FASEB J.* 14:752–60.
- FRIEDMANN, P.S. 1981. Alopecia areata and auto-immunity. *Br J Dermatol.* 105(2):153-7
- FYNAN, T.M., REISS, M. 1993. Resistance to inhibition of cell growth by transforming growth factor-beta and its role in oncogenesis. *Crit Rev Oncog.* 4(5):493-540.
- GANDHI, V., BARUAH, M.C., BHATTACHARAYA, S.N. 2003. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 69:114-5.
- GAVALA, M.L., KELLY, E.A., ESNAULT, S., KUKREJA, S., EVANS, M.D., BERTICS, P.J., CHUPP, G.L., JARJOUR, N. 2013. Segmental allergen challenge enhances chitinase activity and levels of CCL18 in mild atopic asthma. *Clin Exp Allergy.* 43(2):187-97.
- GHERSETICH, I., CAMPANILE, G., LOTI, T. 1996. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol* ; 35: 28–33.
- GOH, C., FINKEL, M., CHRISTOS, P.J., SINHA, A.A. 2006. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:1055-60
- GONZÁLEZ-MUNIESA, P., MARRADES, M.P., MARTÍNEZ, J.A., MORENO-ALIAGA, M.J. 2013. Differential proinflammatory and oxidative stress response and vulnerability to metabolic syndrome in habitual high-fat young male consumers putatively predisposed by their genetic background. *Int J Mol Sci.* 14(9):17238-55.
- GÖRGENS, S.W., ECKARDT, K., ELSSEN, M., TENNAGELS, N., ECKEL, J. 2014. Chitinase-3-like protein 1 protects skeletal muscle from TNF α -induced inflammation and insulin resistance. *Biochem J.* 459(3):479-88.
- GREEN, J., SINCLAIR, R.D. 2000. Genetics of alopecia areata. *Australas J Dermatol* 41(4):213-8
- HAMILTON, G., RATH, B., BURGHUBER, O. 2015. Chitinase-3-like-1/YKL-40 as marker of circulating tumor cells. *Transl Lung Cancer Res.* 4(3):287-91.
- HOFFMANN, R., EICHELER, W., HUTH, A., WENZEL, E., HAPPLE, R. 1996. Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro. Possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 288:153-156
- HOFFMANN, R., EICHELER, W., WENZEL, E., HAPPLE, R. 1997. IL-1 β -induced inhibition of hair growth in vitro is mediated by CAMP. *J Invest Dermatol* 108:40-42
- HORDINSKY, M., ERICSON, M. 2004. Autoimmunity: Alopecia Areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 9(1):73-8
- HULL, S.M., NUTBROWN, M., PEPALL, L., THORNTON, M.J., RANDALL, V.A., CUNLIFFE, W.J. 1991. Immunohistologic and ultrastructural comparison of the dermal papilla and hair follicle bulb from “active” and “normal” areas of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 96: 673–681

- IGARASHI, R., MOROASHI, M., TAKEUCHI, S. 1981. Immunofluorescence studies on complement components in the hair follicles of normal scalp and of scalp affected by alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 61:131-135
- ITO, T., ITO, N., BETTERMANN, A., TOKURA, Y., TAKIGAWA, M., PAUS, R. 2004. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol*. 164(2):623-34.
- JAVELAUD, D., MAUVIEL, A. 2004. Mammalian transforming growth factor-betas: Smad signaling and physio-pathological roles. *Int J Biochem Cell Biol*. 36(7):1161-5.
- JOHANSEN, J.S., WILLIAMSON, M.K., RICE, J.S., PRICE, P.A. 1992. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res*. 7(5):501-12.
- JOHANSEN, J.S., OLEE, T., PRICE, P.A., HASHIMOTO, S., OCHS, R.L., LOTZ, M. 2001. Regulation of YKL-40 production by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 44(4):826-37.
- JOHANSEN J.S. 2006. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan. Med. Bull*. 53(2); 172-209
- JOHANSEN J.S., CHRISTENSEN, I.J., JØRGENSEN, L.N., OLSEN, J., RAHR, H.B., NIELSEN, K.T., LAURBERG, S., BRÜNNER, N., NIELSEN, H.J. 2015. Serum YKL-40 in risk assessment for colorectal cancer: a prospective study of 4,496 subjects at risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 24(3):621-6.
- JUNKER N., JOHANSEN J.S., HANSEN L.T., LUND E.L. KRISTJANSEN P.E.G. 2005. Regulation of YKL-40 expression during genotoxic or microenvironmental stress in human glioblastoma cells. *Cancer Sci*. 96(3); 183-190
- KALISH, R.S., GILHAR, A. 2001. The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies. *Dermatologic Therapy* 14:322-8
- KALISH, R.S., GILHAR, A. 2003. Alopecia areata autoimmunity-the evidence is compelling. *J Investig Dermatol Symp Proc* 8(2):164-7
- KAMAL, S.M., TURNER, B., HE, Q., RASENACK, J., BIANCHI, L., AL TAWIL, A., NOOMAN, A., MASSOUD, M., KOZIEL, M.J., AFDHAL, N.H. 2006. Progression of fibrosis in hepatitis C with and without schistosomiasis: correlation with serum markers of fibrosis. *Hepatology*. 43(4):771-9.
- KANG, E.J., JUNG, H., WOO, O.H., PARK, K.H., WOO, SU., YANG, D.S., KIM, A.R., LEE, J.B., KIM, Y.H., KIM, J.S., SEO, J.H. 2014. YKL-40 expression could be a poor prognostic marker in the breast cancer tissue. *Tumour Biol*. 35(1):277-86.
- KASTELIŃ, E.A., VAN, MOORSEL, C.H., RUVEN, H.J., KORTHAGEN, N.M., KWAKKEL-VAN ,ERP, J.M., VAN DE GRAAF, E.A., ZANEN, P., VAN KESSEL ,D.A., GRUTTERS, J.C. 2013. YKL-40 and matrix metalloproteinases as potential biomarkers of inflammation and fibrosis in the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 30(1):28-35.
- KASUMAGIĆ-HALILOVIĆ, E., PROHIC, A. 2009. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:240-1.
- KASUMAGIĆ-HALILOVIĆ, E., PROHIC, A., KARAMEHIĆ, J. 2010. Serum concentrations of interferon-gamma (IFN-g) in patients with alopecia areata: correlation with clinical type and duration of the disease. *Med Arh*. 64(4):212-4
- KASUMAGIĆ-HALILOVIĆ, E., PROHIC, A., CAVALJUGA, S. 2011. Tumor necrosis factor-alpha in patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol*. 56(5):494-6
- KATAGIRI, K., ARAKAWA, S., HATANO, Y. 2007. In vivo levels of IL-4, IL-10, TGF-beta1 and IFN-gamma mRNA of the peripheral blood mono-nuclear cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* ;298:397-401.
- KATSAROU-KATSARI, A., SINGH, L.K., THEOHARIDES, T.C. 2001. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology* 203: 157-61
- KAVAK, A., BAYKAL, C., OZARMAĞAN, G., AKAR, U. 2000. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol*. 39(8):589-92

- KAWADA M., CHEN C.-C., ARIHİRO A., NAGATANI K., WATANABE T., MIZOGUCHI E. 2008. Chitinase 3-like-1 enhances bacterial adhesion to colonic epithelial cells through the interaction with bacterial chitin-binding protein. *Lab. Invest.* 88(8); 883-895
- KOCA, R., ARMUTCU, F., ALTİNYAZAR, C., GÜREL, A. 2005. Evaluation of lipid peroxidation, oxidant/antioxidant status, and serum nitric oxide levels in alopecia areata. *Med Sci Monit.* 11(6):CR296-299
- KORNBLIT ,B., HELLEMANN, D., MUNTHE-FOG, L., BONDE, J., STRØM, J.J., MADSEN, H.O., JOHANSEN J.S., GARRED, P. 2013. Plasma YKL-40 and CHI3L1 in systemic inflammation and sepsis-experience from two prospective cohorts. *Immunobiology.* 218(10):1227-34.
- KORNBLIT, B., HELLEMANN, D., MUNTHE-FOG, L., BONDE, J., STRØM, J.J., MADSEN, H.O., JOHANSEN, J.S., GARRED, P. 2013. Plasma YKL-40 and CHI3L1 in systemic inflammation and sepsis-experience from two prospective cohorts. *Immunobiology.* 218(10):1227-34.
- KUBO, R., NAKAMURA, M., TOKURA ,Y. 2011. Alopecia universalis following two sequential traffic accidents: possible association with increased Th1 and Th17 cells and decreased Th2 cells. *J UOEH.* 33:313-7
- KULKARNI, A.B., HUH, C.G., BECKER, D., GEİSER, A., LYGH, M., FLANDERS, K.C., ROBERTS, A.B., SPORN, M.B., WARD, J.M., KARLSSON, S. 1993. Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90(2):770-4.
- KYRGIOS, I., GALLI-TSİNOPOULOU ,A., STYLİANO, C., PAKONSTANTİNOU, E., ARVANİTİDOU, M., HAİDİCH ,A.B. 2012. Elevated circulating levels of the serum acute-phase protein YKL-40 (chitinase 3-like protein 1) are a marker of obesity and insulin resistance in prepubertal children. *Metabolism.* 61(4):562-8.
- KYRİAKİS, K.P., PALTATZİDOU, K., KOSMA, E., SOFOURİ, E., TADROS, A., RACHİOTİ, E. 2009. Alopecia areata prevalence by gender and age. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:572-3
- KZHYSHKOWSKA, J., MAMİDİ, S., GRATCHEV, A., KREMMER, E., SCHMUTTERMAİER, C., KRUSELL, L., HAUS, G., UTİKAL, J., SCHLEDZEWSKI, K., SCHOLTZE, J., GOERDT, S. 2006. Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway. *Blood.* 107(8):3221-8.
- LEE, C. G., HARTL, D., LEE, G. R., KOLLER, B., MATSUURA, H., DA SILVA, C. A., SOHN, M. H., COHN, L., HOMER, R. J., KOZHICH, A. A., HUMBLES, A., KEARLEY, J., COYLE, A., CHUPP, G., REED, J., FLAVELL, R. A., AND ELIAS, J. A. 2009. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. *J.Exp.Med.* 206(5); 1149-1166
- LENANE, P., POPE, E., KRAFCHİK, B. 2005. Congenital alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 52: S8-S11
- Lİ, J., SİNCLAİR, R. 2014. Clinical observations in alopecia areata: Implications and hypotheses. *Australas J Dermatol.* doi: 10.1111/ajd.12227.
- Lİ, Y., YAN, B., WANG , H., Lİ, H., Lİ, Q., ZHAO, D., CHEN, Y., ZHANG ,Y., Lİ, W., ZHANG ,J., WANG, S., SHEN ,J., Lİ ,Y., GUİNDİ ,E., ZHAO ,Y. 2015. Hair regrowth in alopecia areata patients following Stem Cell Educator therapy. *BMC Med.* 13:87.
- LİNG H., RECKLİES A.D. 2004. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1 and tumour necrosis factor alpha. *Biochem. J.* 380 (Pt 3);651-659
- LİU, J.P., WANG, X.W., QİE, L.P. 2015. Disease indicators for sepsis and analysis of sepsis treatment in children using the continuous blood purification technique. *Genet Mol Res.* 14(2):5685-93.
- LOFFREDA, M. 2005. Inflammatory diseases of hair follicles, sweat glands and cartilage. In: Elden D, Elantsas R, Bennett J, et al. eds. *Lever's Histopathology of the Skin*, 9th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 483-485
- LU, W., SHAPİRO, J., YU, M., BAREKATAİN, A., LO, B., FİNNER, A., MCELWEE, K. 2006. Alopecia areata: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 8:1-19.
- MADANİ, S., SHAPİRO, J. 2000. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 42(4):549-66

- MALINDA, K. M., PONCE, L., KLEINMAN, H. K., SHACKELTON, L. M., MILLIS, A. J. .1999. Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells. *Exp. Cell Res.* 250(1); 168–173
- MASSAGUÉ, J. 1998. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 67:753-91.
- MASSAGUÉ, J. 2004. G1 cell-cycle control and cancer. *Nature.* 432(7015):298-306
- MARTÍNEZ-MÍR, A., ZLOTOGORSKI, A., GORDON, D., PETUKHOVA, L., MO, J., GILLIAM, T.C., LONDONO, D., HAYNES, C. 2007. Genome wide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet* 80:316-28
- MESSENGER, A.G., SLATER, D.N., BLEEHEEN, S.S. 1986. Alopecia areata:alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol* 114: 337-347
- MCDONAGH, A.J., MESSENGER, A.G. 1994. The aetiology and pathogenesis of alopecia areata. *J Dermatol Sci.* 7 Suppl:S125-35
- MCDONAGH, A.J.G., MESSENGER, A.G. 1996. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 14: 661–70
- MCDONAGH, A.J., TAZI-AHNINI, R. 2002. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 27(5):405-9
- MIAO, Y., KANG, Z., XU, F., QI, S., SHENG, Y., HAN, Y., HU, R., GUO, X., YANG, Q. 2013. Association analysis of the IL2RA gene with alopecia areata in a Chinese population. *Dermatology.* 227(4):299-304
- MORGANTE, M., DÌ MUNNO, O., MORGANTE, D. 1999. [YKL 40: marker of disease activity in rheumatoid arthritis?]. *Minerva Med.* 90(11-12):437-41 [Article in Italian]
- MOTOR, S., OZTURK, S., OZCAN, O., GURPINAR, A.B., CAN, Y., YUKSEL, R., YENİN, J.Z., SERASLAN, G., OZTURK, O.H. 2014. Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in patients with alopecia areata. *Int J Clin Exp Med.* 7(4):1089-93
- MULLER, S.A., WINKELMANN, R.K. 1963. Alopecia areata. An evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol* 88:290-297
- NANDA, A., ALSALEH, Q.A., AL-HASAWI, F., AL-MUZAIRAI, I. 2002. Thyroid function, autoantibodies, and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 19(6):486-91
- NISHIKAWA K.C., MILLIS A.J.T. 2003. gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp. Cell. Res.* 287(1); 79-87
- NUNZI, E., HAMERLİNCK, F., CORMANE, R.H. 1980. Immunopathological studies on alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 269(1):1-11
- OLSEN, E.A. 2003. Hair, in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In: Freedberg IM. New York: McGraw-Hill, 641–643
- OLSEN, E., HORDÍNSKY, M., MCDONALD-HULL, S., PRÍCE, V., ROBERTS, J., SHAPIRO, J., STENN, K. 2004. Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part II. *J Am Acad Dermatol* 51(3): 440-447
- OZAKI, I., HAMAJIMA, H., MATSUHASHI, S., MIZUTA, T. 2011. Regulation of TGF-β1-Induced Pro-Apoptotic Signaling by Growth Factor Receptors and Extracellular Matrix Receptor Integrins in the Liver. *Front Physiol.* 24:2:78.
- ÖNDER, M., ÖZSOY, E. 2005. Alopesi areata. Tüzün, Y., Kotoğyan, A., Serdaroğlu, S., Çokuğraş, H., Tüzün, B. (Editörler). *Pediyatrik dermatoloji 'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; s.501-8.
- PARK, S.J., JUN, Y.J., KIM, T.H., JUNG, J.Y., HWANG, G.H., JUNG, K.J., LEE, S.H., LEE, H.M., LEE, S.H. 2013. Increased expression of YKL-40 in mild and moderate/severe persistent allergic rhinitis and its possible contribution to remodeling of nasal mucosa. *Am J Rhinol Allergy.* 27(5):372-80.
- PAUS, R., SLOMIŃSKI, A., CZARNETZKI, B.M. 1993. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med* 66:541-54.
- PAUS, R., NICKOLOFF, B.J., ITO, T. 2005. A 'hairy' privilege. *Trends Immunol.* 26(1):32-40.

- PERSSON, F., RATHCKE, C.N., GALL, M.A., PARVING, H.H., VESTERGAARD, H., ROSSING, P. 2012. High YKL-40 levels predict mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 96(1):84-9.
- PÍZANO-MARTÍNEZ, O., YAÑEZ-SÁNCHEZ, I., ALATORRE-CARRANZA, P., MÍRANDA-DÍAZ, A., ORTÍZ-LAZARENO, P.C., GARCÍA-IGLESIAS, T., DANERÍ-NAVARRO, A., VÁZQUEZ-DEL MERCADO, M., FAFUTIS-MORRIS, M., DELGADO-RÍZO, V. 2011. YKL-40 expression in CD14⁺ liver cells in acute and chronic injury. *World J Gastroenterol.* 17(33):3830-5.
- RAMADAN, R., TAWDY, A., ABDEL HAY, R., RASHED, L., TAWFÍK, D. 2013. The antioxidant role of paraoxonase 1 and vitamin E in three autoimmune diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 26(1):2-7
- RASHEED, Z., ALZOLIBANÍ, A.A., AL-SHOBAİLÍ, H.A., SAÍF, G.B., AL ROBAEE, A.A. 2014. Biochemical and immunological studies on erythrocytes superoxide dismutase modified by nitric oxide in patients with alopecia areata: Implications in alopecia patchy persistent and alopecia universalis. *Immunol Lett.* 160(1):50-7
- RECKLIES, A.D., LING, H., WHITE, C., BERNIER, S.M. 2005. Inflammatory cytokines induce production of CHI3L1 by articular chondrocytes. *J Biol Chem.* 280(50):41213-21
- RECKLIÉS A.D., WHÍTE C., LÍNG H. 2002. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways. *Biochem. J.* 365(Pt 1):119-126
- RECKLIES, A. D., LING, H., WHITE, C., BERNIER, S. M. 2005. Inflammatory cytokines induce production of CHI3L1 by articular chondrocytes. *J. Biol. Chem.* 280(50):41213–41221
- REDLER, S., ALBERT, F., BROCKSCHMÍDT, F.F., HEROLD, C., HANNEKEN, S., EÍGELSHOVEN, S., GÍEHL, K.A., KRUSE, R., LUTZ, G., WOLFF, H., BLAUMEÍSER, B., BÖHM, M., BECKER, T., NÖTHEN, M.M., BETZ, R.C. 2012. Investigation of selected cytokine genes suggests that IL2RA and the TNF/LTA locus are risk factors for severe alopecia areata. *Br J Dermatol.* 167(6):1360-5
- RENKEMA, G.H., BOOT, R.G., AU, F.L., DONKER-KOOPMAN, W.E., STRÍJLAND, A., MUIJSERS, A.O., HREBÍCEK, M., AERTS, J.M. 1998. Chitotriosidase, a chitinase, and the 39-kDa human cartilage glycoprotein, a chitin-binding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted by human macrophages. *Eur. J. Biochem.* 251: 504-509.
- RESTREPO, R., MCKEE, PH., CALONJE, E. 2005. Diseases of the hair. In: Mckee Ph, Calonje E, Granter SR, eds. *Pathology of the Skin with Clinical Correlations.* 3th edn. *Philadelphia: Elsevier Mosby*, 1073-1079
- SAFAVÍ, K.H., MULLER, S.A., SUMAN, V.J., MOSHELL, A.N., MELTON, L.J., III. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 70(7):628-33, 1995
- SAFAVÍ, K. 1992. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol* 128(5):702
- SAYAR, K., KOSE, O., EBRİNC, S., CETİN, M. 2001. Hopelessness, Depression and Alexithymia in Young Turkish Soldiers Suffering from Alopecia areata [Record Supplied By Aries Systems]. *Dermatol Psychosomat* 2:12-15
- SHAO, R. 2013. YKL-40 acts as an angiogenic factor to promote tumor angiogenesis. *Front Physiol.* 28;4:122.
- SEETHARAM, K.A. 2013. Alopecia areata: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 79:563-75
- SCERRÍ, L., PACE, J.L. 1992. Identical twins with identical alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 27:766-7
- SHELLOW, W.V., EDWARDS, J.E., KOO, J.Y. 1992. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol* 31:186-9
- SCHMÍERER, B., HÍLL, C.S. 2007. TGFbeta-SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 8:970–82
- SÍEGEL, P.M., SHU, W., MASSAGUÉ, J. 2003. Mad upregulation and Id2 repression accompany transforming growth factor (TGF)-beta-mediated epithelial cell growth suppression. *J Biol Chem.* 278(37):35444-50.
- SOMA, T., DOHRMANN, C.E., HÍBÍNO, T., RAFTERY, L.A. 2003. Profile of transforming growth factor-beta responses during the murine hair cycle. *J Invest Dermatol.* 121:969–75.

- SPECJALSKI, K., CHELMIŃSKA, M., JASSEM, E. 2015. YKL-40 protein correlates with the phenotype of asthma. *Lung*. 193(2):189-94.
- SPORN ,M.B., ROBERTS ,A.B., WAKEFIELD, L.M., ASSOIAN, R.K. 1986. Transforming growth factor- β : biological function and chemical structure. *Science* 233:532-534
- STANKLER, L. 1979. Synchronous alopecia areata in two siblings: a possible viral aetiology. *Lancet* 1:1303-4.
- TACHIBANA, I., IMOTO, M., ADJEI, P.N., GORES, G.J., SUBRAMANIAM, M., SPELSBERG, T.C., URRUTIA, R. 1997. Overexpression of the TGFbeta-regulated zinc finger encoding gene, TIEG, induces apoptosis in pancreatic epithelial cells. *J Clin Invest*. 99(10):2365-74.
- TAN, E., TAY, Y.K., GOH, C.L., CHIN GIAM, Y. 2002. The pattern of alopecia areata in Singapore – a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 41:748–753
- TANWAR M.K., GILBERT M.R., HOLLAND E.C. 2002. Gene expression microarray analysis reveals YKL-40 to be a potential serum marker for malignant character in human glioma. *Cancer Res*. 62(15):4364-4368
- TATAR, E., GUNGOR, O., CELTIK, A., SİSMAN, A.R., YAPRAK, M., ASCI, G., OZKAHYA, M., TOZ, H. 2013. Correlation between serum YKL-40 (chitinase-3-like protein 1) level and proteinuria in renal transplant recipients. *Ann Transplant*. 18:95-100.
- TEMBHRE, M.K., SHARMA, V.K. 2013. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata. *Br J Dermatol*. 169(3):543-8
- THEIN, C., STRANGE, P., HANSEN, E.R., BAADSGAARD, O. 1997. Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation. *Arch Dermatol Res*. 289(7):384-8
- TOBIN, D.J., ORENTREICH, N., FENTON, D.A., BYSTRYN, J.C. 1994. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 102:721-4
- TOBIN, D.J. 2003. Characterization of hair follicle antigens targeted by the anti hair follicle immune response. *J Invest Dermatol Symp Proc* 8(2):176-81
- TODES-TAYLOR, N., TURNER, R., WOOD, G.S., STRATTE, P.T., MORHENN, V.B. 1984. T cell subpopulations in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 11: 216–223
- TOSTI, A., LA PLACA, M., PLACUCCI, F., GENTILOMI, G., VENTUROLI, S., ZERBINI, M., MUSIANI, M. 1996. No correlation between CMV and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 107: 443
- TRAN HT, LEE IA, LOW D, KAMBA A, MIZOGUCHI A, SHI HN, LEE CG, ELIAS JA, MIZOGUCHI E. 2014. Chitinase 3-like 1 synergistically activates IL6-mediated STAT3 phosphorylation in intestinal epithelial cells in murine models of infectious colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 20(5):835-46.
- TURKYILMAZ ,A.K., DEVRİMSEL, G., KİRBAS, A., ÇİCEK, Y., KARKUCAK, M., CAPKIN, E., GOKMEN ,F. 2013. Relationship between pulse wave velocity and serum YKL-40 level in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 33(11):2751-6
- VÄÄNÄNEN, T., KOSKINEN, A., PAUKKERI, E.L., HÄMÄLÄINEN, M., MOILANEN, T., MOILANEN, E., VUOLTEENAHO, K. 2014. YKL-40 as a novel factor associated with inflammation and catabolic mechanisms in osteoarthritic joints. *Mediators Inflamm*. 2014:215140.
- VILLASANTE, FRICKE, A.C., MITEVA, M. 2015. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 8:397-403.
- WASSERMAN, D., GUZMAN-SANCHEZ, D.A., SCOTT, K., MCMICHAEL, A. 2007. Alopecia areata. *Int J Dermatol*. 46(2):121-31
- WATSON, A.D., NAVAB, M., HAMA, S.Y., SEVANIAN, A., PRESCOTT, S.M., STAFFORINI, D.M., MCINTYRE, T.M., DU, B.N., FOGELMAN, A.M., BERLINER, J.A. 1995. Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 95:774-82
- WELKER, P., FOITZIK, K., BULFONE-PAUS, S., HENZ, B.M., PAUS, R. 1997. Hair cycle-dependent changes in the gene expression and protein content of transforming factor beta 1 and beta 3 in murine skin. *Arch Dermatol Res*. 289:554–7.

- WHITING, D.A. 2001. The histopathology of alopecia areata in vertical and horizontal sections. *Dermatologic Therapy* 14:297-305
- WHITING, D.A. 2003. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol*;139(12):1555-9
- YENİN, J.Z., SERARSLAN, G., YÖNDEN, Z., ULUTAŞ, K.T. 2014. Investigation of oxidative stress in patients with alopecia areata and its relationship with disease severity, duration, recurrence and pattern. *Clin Exp Dermatol*. doi: 10.1111/ced.12556.
- ZHANG, X., ZHAO, Y., YE, Y., LI, S., QI, S., YANG, Y., CAO, H., YANG, J., ZHANG, X. 2015. Lesional infiltration of mast cells, Langerhans cells, T cells and local cytokine profiles in alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 307(4):319-31.
- ZHANG, J.P., YUAN, H.X., KONG, W.T., LIU, Y., LIN, Z.M., WANGS, W.P., GUO, J.M. 2014. Increased expression of Chitinase 3-like 1 and microvessel density predicts metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Tumour Biol*. 35(12):12131-7.

