



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER BİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SAÇ KIRAN TEDAVİSİ İÇİN BİTKİ KAYNAKLI YENİ ADAY
ETKEN MOLEKÜLLERİN *IN-SİLİKO* METOTLAR İLE
BELİRLENMESİ**

BURCU PARLAK

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Muhsin KONUK**

İSTANBUL-2024

T.C.

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MOLEKÜLER BİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SAÇ KIRAN TEDAVİSİ İÇİN BİTKİ KAYNAKLI YENİ ADAY
ETKEN MOLEKÜLLERİN *IN-SİLİKO* METOTLAR İLE
BELİRLENMESİ**

BURCU PARLAK

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Muhsin KONUK**

İSTANBUL-2024

ÖZET

Alopesi Areata, saç foliküllerini etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalık olup genetik ve çevresel faktörlerin katkısıyla otoimmün bir patoloji olarak tanımlandı. Alopesi Areata, genellikle kafa derisi ve vücut kıllarında ani, iz bırakmayan saç dökülmesi şeklinde ortaya çıkar ve bazı vakalarda Alopesi totalis veya Alopesi universalis olarak tanımlandı. Hastalığın kesin nedeni bilinmemekle birlikte, stres, genetik yatkınlık ve otoimmünite gibi faktörlerle ilişkisi araştırılmaktadır. Ayrıca, Alopesi Areata'nın psikolojik bozukluklarla güçlü bir bağlantısı olduğu ve hastaların depresyon, kaygı ve düşük özgüven gibi psiko-sosyal problemler yaşayabildiği belirtildi.

Bu tez çalışmasında; bitki moleküllerinin YKL40 proteini ile gerçekleştirdiği kenetlenme sonucunda elde edilen verilerin, referans ilaç olan minoksidil ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada; ardıç katranı, sedir katranı, karanfil ve çam terebentin bitkilerinden elde edilen 870 molekül analiz edilerek, SwissADME programı ile test edilmiş ve sayısı 69'a indirildi. Bu moleküllerin bağlanma afiniteleri ve kimyasal parametreleri hesaplanmış, yapılan regresyon analizi sonucunda 31 molekül seçildi. Seçilen 31 molekülden 17'sinin referans ilaç olan minoksidilden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuş ve bu sonuç tez hipotezini destekledi.

Çalışmanın sonuçları, moleküllerin YKL-40 proteininin aktif bölgesine uygun şekilde bağlandığını ve seçilen alanın doğru tayin edildiğini gösterdi. Aminoasitler ile yapılan etkileşim analizlerinde, Triptofan ve Asparajin gibi aminoasitlerle sıkça bağ kurulduğu, referans ilaç minoksidilin ise Prolin284 ile zayıf bir etkileşimde olduğu ve Aspartik asit ile en iyi etkileşimde olduğu tespit edildi. Çalışılan moleküllerin tamamının lipofilisite değerlerinin pozitif olması, proteinin aktif bölge karakteristiği ile uyumlu olduğunu desteklendi. Bu veriler ışığında, belirli moleküller saç kıran tedavisi için aday olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Alopesi Areata, YKL40, Moleküler Kenetlenme.

ABSTRACT

Alopecia Areata is a chronic inflammatory disease that affects hair follicles and is classified as an autoimmune pathology, influenced by genetic and environmental factors. It typically manifests as sudden, non-scarring hair loss on the scalp and body, and in some cases, it is identified as Alopecia totalis or Alopecia universalis. Although the exact cause of the disease is unknown, its association with factors such as stress, genetic predisposition, and autoimmunity is under investigation. Additionally, it has been noted that Alopecia Areata is strongly linked to psychological disorders, with patients often experiencing depression, anxiety, and low self-esteem, leading to significant psychosocial challenges.

In this thesis, the aim was to compare the docking results of plant-derived molecules with the YKL40 protein to those of the reference drug, minoxidil. A total of 870 molecules obtained from plants such as juniper tar, cedar tar, clove, and pine turpentine were analyzed and screened through the SwissADME program, reducing the number to 69. The binding affinities and chemical parameters of these molecules were calculated, and regression analysis led to the selection of 31 molecules. Of these, 17 were found to have higher activity than the reference drug minoxidil, supporting the thesis hypothesis.

The results of the study demonstrated that the molecules effectively bound to the active site of the YKL40 protein, confirming the accuracy of the selected binding site. Interaction analysis revealed frequent binding with amino acids such as tryptophan and asparagine, while the reference drug minoxidil showed only weak interaction with leucine294. The positive lipophilicity values of all the studied molecules further supported their compatibility with the active site characteristics of the protein. Based on these findings, certain molecules have been considered as potential candidates for the treatment of Alopecia areata.

Keywords: Alopecia Areata, YKL40, Molecular Docking

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimi tamamlarken, bu sürecin her anında bana destek olan, akademik yolculuğumda bana rehberlik eden, engin bilgi ve deneyimiyle tezimin gelişimine büyük katkı sağlayan danışman hocam Prof. Dr. Muhsin Konuk'a içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen Doç. Dr. Vildan Enisoğlu Atalay'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bana her zaman moral veren ve yanımda olan sevgili arkadaşım Pınar Tevetoğlu'na da minnettarım. Aynı zamanda, manevi ve maddi olarak sürekli yanımda olan, ulaşım ve iletişim konularında her zaman destek sağlayan, sevgili eşim Muhammet Parlak'a en derin şükranlarımı sunarım.

Kardeşlerim Seda Doğan ve Şehem Köylü'nün varlığı bana her zaman güç verdi ve destek oldu. Onlara da teşekkürlerimi iletmek istiyorum. Son olarak, bu süreçte zamanını aldığım ve sabrını takdir ettiğim biricik kızım Zeynep Zehra Parlak; senin varlığın bana ilham verdi ve her adımda yanımda hissettim.

Tüm bu değerli insanlara, emekleri ve sevgileri için sonsuz teşekkürler.

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Tarih

BURCU PARLAK

İmza:

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
1.1.Tarihçe.....	1
1.2.Saç Kıranın Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	2
1.3.Saç Kıranın Genetik, Psikolojik ve Çevresel Faktörler Bağlamında Sebepleri.....	2
1.3.Klinik Bulgular.....	3
1.4.Epidemiyoloji.....	3
1.5.Etyoloji ve Patogenez.....	4
1.6.Genetik Faktörler.....	4
1.7.Otoimmünite.....	4
1.8.Emosyonel Stres.....	5
1.9.Oksidatif Stres.....	5
1.10.AA’da Etken Protein: YKL40.....	5
1.10.1.YKL40 İşlevselliği ve Patolojileri.....	6
2.GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
2.1.Moleküler Kenetleme Yöntemi.....	8
2.2.Çalışılacak Protein Yapısının Eldesi ve Hazırlanması.....	8
2.3.Aday Etken Moleküllerinin Belirlenmesi.....	8

2.4.Bitki Etken Moleküllerin Geometri Optimizasyonlarının Yapılması.....	9
2.5.Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi.....	10
2.6.Protein Yapısının Hazırlanması ve XYZ Koordinatlarının Belirlenmesi.....	11
2.7.Moleküllerin Kenetlenme Çalışmaları.....	11
2.8.Protein-Ligand Etkileşimlerinin Görüntülenmesi.....	12
2.9.Bitki Moleküllerin İlaç Olabilme Potansiyellerinin Değerlendirilmesi.....	12
3.BULGULAR.....	14
3.1.Moleküllerin İki Boyutlu Yapıları, Etkileşim ve Radar Haritaları.....	14
3.3.QSAR Parametreleri LogP-Afinite Analiz Grafiği.....	32
4.SONUÇLARVETARTIŞMA.....	33
4.1.Moleküllerin Aminoasit Etkileşimleri ve Bağ Mesafeleri.....	36
5.ÖNERİLER.....	38
KAYNAKLAR.....	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: QSAR parametre denklemleri.....	10
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları.....	13
Tablo 3: 69 adet molekül ve çalışma için hedef protein 1HJW kenetlenme sonucunda aminoasitler ve bağ mesafeleri.....	31
Tablo 4: Bitki aktif moleküllerinin etkileşime girdiği aminoasitler.....	36



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Alopesi aratea hastası saç ve sakal kaybı.....	3
Şekil 2: YKL 40 Proteinin kristalografik yapısı (pdb id:1HJW)	6
Şekil 3: Spartan'14 programında konformer tarama analizi.....	9
Şekil 4: Spartan'14 programında geometri optimizasyonunda kullanılan ara yüz...	10
Şekil 5: 1HJW protein yapısı.....	11
Şekil 6: Moleküllerin kenetlenme şeması.....	12



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: LogP-Afinite analizinde bulunan değerlere ait sonuçlar.....	32
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Allopesi Areata	: AA
Alopesi Totalis	: AT
Alopesi Üniversalis	: AÜ
Ofiyazis	: O
Beck Depresyon Ölçeği	: BDÖ
Area Celsi	: AC
YKL40	: Kıkırdak Glikoprotein
Tirozin	: Y
Lizin	: K
Lösin:	: L
Protein Data Bank	: PDB
HLA-B62	: Human Leukocyte Antigen - B62
HLA-DQ1	: Human Leukocyte Antigen - DQ1
HLA-DQ3	: Human Leukocyte Antigen - DQ3
Tirozin	: TYR
Triptofan	: TRP
Glisin	: GLY
Fenilalanin	:PHE
Treonin	:THR
Metiyonin	:MET
Arjinin	:ARG
Lösin	:LEU
Aspartik Asit	:AS

1.GİRİŞ

Saç folliküllerini etkileyen kronik inflamatuvar bir zührevi hastalık olan ve %2 insidans oranına sahip olan saç kıran genel itibariyle Alopesi Areata (AA) olarak bilinir (Oğuz, O, 2008). Bir kişide yaşam boyu bu hastalığın ortaya çıkma riski ise %1.7 olarak raporlanmıştır (Massenger ve diğerleri, 2008). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, multifaktöryel kalıtıldığı düşünülmekte (Oğuz ve diğerleri, 2008), genetik yatkınlık ve çevresel faktörler nedeniyle ortaya çıkan spesifik otoimmün bir hastalık olarak AA tanımlanmaktadır (Wasserman ve diğerleri, 2007). AA genellikle kafa derisi, kaşlar, kirpikler ve sakal gibi vücut tüylerinde görülen, iz bırakmayan ve ani saç dökülmesiyle kendini gösteren simetrik ve sınırlı yamalar şeklinde meydana gelen bir deri hastalığıdır. Deride üstünde bıraktığı etkiye/alana bağlı olarak bu patolojinin farklı türlerde karakteristik yapısını gösterir (Aslan ve diğerleri, 2023). AA klinik olarak sınırları belirgin, oval biçimli ve skatris bırakmayan yama tarzında saç kaybı şeklinde bireylerde görülür (Oğuz, O, 2008). Saçlı deride odaklanmış şekilde bulunabilir. Eğer birey bütün olarak saç derisinde saç kayıp yaşarsa bu durum Alopesi totalis (AT) olarak adlandırılır, birey ayrıca saç ve vücut kıllarını yaygın şekilde kaybetme durumunda ise Alopesi universalis (AÜ) tabiri kullanılır. Ayrıca, saçlı derinin arka kısmı ve kulak üzerlerinde çelenk benzeri bir dağılım gösteren saç dökülmesi tipi ofiyazis (O) olarak bilinmektedir. AA vakalarının %10-15'inde tırnak tutulumu da rapor edilmiştir (Oğuz ve diğerleri, 2008).

AA bedende fiziki bir acı yaşatmayan ayrıca yaşam için risk faktörü oluşturmayan bir patolojidir. Buna karşın hastalığı yaşayan kişiler sıra dışı bir görüntüyle yaşamaya başlayınca stres seviyelerinin yükselmesi ve özsaygılarının azalması ile birlikte özgüven düşüklüğü yaşayabilirler. Bundan sebep damgalanma korkusu ile toplum içinde kendini gizleme gibi psiko-sosyal problemleri yüksek düzeyde yaşayabilirler (Kaçar ve diğerleri, 2016).

1.1.Tarihçe

AA'nın kökeni M.Ö. 2500 yılına kadar uzanmaktadır. M.S. 30'lu yıllarda Cornelius Celsus, bu hastalığı morfolojik olarak tanımlamış ve Area Celsi (AC) adını vermiştir. AC'den sonra AA ismi ise ilk kez 1708 yılında Sauvages tarafından kullanılmıştır. Hebra ve Kaposi ise 1874 yılında hastalığın klinik özelliklerini belirlemişlerdir (Oğuz ve diğerleri, 2008).

1.2.Saç Kıranın Cinsiyetlere Göre Dağılımı

AA kadın ve erkek cinsiyetlerinde, yaş fark etmeksizin, bütün etnik kökenlerde gözlemlenebilir, (Strazzulla ve diğerleri, 2018). AA'nın etkili ve net bir tedavi yönteminin olmaması ve tedavinin efektif olarak sonuç vermemesi saçlı derideki tutulum miktarına ve cinsiyete bağlı olarak bireylerde değişkenlikler gösterebilmektedir. Tedavi edilen bir tutulumun, ardından nüksetmesi de olasılıklar arasındadır. Hastalıktan sonra saç ve kılların bir daha çıkması yapı açısından kendi saç renginden farklı ve formlar olarak benzer olamayacağı da gözlemlenmiştir (Hunt ve McHale, 2005).

1.3.Saç Kıranın Genetik, Psikolojik ve Çevresel Faktörler Bağlamında Sebepleri

AA'nın ortaya çıkışının kesin bir nedene bağlanamadığı bilinse de bu patolojinin otoimmünitenin "saç foliküllerini yıktığı" teorisinin baskın geldiği, genetik, ruhsal ve çevresel etkileri neden sonuç bağlamında birçok çalışmada araştırılmıştır. AA ile psikolojik patolojiler bağlantısının çalışmaları göz önünde bulundurulduğunda bu patolojinin tanısını almış hastaların Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) skorlarının kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık ile sonuçlandığı ancak BDÖ sonuçları ile değerlendirildiğinde AA ile depresyon arasındaki ilişkinin niteliği hakkında bilgi sahibi olunamadığı görülmektedir (Arı ve diğerleri, 2011; Arpağ ve diğerleri, 1999; Sellami ve diğerleri, 2014; Şahin ve diğerleri, 2008; Yaylı ve diğerleri, 2012).

AA'nın psikosomatik bir patoloji olarak tanımlandığı belirtilmiştir (Misery ve Rousset, 2001). Bu patoloji ile stresli yaşam tecrübeleri ve kaygı arasında bir bağlantı olduğu (Arı ve diğerleri, 2011; Sellami ve diğerleri, 2014), ve buna ek olarak AA'nın tanısı alan hastaların kaçınmacı bağlanma stiline sahip oldukları ve yoğun sosyalleşme ihtiyacı hissettikleri belirtilmiştir (Picardi ve diğerleri, 2003). AA patolojisi ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen akademik araştırmalara göz atıldığında, bu patolojiyi bulunduran kişilerin BDÖ puanlarının kontrol gruplarına nazaran anlamlı derecede farklılık gösterdiği, ama AA'nın ile depresyon arasındaki ilişkinin doğası hakkında net dataların olmadığı sonucuna varılmıştır (Arı ve diğerleri, 2011; Arpağ ve diğerleri, 1999; Sellami ve diğerleri, 2014; Şahin ve diğerleri, 2008; Yaylı ve diğerleri, 2012). Bu çalışmalar, fizyoloji ve psikolojik sağlık arasındaki bağlantının önemini ortaya koyarken AA'nın psikosomatik bir hastalık olduğu konusunda daha da güçlü bir yorumu taşımaktadır (Brenner-Mulinari, 2018; Diaz-

Atienza ve Gurpegui, 2011; Misery ve Rousset, 2001; Picardi ve diğerleri, 2003). Bazı klinik vaka araştırmalarında, Rorschach Mürekkep Lekeleri Testi'n den elde edilen çalışmalarda, psikoanalitik ve psikosomatik kuram çerçevelerinde değerlendirilmiş ve bu hastaların nesne ilişkilerinde kırılgnlık, ayrışamama ve ötekine bağımlılık ihtiyacının ön planda olduğu belirtilmiştir (Karakuş, 2017; Yaya, 2016).

1.3.Klinik Bulgular

Saç dökülmesi yalnızca bir bölgede olabileceği gibi, birçok bölgede de meydana gelebilir. En sık rastlanan bölge saçlı deridir. Saçların yanı sıra kaşlar, kirpikler, sakal, koltuk altı ve genital bölge gibi bedenın bütün kılları da bu bozukluğu yaşayabilir (Tan ve diğerleri, 2002). AA'da %7-66 oranında tırnak tutulumu görülebilir ve en yaygın deformite, pitting adı verilen çukurcuklanma şeklindedir (Gandhi ve diğerleri, 2003; Kasumagic-Halilovic). AA'da belirgin sınırlara sahip yuvarlak veya oval alanlarda saç kaybı görülür (Şekil 1).



Şekil 1: Alopesi areata hastası saç ve sakal kaybı (<https://www.sackiran.com.tr/sakal-kiran-nedir-neden-olur/>, <https://www.ideatip.net/sackiran-nedir-nasil-tedavi-edilir>)

1.4.Epidemiyoloji

AA, genel nüfusta %0,1-0,2 oranında görölmektedir (Safavi ve diğerleri, 1992). Herhangi bir yaşta bu hastalığa yakalanma ihtimali yaklaşık %2'dir (Safavi ve diğerleri, 1995; Villasante Fricke ve Miteva, 2015). Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %0,7 - %3,8'ini AA hastaları oluşturmaktadır (Tan ve diğerleri, 2002).

1.5.Etyoloji ve Patogenez

Hastalığın kökeni, 17. yüzyılda ilk tanımlandığından beri sürekli olarak değişim göstermiştir. Özellikle çocukların bir arada yaşadığı yetimhaneler ve okullarda salgınların ortaya çıkması, parazitlerin veya enfeksiyonların sorumlu olabileceği düşüncesini doğurmuştur (Bowen ve diğerleri, 1899; Davis ve diğerleri, 1914). 1980'lerde ise viral nedenler üzerinde durulmuş, ancak herhangi bir virüsle bağlantı kurulmamıştır (Stankler ve diğerleri, 1979; Tosti ve diğerleri, 1996). Günümüzde ise hastalığın kesin nedeni tam olarak belirlenememiştir; ancak genetik faktörlerin, otoimmünitinin, atopinin, enfeksiyonların, oksidatif stresin ve duygusal stresin etkili olabileceği kabul edilmektedir.

1.6.Genetik Faktörler

AA'nın gelişiminde genetik faktörler önemli bir rol oynayabilir. Monozigot ikizlerde saç dökülme tiplerinin ve hastalığın başlangıç zamanının benzerlik göstermesi, ayrıca AA hastalarının %4-28'inde aile üyelerinden başka bireylerde de hastalığın görülmesi, genetiğin patogeneizde önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir (Stankler, 1979; Alsaleh ve diğerleri, 1995; McDonagh). Hastalığın erken başlangıçlı vakalarında aile öyküsü sıklığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Colombe ve diğerleri, 1995). AA'nın ikizlerde aynı anda ortaya çıkması, kalıtımın otozomal dominant bir şekilde gerçekleştiği fikrini desteklemektedir (Scerri ve diğerleri, 1992; Green ve diğerleri, 2000; McDonagh ve diğerleri, 2002). Özellikle 6. kromozomda bulunan insan lökosit antijen (HLA) ile ilişkili bir duyarlılık bölgesi tespit edilmiştir ve AA'nın HLA sınıf II antijenleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (McDonagh ve diğerleri, 1994; Kalish ve diğerleri, 2001; Kalish ve diğerleri, 2003; Hordinsky ve diğerleri, 2004). 12 yaş altı çocuklarda HLA-B21, B40 ve B12 ile ilişkili bulgular saptanmıştır (Nanda ve diğerleri, 2002). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da AA ile HLA-A1, B62, DQ1 ve DQ3 arasında bir bağlantı olduğu rapor edilmiştir (Kavak ve diğerleri, 2000; Akar ve diğerleri, 2002; Aliagaoglu ve diğerleri, 2005).

1.7.Otoimmünite

Son yıllarda yapılan araştırmalar, AA'nın inflamasyon odaklı bir hastalık olarak otoimmün hastalıklara benzer özellikler taşıdığını ortaya koymaktadır (Paus ve diğerleri, 1993; Lu ve diğerleri, 2006). AA'nın vitiligo, tiroidit, romatoid artrit, tip 1 diyabet, skleroderma, pernisiyöz anemi, myastenia gravis ve skleroderma gibi

otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesi, otoimmünitenin patogeneze önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Shellow ve diğerleri, 1992). Özellikle otoimmün tiroidit ve vitiligo ile AA arasında çok güçlü bir bağlantı olduğu gözlemlenmiştir (Tan ve diğerleri, 2002; Muller ve diğerleri, 2005). AA'lı hastalarda kıl foliküllerine karşı otoantikorların tespit edilmesi, otoimmün hipotezini desteklemektedir (Kalish ve diğerleri, 2000; Tobin ve diğerleri, 1994). Ayrıca, immünosupresif ilaçların ve immünoterapi ajanlarının tedavide etkili olması da otoimmünite yaklaşımını güçlendirmektedir (Seetharam, 2013).

1.8.Emosyonel Stres

AA tanısı alan bireylerde psikolojik rahatsızlıklar normal bireylere kıyasla daha sık fazla görülmüştür (Madani ve Shapiro, 2000). Araştırmalar, AA'lı çocuklarda kaygı, depresif ruh hali, aleksitimi, uyuma problemi ve öfke kontrol bozuklukları gibi çeşitli psikolojik sorunların gözlemlendiği belirtilmiştir (Önder ve diğerleri, 2005). Ayrıca, akut duygusal stresin kortikotropin salgılatıcı hormon aracılığıyla AA'yı tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (Katsarou-Katsari, 2001).

1.9.Oksidatif Stres

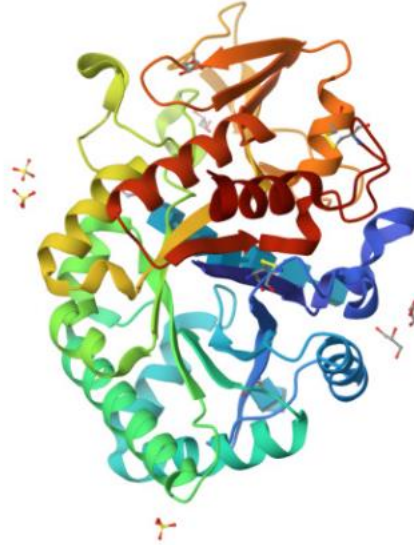
AA tanısı alan bireyler kıl folikülü çevresinde tespit edilen inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve artan proinflamatuvar sitokin miktarları, bu bozukluğun patogenezinde oksidatif stresin rol oynayabileceğini işaret etmektedir. Yapılan araştırmalara göre, AA'lı hastalarda oksidatif hasarın bir göstergesi olan ve lipid peroksidasyon ürünü olarak bilinen malondialdehit düzeylerinin ve total oksidan durumun sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, oksidan enzimlerden ksantin oksidaz aktivitesinde artış ve antioksidan enzim aktiviteleri ile vitamin düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, oksidatif stresin AA'nın patogenezinde etkili olduğunu düşündürmektedir (Akar ve diğerleri 2002, Koca ve diğerleri 2005, Abdel Fattah ve diğerleri 2013, Ramadan ve diğerleri 2013).

1.10.AA'da Etken Protein: YKL40

CHI3L1, aynı zamanda insan kıkırdak glikoprotein-39 ve kitinaz 3-benzeri protein 1 olarak bilinen YKL-40, kemik proteini çalışmaları sırasında keşfedilen ve kitinaz aktivitesi olmayan memeli kitinaz benzeri protein ailesinin bir üyesidir. Bu molekül, ilk kez kültür ortamında insan osteoblastik hücreleri tarafından salgılanan

proteinlerin incelenmesi sırasında tanımlanmış ve adını protein kısmının amino terminalinde bulunan ilk üç amino asit olan tirozin (Y), lizin (K) ve lösin (L) ile 40 kDa molekül ağırlığından almıştır (Johansen ve diğerleri, 1992).

YKL-40, 383 amino asitten oluşan tek bir polipeptit zinciri içeren bir glikoproteindir (**Şekil 2**) ve izoelektrik noktası 7.6'dır. Bu molekülün amino asit dizilimi, onu glikohidrolaz 18 ailesine dahil etmektedir (Renkema ve diğerleri, 1998).



Şekil 2: YKL40 Proteinin kristalografik yapısı, pdb id: 1HJW (<https://www.rcsb.org/structure/1HJW>)

1997 yılında, insanda YKL-40 glikoproteinini kodlayan gen keşfedilmiştir (Rehli ve diğerleri, 1997). Bu gen, 1q32.1 kromozomunda yer almakta olup, 7.948 kilobaz büyüklüğündedir ve 10 ekzon bölgesi içermektedir (Rehli ve diğerleri, 2003). YKL-40'ın kristallografik yapısı belirlenmiş olmasına rağmen (Ringsholt ve diğerleri, 2007), biyolojik aktivitelerini yönlendiren spesifik hücre yüzeyi reseptörleri veya ligandı kaynaklarda refere edilmiş bir şekilde belirlenmemiştir (Catalan ve diğerleri, 2011).

1.10.1.YKL40 İşlevselliği ve Patolojileri

İnsanda YKL-40, nötrofiller, makrofajlar, düz kas hücreleri, kıkırdak ve sinovyal hücreler gibi çeşitli hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır. YKL-40, aktif bölgedeki mutasyon nedeniyle (korunmuş dizisi: DXXDXDXE; YKL-40'taki dizisi: DGLDLAWL) kitinaz aktivitesi göstermez (Hakala ve diğerleri, 1993). Bu nedenle, fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Heparan sülfat, proteoglikanların yapısında bulunan ve YKL-40 için hücre yüzeyi reseptörü işlevi gören bir moleküldür. Heparan sülfat ile bağlanan YKL-40, özellikle endotel ve tümör hücrelerinde, efektör

fokal adezyon kinaz (FAK) ve mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK) aracılığıyla hücre adezyonunu ve motilitesini düzenler (Shao, 2013). Ayrıca, YKL-40, ekstrasellüler bağ dokusunun modülasyonunu sağlar. Proinflamatuvar sitokinler, YKL-40'ın söylemini altı kat, sekresyonunu ise üç kat artırır (Görgens ve diğerleri, 2014). YKL-40'ın IL-1, IL-6, IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ gibi çeşitli sitokinlerle etkileşim halinde olduğu belirlenmiştir (Bhardwaj ve diğerleri, 2015; Tran ve diğerleri, 2014; Görgens ve diğerleri, 2014; Bonneh-Barkay ve diğerleri, 2010). Bu proinflamatuvar sitokinler, kondrositler ve makrofajlarda YKL-40 ifadesini düzenler. YKL-40, kondrositler ve sinovyal hücrelerin proliferasyonunu teşvik eder (De Ceuninck ve diğerleri, 2001; Recklies ve diğerleri, 2002). Ayrıca, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve adezyonunda rol oynayan bir faktör olarak işlev görür (Malinda ve diğerleri, 1999; Nishikawa ve Millis, 2003; Kawada ve diğerleri, 2008). YKL-40, özellikle vasküler endotel büyüme faktörü aracılığıyla endotel hücrelerinin migrasyonunu artırır (Shao, 2013). Fosfatidil inositol 3 kinaz-AKT sinyal yolu üzerinden apoptozdan korunmayı sağlar (Ling ve Recklies, 2004; Junker ve diğerleri, 2005). Makrofajlar, karaciğer, sinovyal hücreler ve eklem kıkırdak hücrelerinde geç farklılaşma aşamasında belirtilir. Romatoid artrit, osteoartrit, sarkoidoz, irritabl bağırsak hastalığı gibi inflamatuvar durumlar ile göğüs, over, kolorektal ve akciğer kanserleri gibi katı tümörlerde, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve obezite gibi metabolik hastalıklarda YKL-40 protein veya mRNA seviyelerinde yükseliş gösterdiği gözlemlenmiştir (Persson ve diğerleri, 2012; González-Muniesa ve diğerleri, 2013; Kyrgios ve diğerleri, 2012; Johansen ve diğerleri, 2006). Bazı hastalıklarda YKL-40'ın aşırı ifadesi kötü prognoz göstergesi olarak ileri sürülmüştür (Tanwar ve diğerleri, 2002). Serum YKL-40 seviyelerinin diagnostik ve prognostik bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği kabul edilmiştir (Canpolat ve diğerleri, 2015; Hamilton ve diğerleri, 2015; Shao, 2013). YKL-40 serum düzeylerindeki yükselişin, inflamasyonun ve bazı hastalıkların belirtilerini taşıdığı düşünülmektedir (Bakırcı ve diğerleri, 2015; Kornblit ve diğerleri, 2013; Lee ve diğerleri, 2009).

Bu tez çalışmasında; bitki moleküllerinin YKL40 proteini ile gerçekleştirdiği kenetlenme sonucunda elde edilen verilerin, referans ilaç olan minoksidil ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, biyoinformatik, moleküler mekanik ve kuantum mekanik hesaplamaların entegrasyonu ile yürütülen multidisipliner bir akademik çalışmadır. Araştırmada ortaya konan hipotezin temellerini desteklemek amacıyla, çeşitli veri tabanlarında ileri düzey arama sorguları yapılarak kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Bu süreçte, açık erişimli Üsküdar Üniversitesi Kütüphane Portalı, PubMed, Google Akademik ve YÖK Tez veri tabanlarından yararlanılmıştır. Çalışmada uygulanan yöntemler, bilgisayar programları ve çevrimiçi biyoinformatik alt yapısına sahip veri tabanları aracılığıyla gerçekleştirilmiştir.

2.1.Moleküler Kenetlenme Yöntemi

Moleküler kenetlenme, yapısal biyoloji ve bilgisayar destekli ilaç tasarımı alanlarında geniş çapta kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, küçük moleküllerin (ligand) hedef protein yapılarıyla bağlanma enerjilerini tahmin etmeyi amaçlar. Moleküler kenetlenme, belirlenmesi amaçlanan protein ve ligand moleküllerinin etkileşimlerini derecelendirerek, ligandların hedef protein üzerindeki etkileşimlerini analiz etme imkânı sunar (Eren ve Yalçın, 2020). İlgili çalışmada moleküler kenetlenme işlemleri için açık kaynaklı AutoDock Vina programından faydalanılmıştır (Sanner, 1999).

2.2.Çalışılacak Protein Yapısının Eldesi ve Hazırlanması

Literatür taraması sonucunda YKL-40 proteini makro yapı olarak seçilmiş olup, pdb id: 1HJW kodlu kristal yapısı Protein Data Bank (PDB) veri tabanından ".pdb" formasyonunda indirilmiştir. Bu protein yapısının kristalize olmuş hali, BIOVIA Discovery Studio yazılımı (Dassault Systèmes BIOVIA, 2021) ile görselleştirme yapılmıştır.

2.3.Aday Bitki Etken Moleküllerinin Belirlenmesi:

Tez çalışması için yapılan literatür taramasında bitkilerin geleneksel tıpta saç kıran tedavisi için etkili olduğu görülmüştür. Tespit edilen bitkilerin etken moleküllerinin tespiti için biyolojik aktivite, fitokimyasal ve etnobotanik kullanım alanlarını raporlayan Dr. Duke veri tabanından faydalanılmıştır (<https://phytochem.nal.usda.gov>). Bu veri tabanından elde edilen sonuçlara dayanarak,

870 adet bitki etkin molek  l  3D görselleştirme amacıyla Spartan 14' (Shao ve diğerleri, 2006). Yazılımı kullanarak g rselle tirilmi  ve ardından bilgisayar destekli kenetlenme işlemi için uygun formata (.pdb) d n  t r lm  t r. Belirlenen bitki etkin molek  llerine ait ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon) parametrelerini elde etmek ve analize hazırlamak amacıyla SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) algoritmasından yararlanılmıştır. SwissADME, herhangi bir kimyasal bile i in farmakokinetik ve farmakodinamik (biyolojik etkiler ve etki mekanizmaları)  zelliklerini 2D  izimler üzerinden tahmin etmek için kullanılan web tabanlı bir araçtır. Öncelikle veri tabanındaki bitki molek  llerinin sayısı 870 olarak belirlenmiş ve ancak etken molek  llerin sadece Lipinski kurallarına (Lipinski ve diğerleri, 1997) uyan 69 molek  l  ile sonraki seviye analizlere devam edilmiştir.

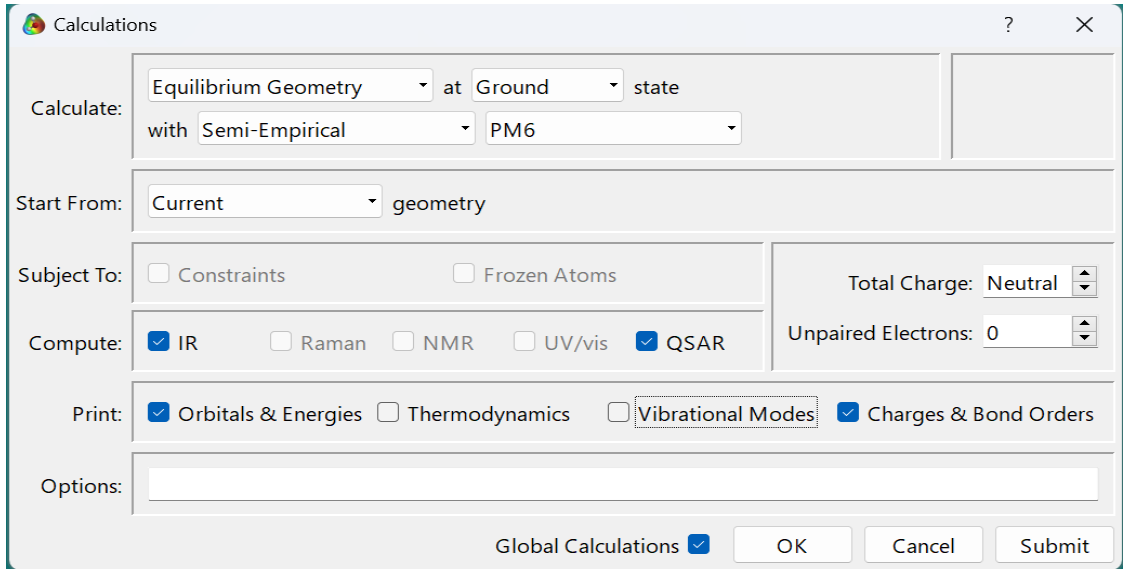
2.4.Bitki etken Molek  llerin Geometri Optimizasyonlarının Yapılması

Araştırması yapılan bütün molek  llerin kararlı konformer yapısının tespiti amacıyla Spartan'14 yazılımında konformer Tarama/Molek  ler Mekanik/MMFF y ntemi ( ekil 3) ile 60  'lik d nme serbestli i ile ba  a ıları d nd r lerek konformer tarama sa lanmı tır ve en kararlı geometrilere ula ılmı tır.

The screenshot shows the 'Calculations' dialog box in Spartan 14. The 'Calculate:' section is set to 'Conformer Distribution' at 'Ground' state, using 'Molecular Mechanics' with 'MMFF'. The 'Maximum Conformers Examined' is set to 10000, and 'Percent Conformers Kept' is set to 1. The 'Subject To:' section has 'Constraints' and 'Frozen Atoms' unchecked. The 'Compute:' section has 'IR' and 'QSAR' checked, while 'Raman', 'NMR', and 'UV/vis' are unchecked. The 'Print:' section has 'Charges & Bond Orders' checked, while 'Orbitals & Energies', 'Thermodynamics', and 'Vibrational Modes' are unchecked. The 'Options:' section is empty. At the bottom, 'Global Calculations' is checked, and there are 'OK', 'Cancel', and 'Submit' buttons.

Şekil 3: Spartan'14 programında konformer tarama analizi (Stewart 2007; Stewart 2008)

Yapılan bu araştırmada analizlerden sonra araştırılan molek  ller tek tek denge geometri optimizasyonu Yarı Deneysel/PM6 yöntemi (Stewart 2007; Stewart 2008) ile çalışılmıştır ve analiz sonuçları ise kaydedilmiştir ( ekil 4).



Şekil 4: Spartan'14 Programında geometri optimizasyonunda kullanılan arayüz (Stewart 2007; Stewart 2008)

2.5. Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi

Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) yöntemleri, kimyasal bileşiklerin biyolojik etkilerini matematiksel ve istatistiksel ilişkiler aracılığıyla tahmin etmek için kullanılmaktadır. QSAR, moleküllerin fizikokimyasal özellikleri, Lipofilite/LogP, Polarize edilebilirlik (α), Alan ($\text{\AA}^2$), Hacim ($\text{\AA}^3$), Ağırlık (amu), dipol moment (μ), Enerji (kkal.mol^{-1}), E_{HOMO} (eV) ve E_{LUMO} (eV) değerleri gibi faktörlerle biyolojik **aktiviteleri** arasındaki ilişkiyi ortaya koymada kullanılan hesaplamalı bir yöntemdir (Esin Akın Şener ve İsmail Şener). Hesaplanan E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerlerine dayanarak sertlik (η), yumuşaklık (S), elektronegativite (χ) ve elektrofilik indeks (ω) parametreleri, aşağıda verilen denklem 1, 2, 3 ve 4 kullanılarak belirlenmiştir (**Tablo1**).

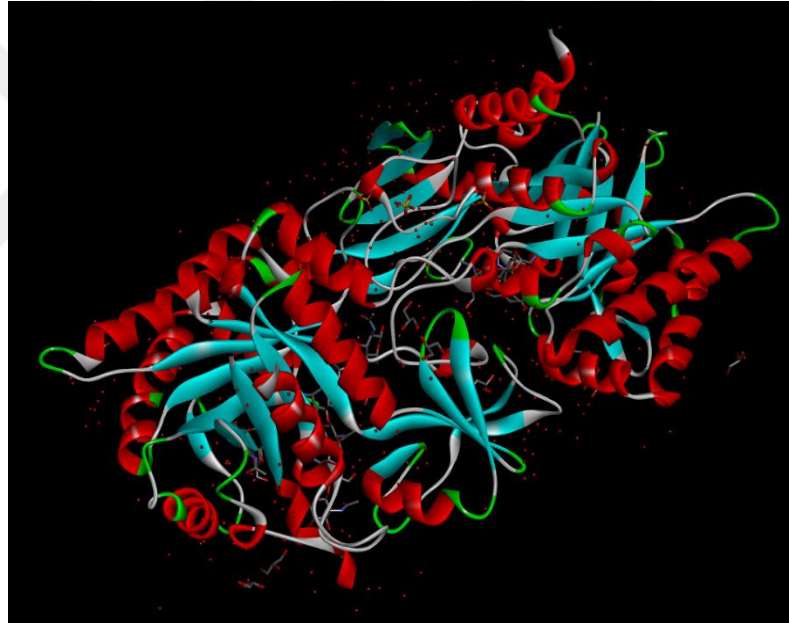
$\eta = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})/2$	Denklem 1
$S = 1/(2*\eta)$	Denklem 2
$\chi = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2$	Denklem 3
$\omega = \chi^2 / 2*\eta$	Denklem 4

Tablo 1: QSAR parametre denklemleri (Esin Akın Şener ve İsmail Şener)

2.6. Protein Yapısının Hazırlanması ve XYZ Koordinatlarının Belirlenmesi

Seçilen protein yapısının görüntüleme işlemleri BIOVIA Discovery Studio programıyla sağlanmıştır. Yazılımlarla moleküllerin görselleştirilmeleri esnasında proteinin kristal yapısını barındıran su molekülleri Autodock Tools 1.5.7 yazılımıyla (Sanner, 1999) silinmiş, aynı yazılımla Hidrojen atomları dahil edilmiş ayrıca aktif bölge koordinatları;

$x = 28.566$, $y = 36.942$, $z = 31.581$ olarak tespit edilmiştir. Amaçlanan YKL40 ilgili protein grubunun kristalografik yapısı olarak Protein data verileri veri bankalarında (<https://www.rcsb.org/>) 1HJW id kodlu çözünürlüğü 2.30 Å olan protein seçilmiştir (Şekil 5).

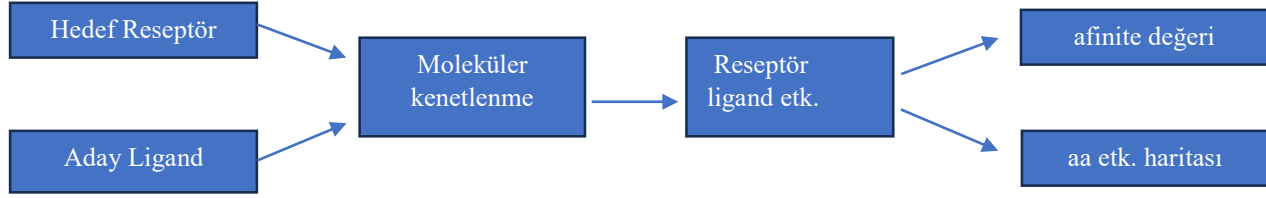


Şekil 5: 1HJW Proteinin yapısı(<https://www.rcsb.org/>)

2.7. Moleküler Kenetlenme Çalışmaları

Bu akademik çalışma Autodock Tools 1.5.5 sürümü tarafından efektör moleküllerin ve proteinlerin ‘.pdbqt’ formasyonunda kenetlenme dosyaları sağlanmıştır. Protein dosyası için; su molekülleri çıkarılıp Hidrojen atomları dahil edilmiştir. Büyüklüğü 40Å x 40Å x 40Å’lük-bir grid kutusu belirlenerek 1HJW proteinin aktif bölge için belirlenen x, y, z koordinatları belirlenerek ‘.pdbqt’ uzantılı kenetlenme dosyası sağlanmıştır. Kenetlenme çalışmaları süresince, proteinin aktif bölge koordinatları stabil kalması sağlanmıştır. Her bir molekül için Autodock Tools

programı kullanılarak '.pdbqt' uzantılı dosyalar ayrı ayrı hazırlanmıştır. Molekül programda açıldıktan sonra izlenen adımlar şu şekildedir (Şekil 6).



Şekil 6: Moleküllerin kenetlenme şeması

2.8. Protein-Ligand Etkileşimlerinin Görüntülenmesi

Bağlanma enerjileri komut istemi üzerinden hesaplandıktan sonra, elde edilen veriler BIOVIA Discovery Studio yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Bu analizler sırasında, protein-ligand etkileşim haritaları oluşturulmuş ve bu haritalarda, ligand molekülünün hedef proteinin aktif bölgesindeki amino asitlerle yaptığı bağ türleri ve bağ mesafelerini içeren görsel dosyalar kaydedilmiştir. Daha sonra, bu veriler daha ayrıntılı inceleme ve değerlendirme için tablo haline getirilmiştir.

2.9. Bitki Moleküllerin İlaç Olabilme Potansiyellerinin Değerlendirilmesi

Araştırmada, hedef moleküllerin ADME parametreleri özelliklerini hesaplamak ve ilaca dönüşme potansiyellerini belirlemek amacıyla SwissADME veri tabanı yazılımı kullanılmıştır (Daina ve diğerleri, 2017). Lipinski'nin beş kuralı teorisine göre, moleküllerin ağırlığının 500 Dalton'u geçmemesi gerekmektedir. Bu bilgiye dayanarak, büyük moleküllerin bağırsak ve kan bariyerleri boyunca geçirgenliğinin düşük olduğu ve hücre zarından geçemediği anlaşılmaktadır. LogP değeri, yani 1-oktanol/su çözünürlüğü oranı, 5'in altında olmalıdır. Yüksek logP değeri molekülün suda çözünürlüğünü azaltarak kan dolaşımına katılmasını engellerken, düşük logP değeri membran geçirgenliğini azaltır. Ayrıca, moleküldeki hidrojen bağ akseptör atom sayısının 10'dan fazla, hidrojen bağ donör atom sayısının ise 5'ten fazla olmaması gerekmektedir (Lipinski ve diğerleri, 2001).

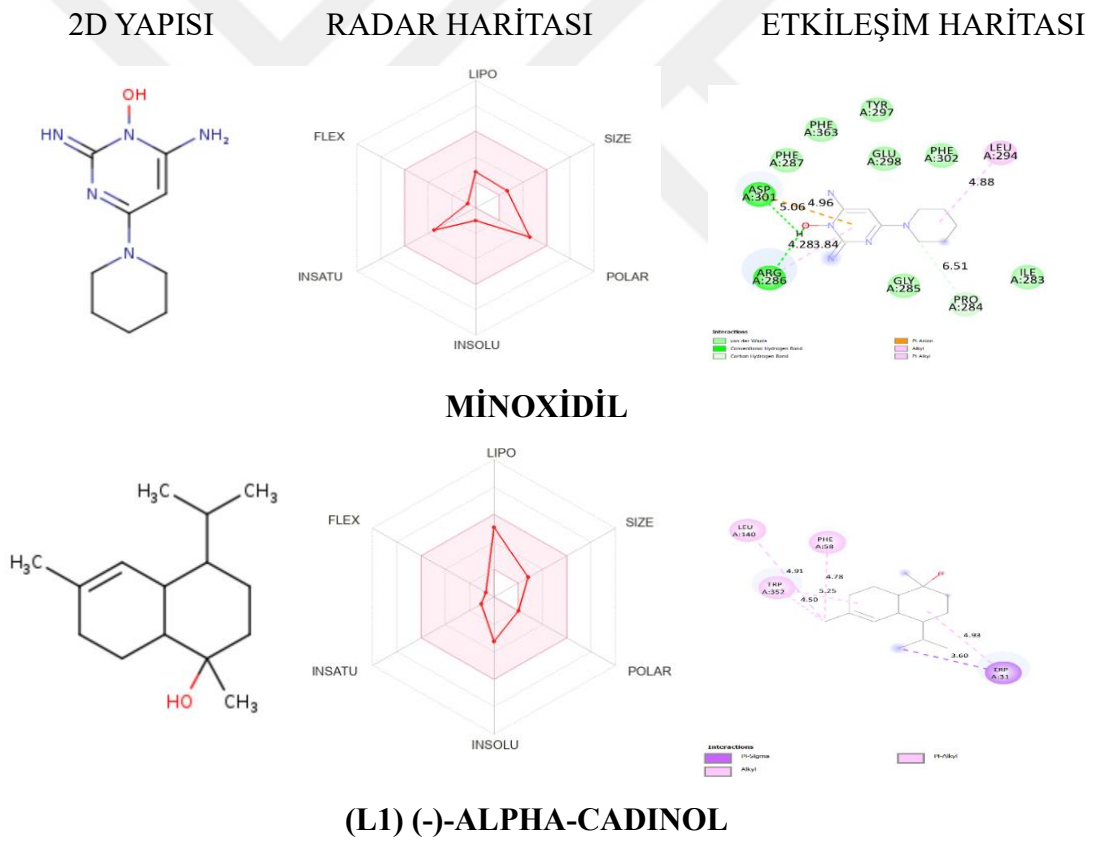
3.BULGULAR

Yapılan analizler sonucunda elde edilen ve aralarında korelasyon bulunan 69 adet moleküle ait 2D yapılar, 1HJW ile kenetlenmeleri sonucunda oluşan protein-ligand etkileşim değerleri, SwissADME değerlerine ait radar haritaları ve ligand-aminoasit etkileşim tabloları bulgular kısmını takip eden başlıklar altında verilmiştir.

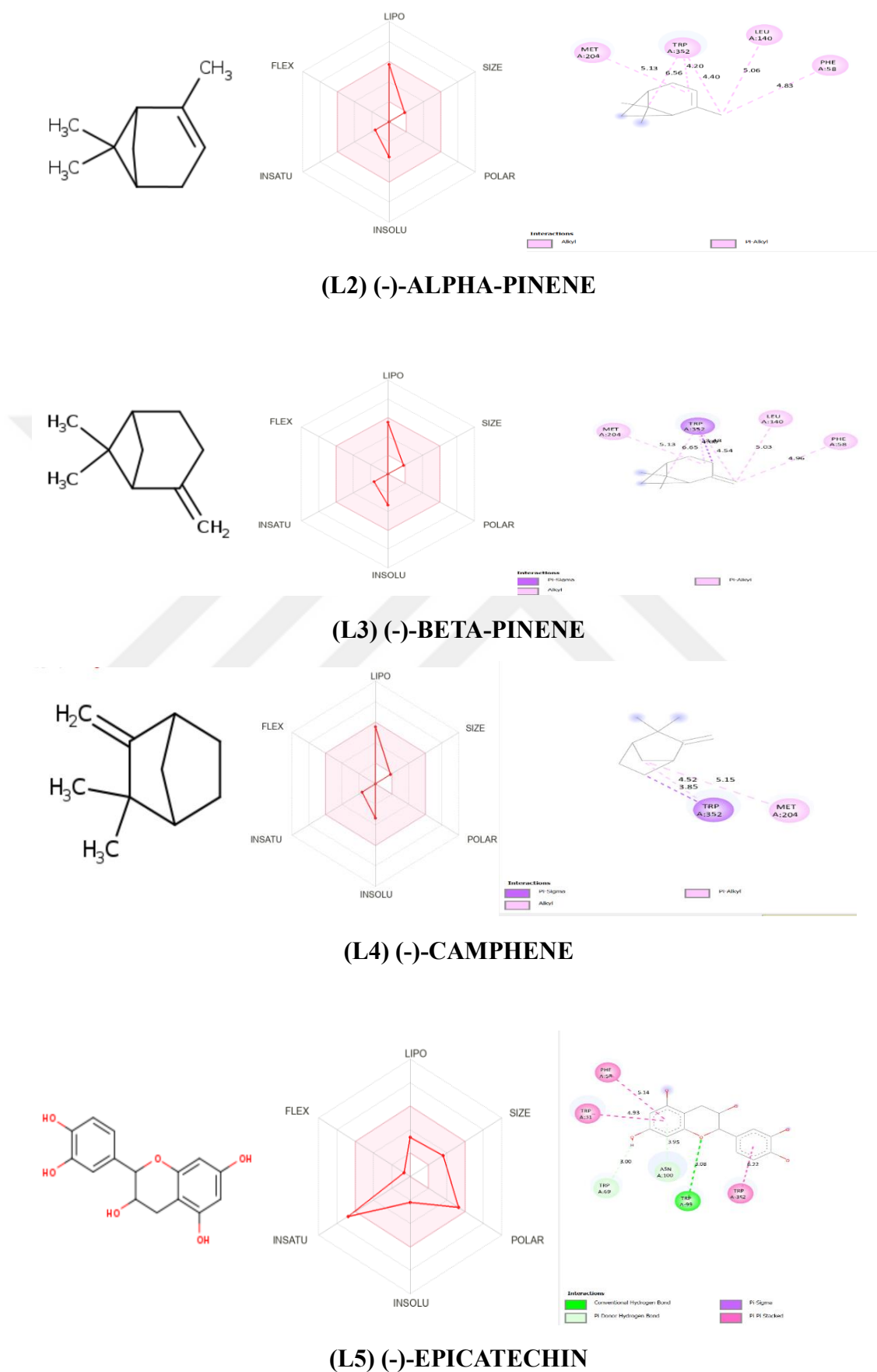
3.1.Moleküllerin İki Boyutlu yapıları, Etkileşim ve Radar Haritaları

Tespiti gerçekleştirilen 69 adet aday molekül ve referans olarak kabul edilen bir adet ilaç molekülüne ait 2D yapılar, BIOVIA Discovery Studio programı ile elde edilen etkileşim haritaları ve SwissADME veri tabanından alınan biyoyararlanım radar haritaları Tablo 2 de verilmiştir.

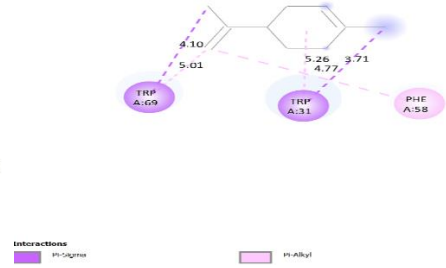
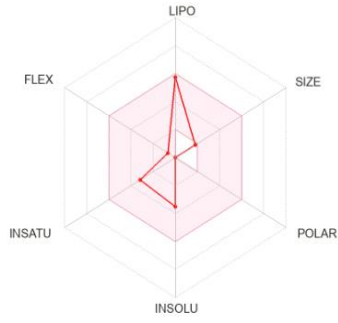
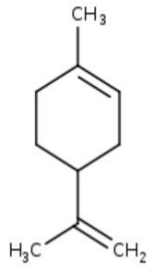
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları



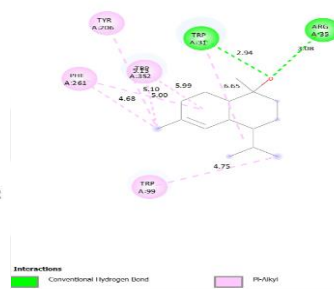
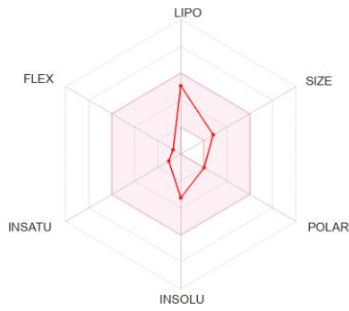
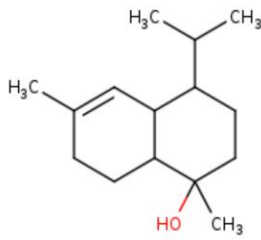
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



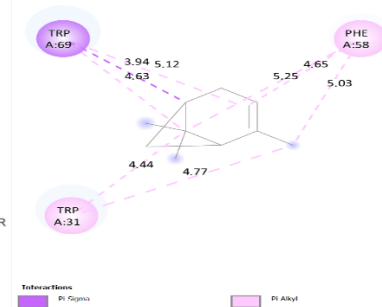
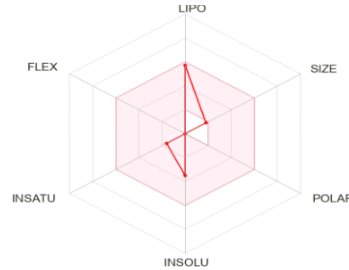
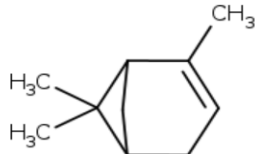
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



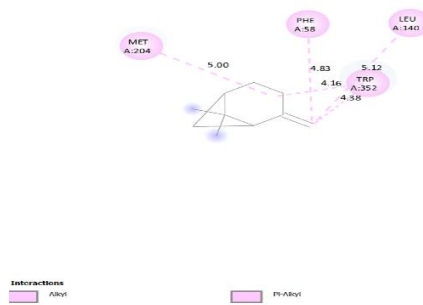
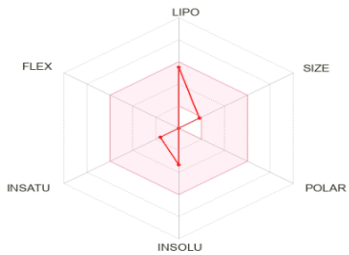
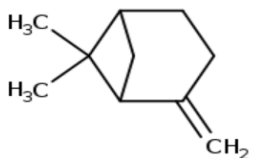
(L6) (-)-LIMONENE



(L7) (-)-T-MUUROLOL

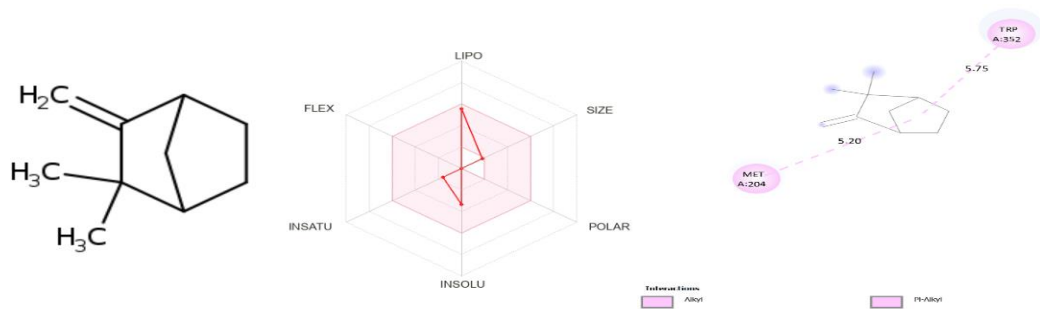


(L8) (+)-ALPHA-PINENE

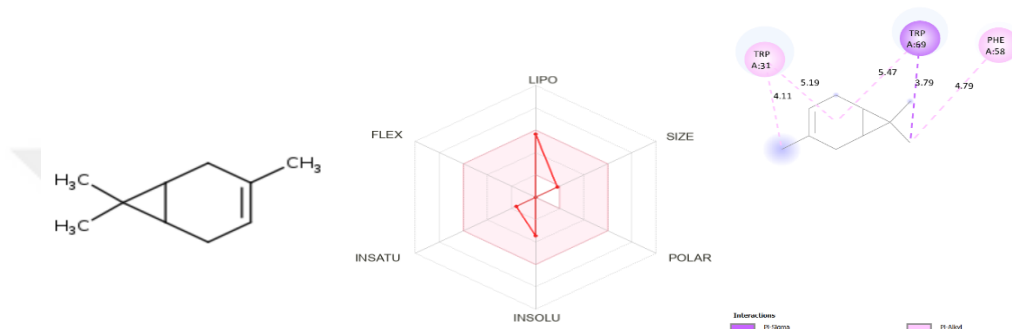


(L9) (+)-BETA-PINENE

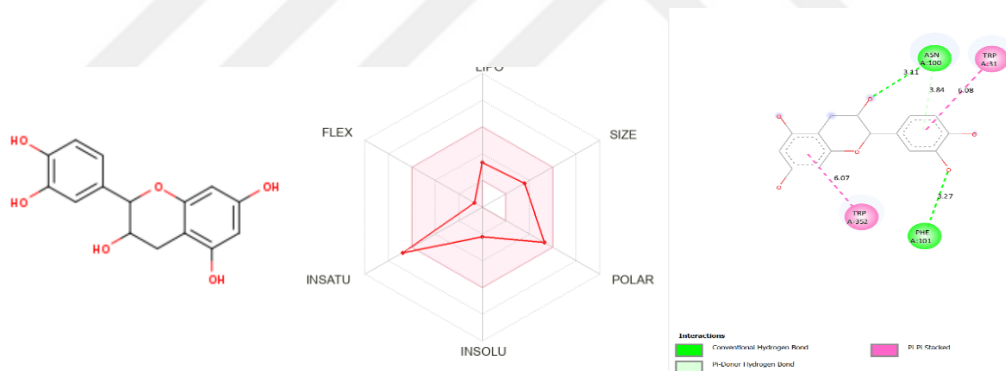
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



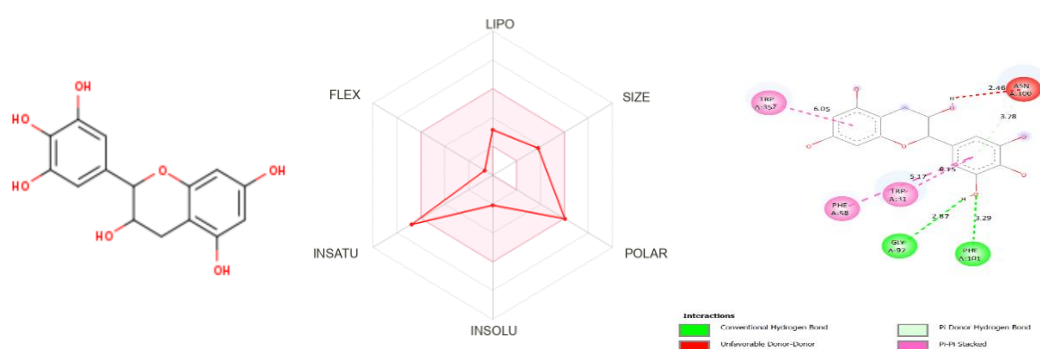
(L10) (+)-CAMPHENE



(L11) (+)-CAR-3-ENE

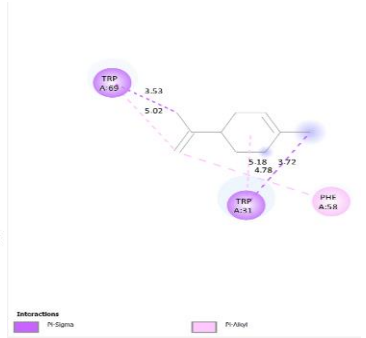
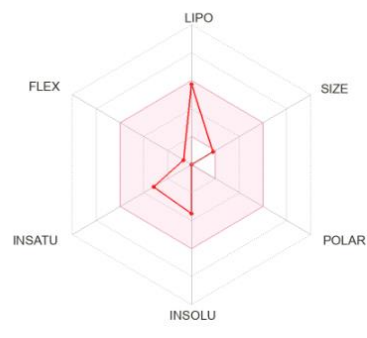
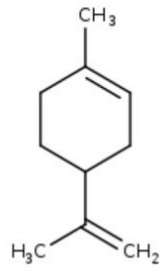


(L12) (+)-CATECHIN

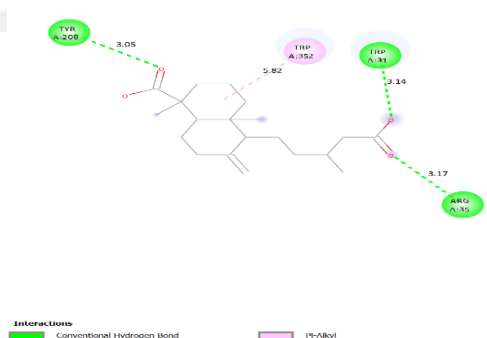
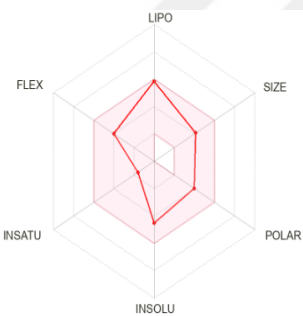
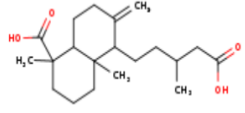


(L13) (+)-GALLOCATECHIN

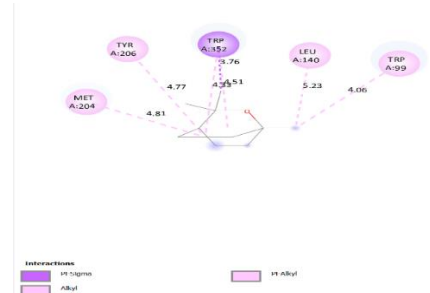
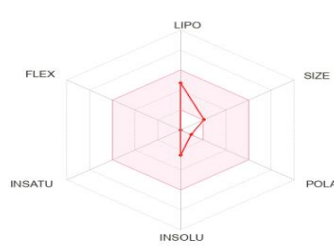
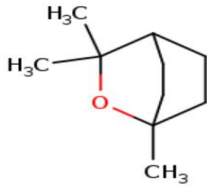
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



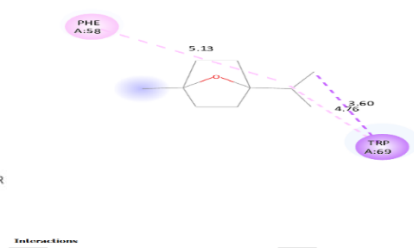
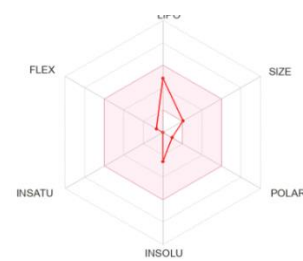
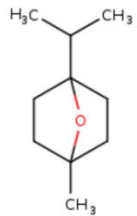
(L14) (+)-LIMONENE



(L15) (+)-PINIFOLIC-ACID

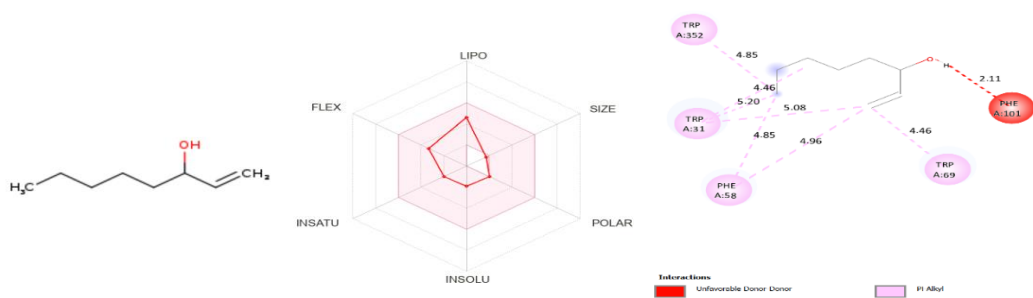


(L16) 1,8-CINEOLE

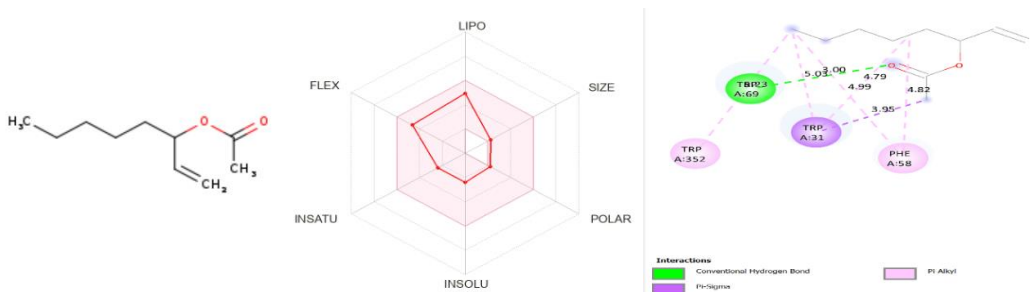


(L17) 1-4-CINEOLE

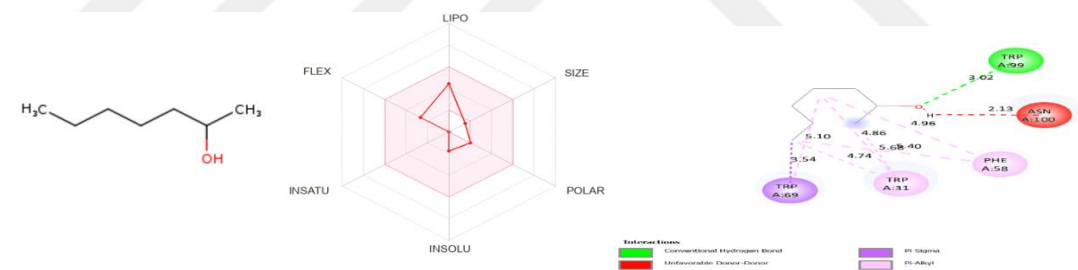
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



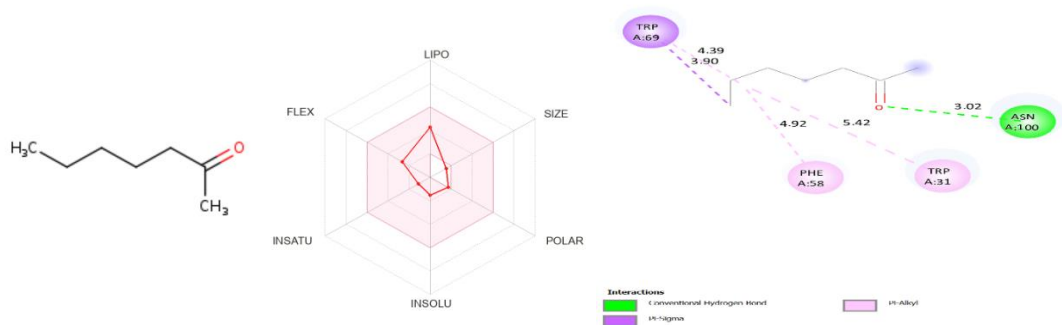
(L18) 1-OCTEN-3-OL



(L19) 1-OCTEN-3-YL-ACETATE

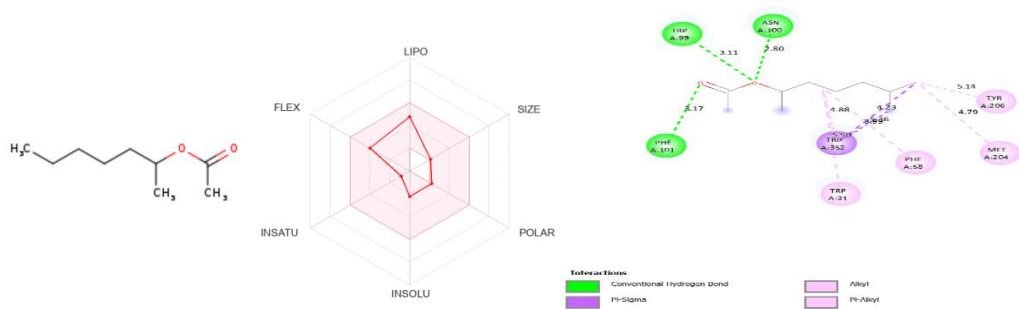


(L20) 2-HEPTANOL

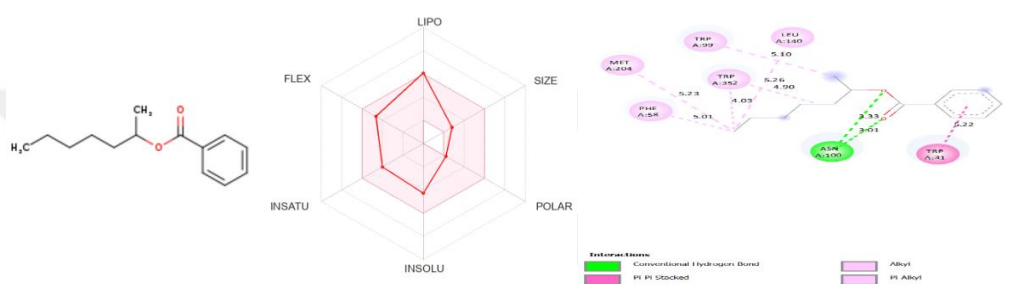


(L21) 2-HEPTANONE

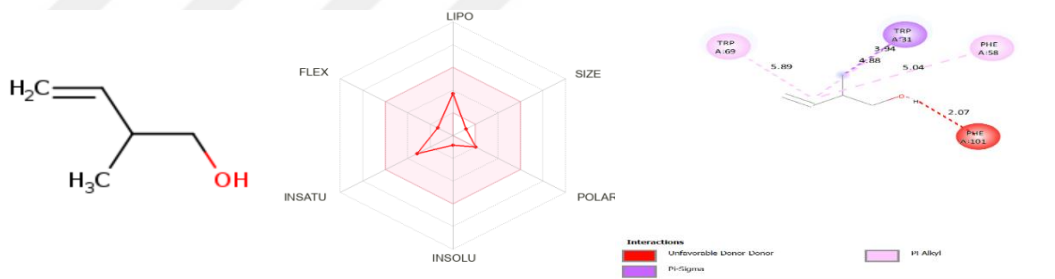
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



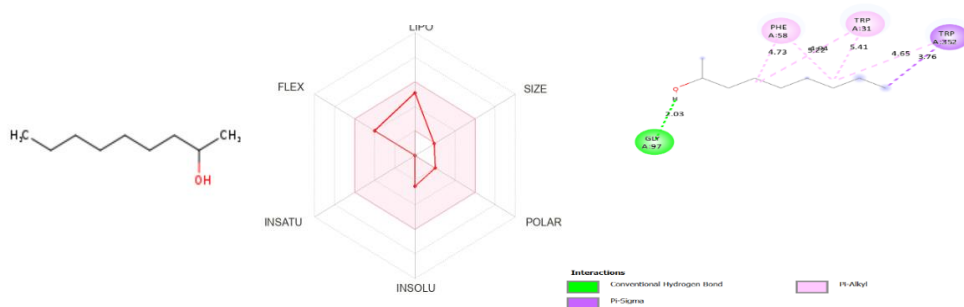
(L22) 2-HEPTYL-ACETATE



(L23) 2-HEPTYL-BENZOATE

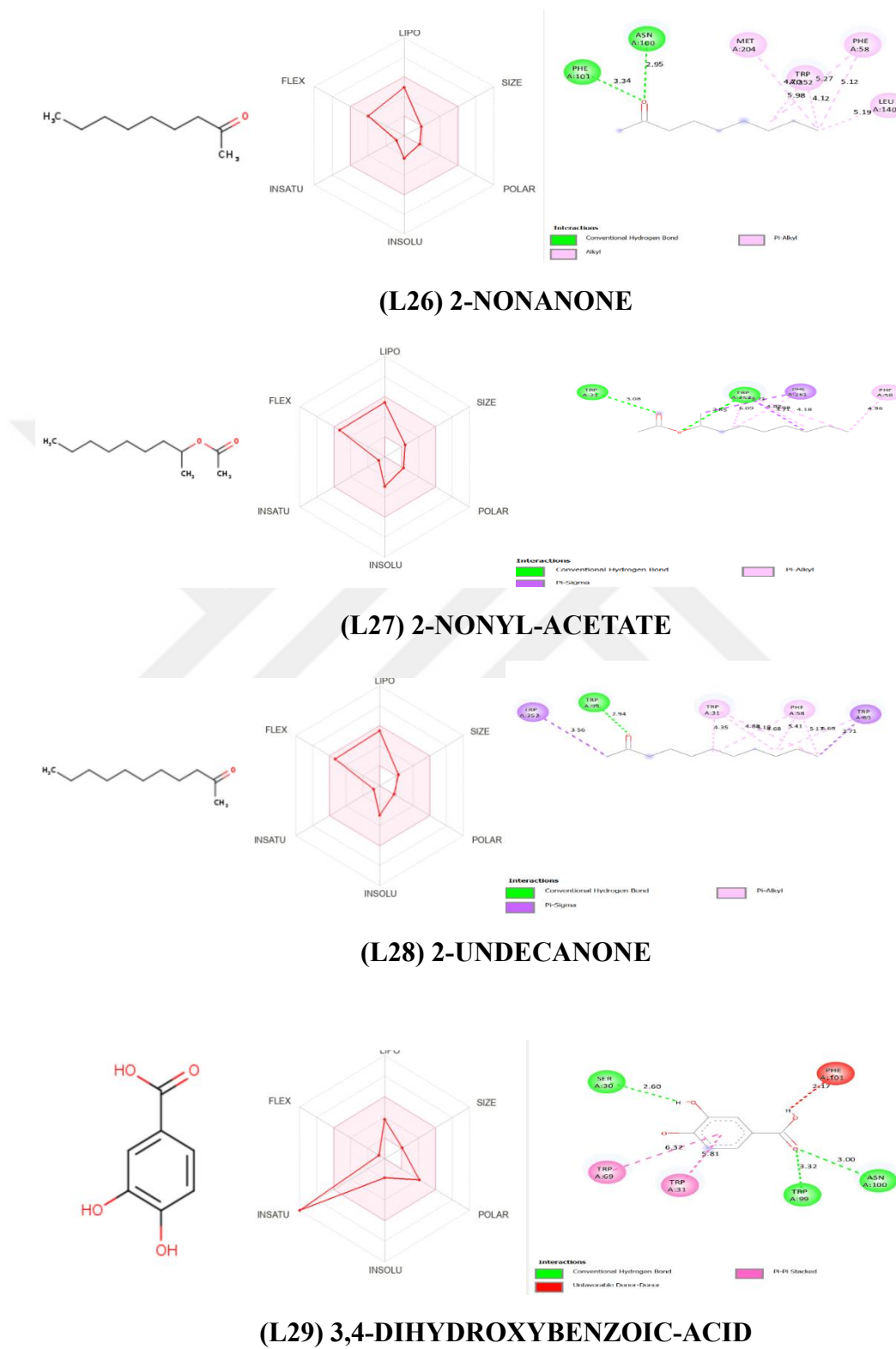


(L24) 2-METHYL-BUT-3-EN-1-OL



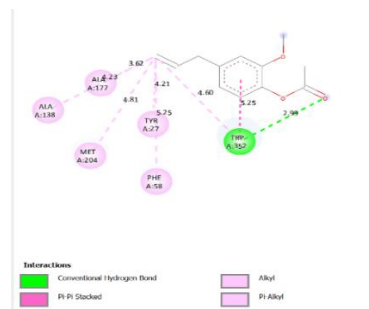
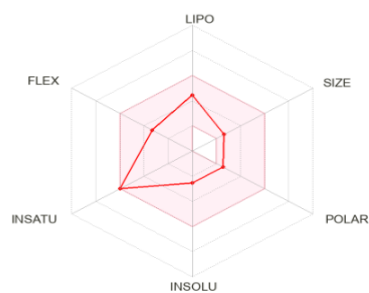
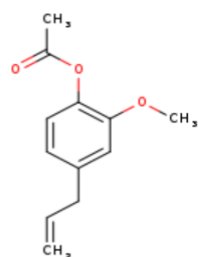
(L25) 2-NONANOL

Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)

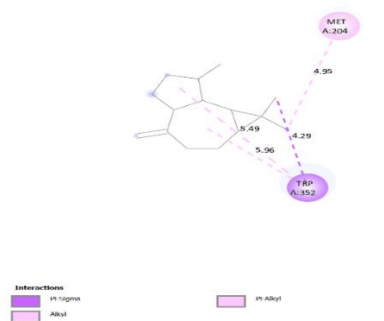
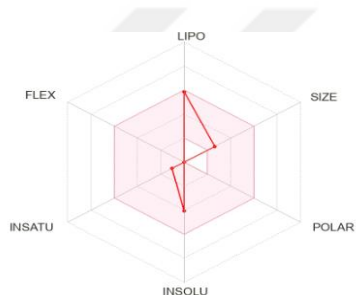
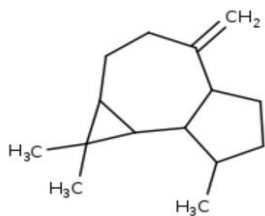




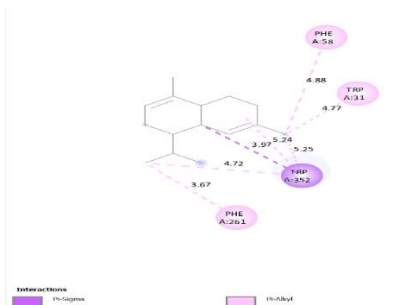
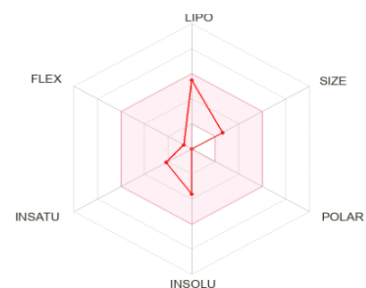
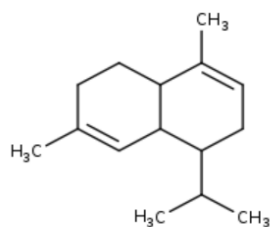
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



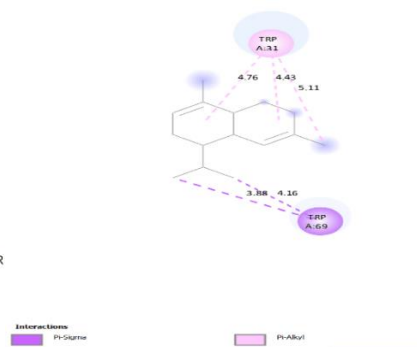
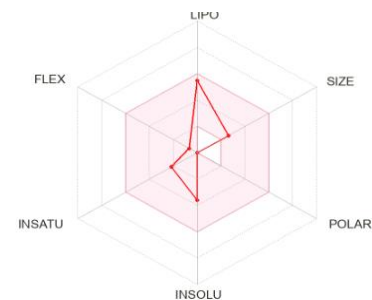
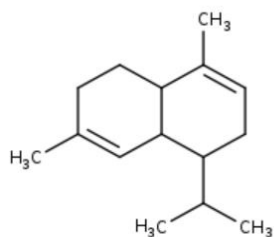
(L34) ACETYL-EUGENOL



(L35) ALLO-AROMADENDRENE

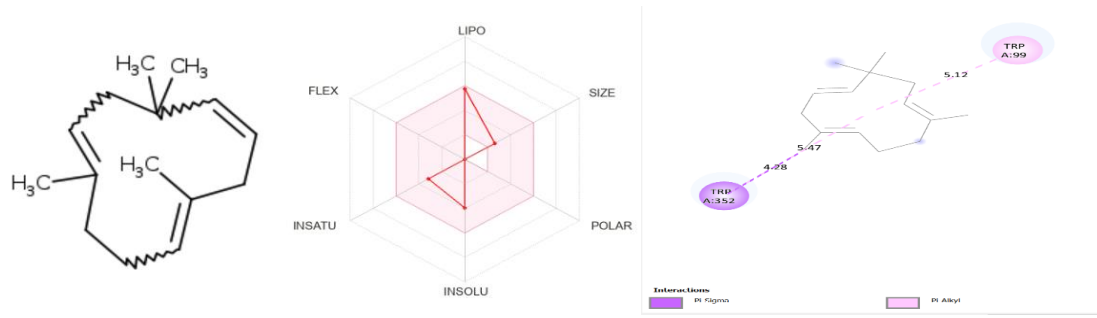


(L36) ALPHA-AMORPHENE

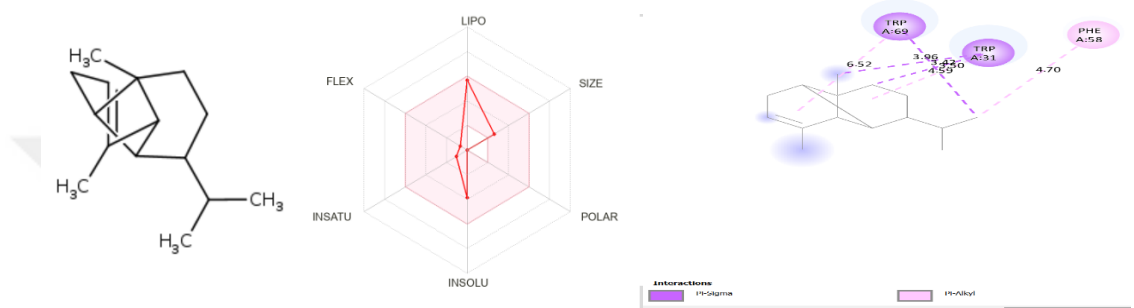


(L37) ALPHA-CADINENE

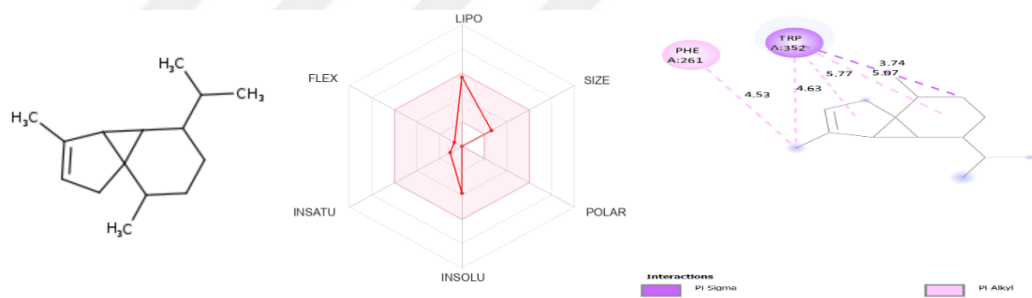
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



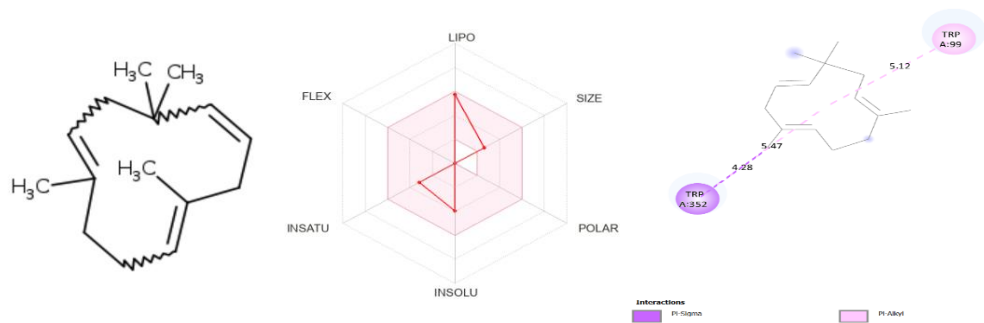
(L38) ALPHA-CARYOPHYLLENE



(L39) ALPHA-COPAENE

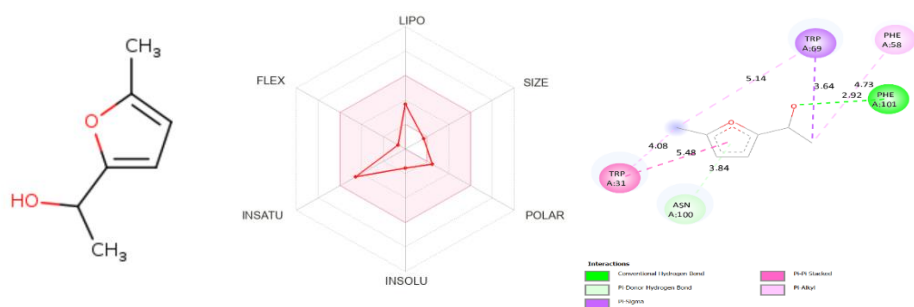


(L40) ALPHA-CUBEBENE

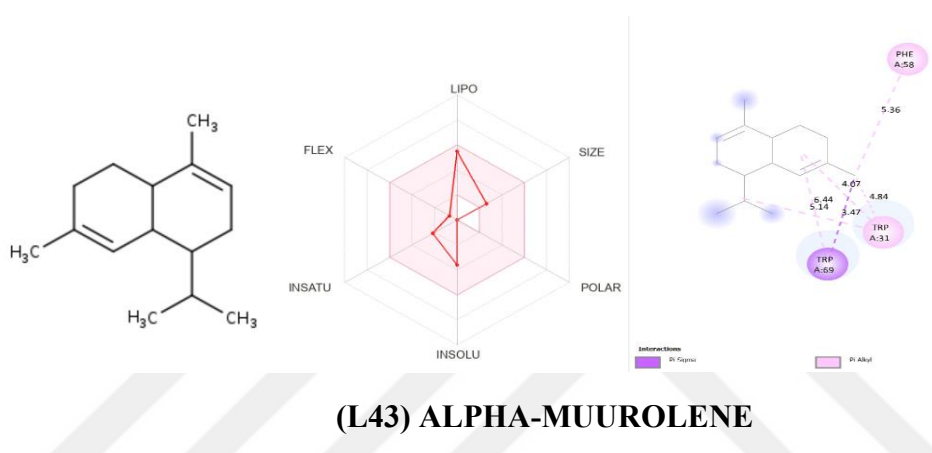


(L41) ALPHA-HUMULENE

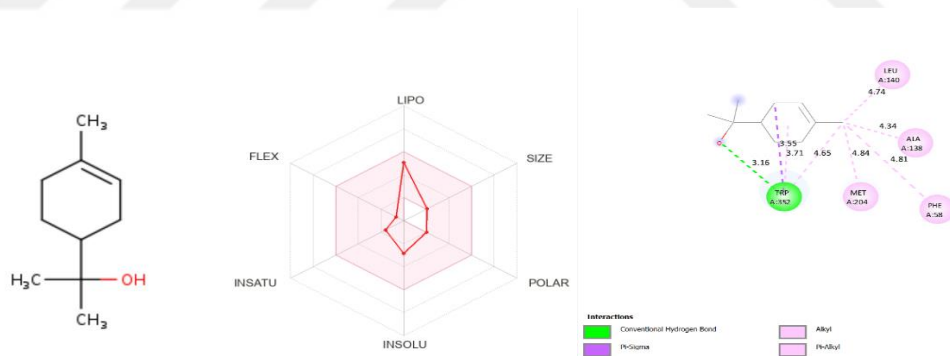
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



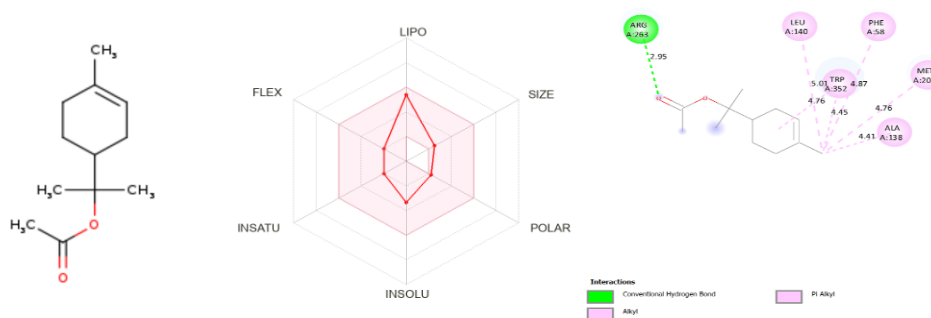
(L42) ALPHA-METHYL-FURFURYL



(L43) ALPHA-MUUROLENE

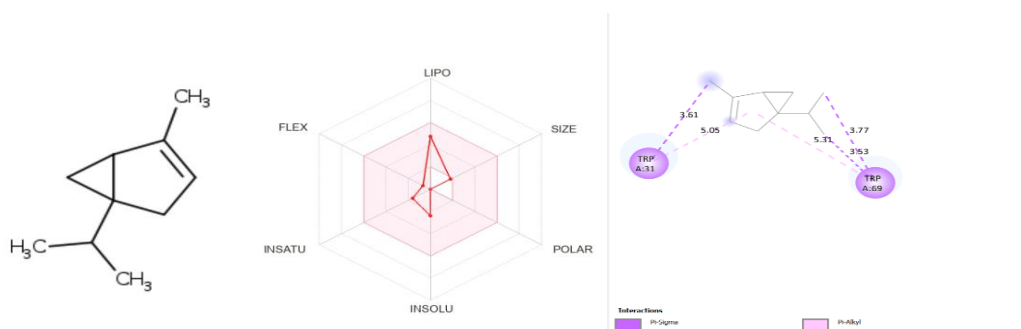


(L44) ALPHA-TERPINEOL

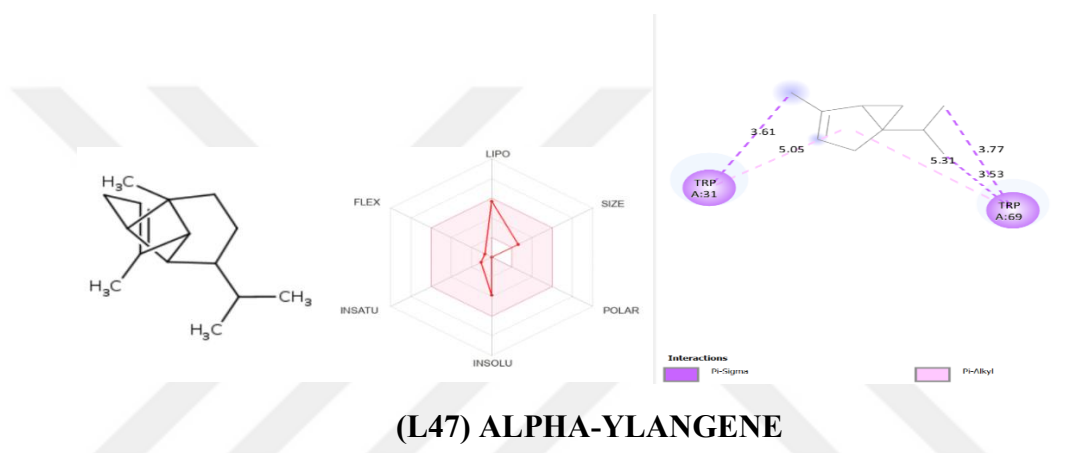


(L45) ALPHA-TERPINYL-ACETATE

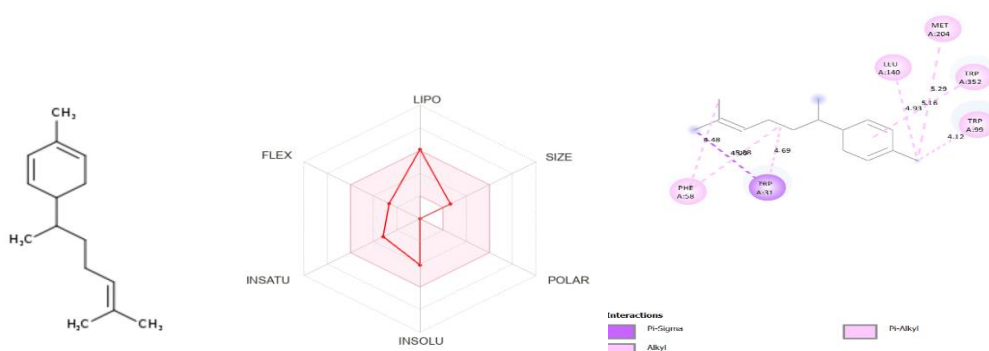
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



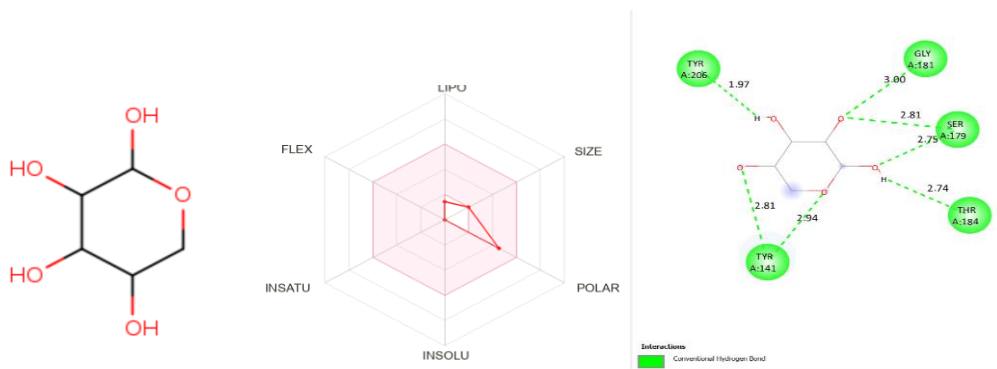
(L46) ALPHA-THUJENE



(L47) ALPHA-YLANGENE

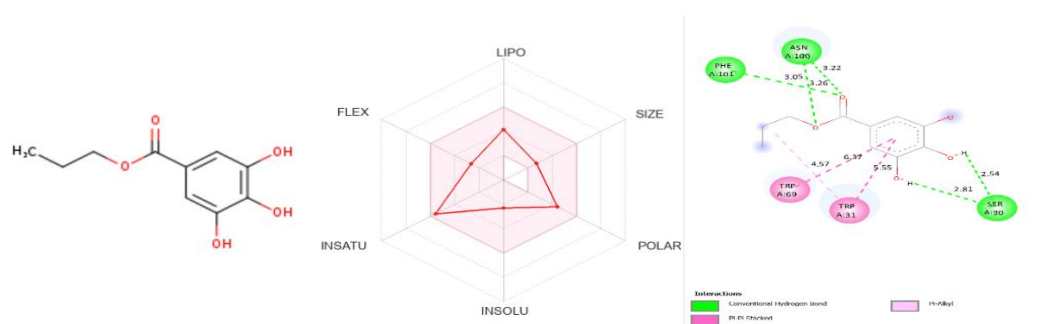


(L48) ALPHA-ZINGABERENE

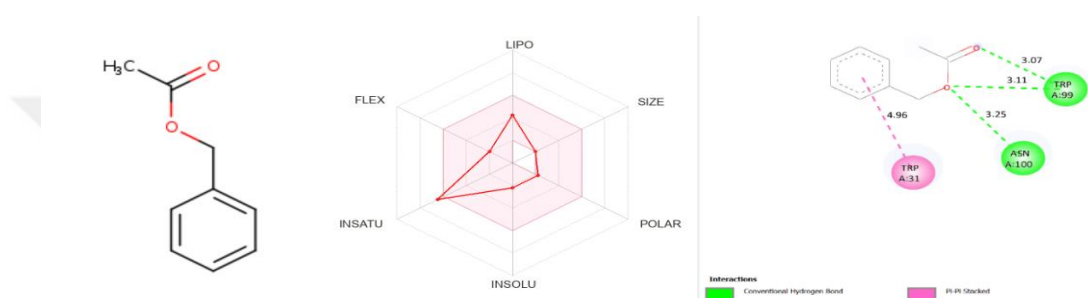


(L49) ARABINOSE

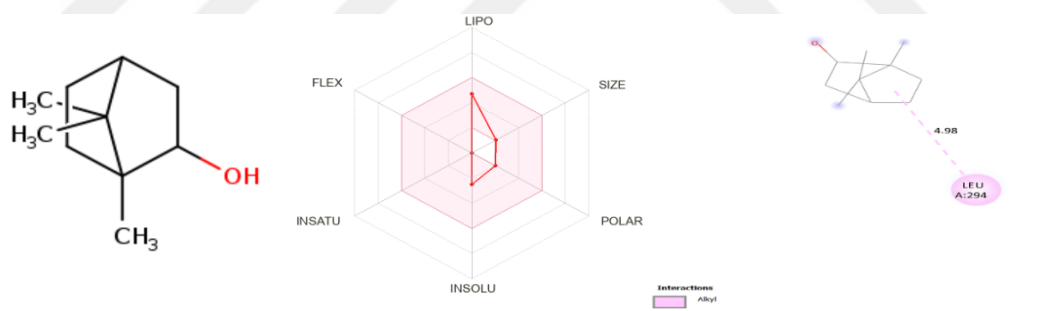
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



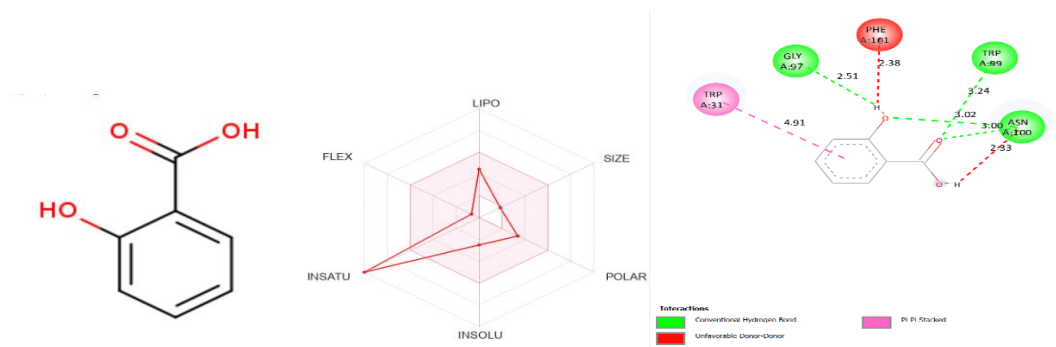
(L50) BENZOIC-ACID-PROPYL-ESTER



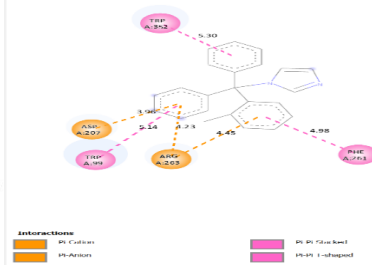
(L51) BENZYL-ACETATE



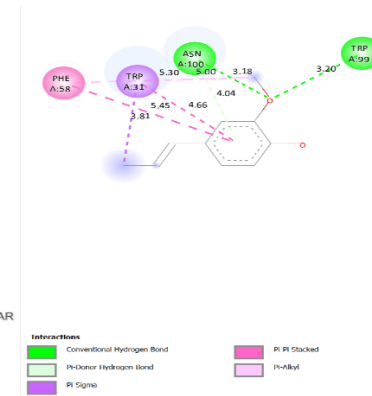
(L52) BORNEOL



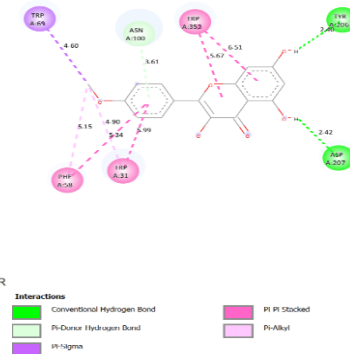
(L53) DANDRUFF



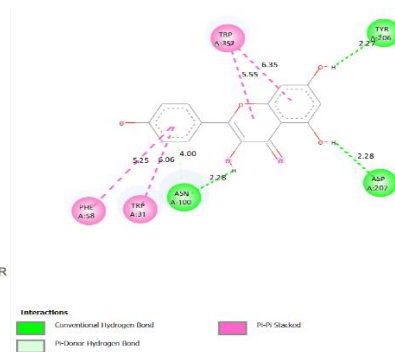
(L54) ECZEMA



(L55) ISOEUGENOL

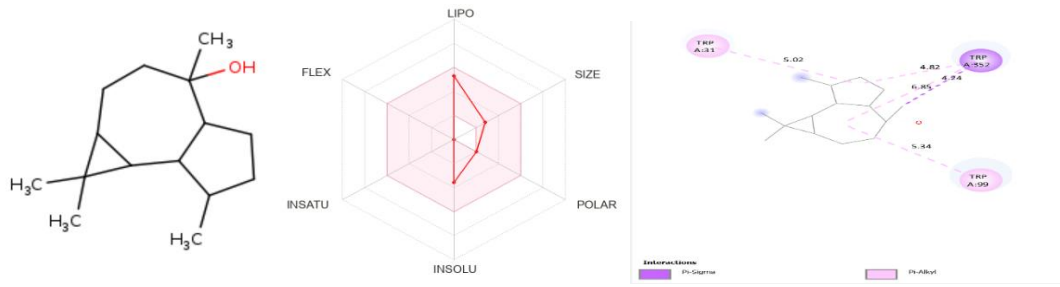


(L56) KAENPFERIDE

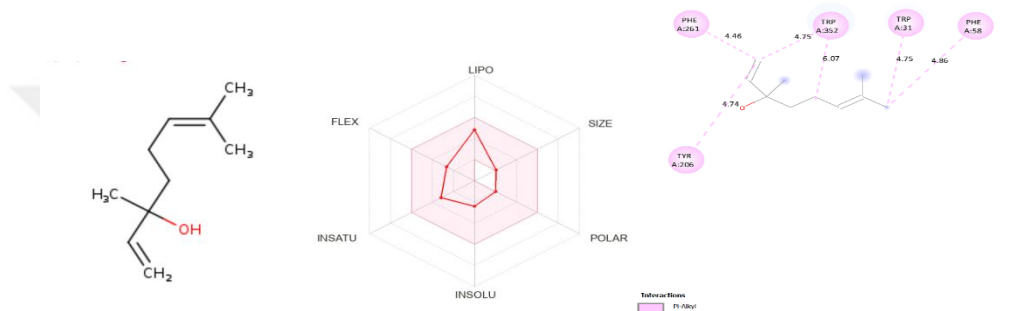


(L57) KAENPFEROL

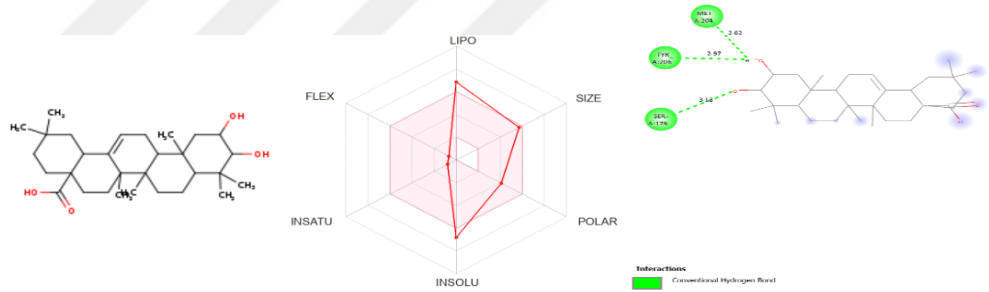
Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)



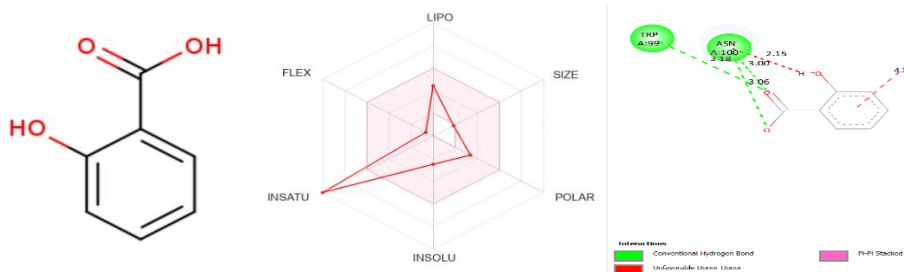
(L58) LEDOL



(L59) LINALOL



(L60) MASLIC-ACID



(L61) PSORIÀSIS



(L62) QUINIC-ACID



(L63) RESIN

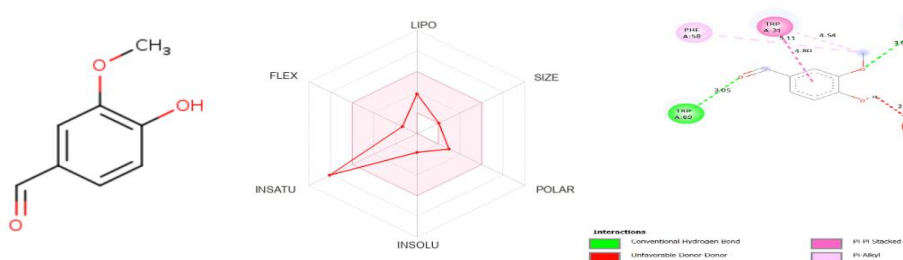
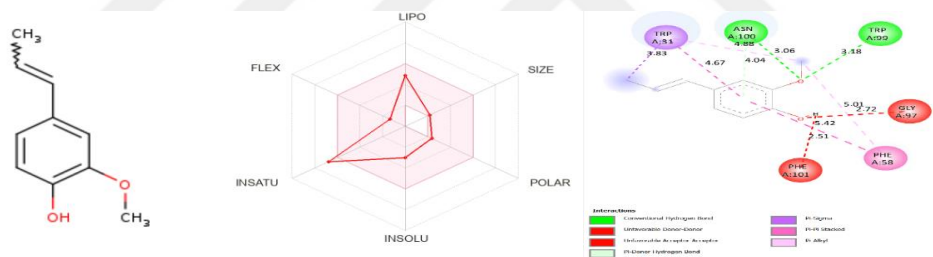
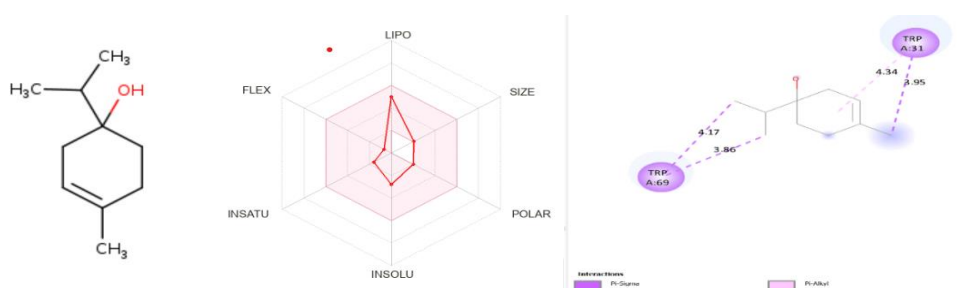
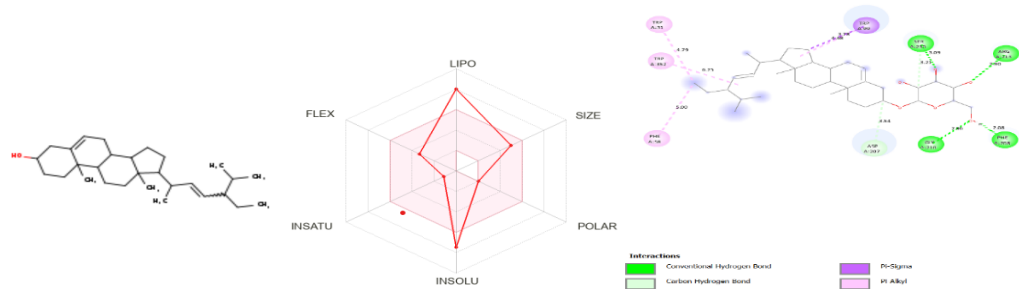


(L64) RIBOFLAVIN



(L65) SORE

Tablo 2: Etken moleküllerin 2D yapıları, etkileşim radarları (Devam)

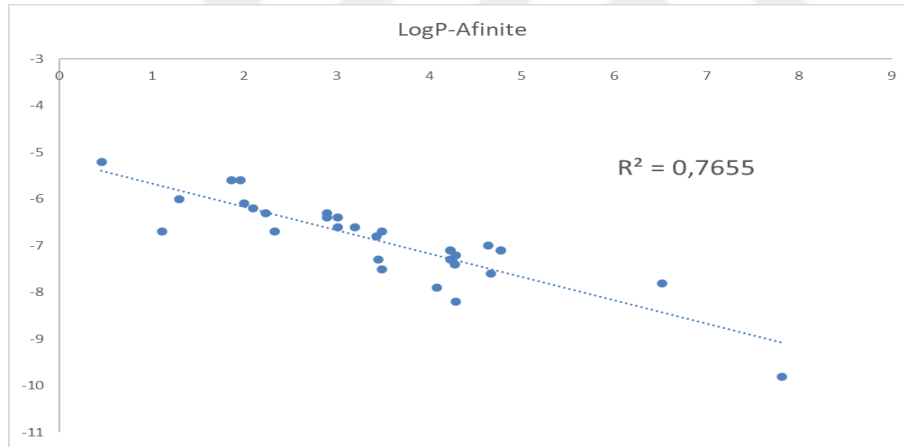


3.2.Moleküllerin Amino Asit Etkileşimleri ve Bağ Mesafeleri

Tez çalışmasında, etken moleküller arasında *in-silico* olarak çalışmaya dahil edilen 69 adet molekül ve çalışma için hedef protein olan 1HJW ile kenetleme sonucunda amino asitler; Tirozin (TYR), Triptofan (TRP), Glisin (GLY), Fenilalanin (PHE), Treonin (THR), Metiyonin (MET), Arjinin (ARG), Lösin (LEU), Aspartik Asit (ASP), Glutamik Asit (GLU), Serin (SER), Asparajin (ASN), Alanin (ALA)'dir.

3.3.QSAR Parametreleri LogP-Afinite Analiz Grafiği:

Tez çalışmasında 31 etken molekül ve 1 referans ilaç molekülüne ait fizikokimyasal parametre değerlerinin tamamı sonuç kısmında tablo halinde verilmiştir. Bu başlık altında ise LogP-Afinite analizinde bulunan değerlere ait sonuçlar ve grafik 1'de verilmiştir.



Grafik 1: LogP-Afinite analizinde bulunan değerlere ait sonuçlar(exel)

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında; AA için seçilen ardıç katranı, sedir katranı, karanfil ve çam terebentin bitkilerinden DR. DUKE’ te toplam 870 tane molekül tespit edilmiştir. Bu moleküller öncelikle SwissADME programında testten geçen toplam molekül sayısı 69’a indirilmiştir. Ardından yapılan hesaplamalar sonucunda bütün bu 69 tane molekülün bağlanma afiniteleri ve diğer bu kimyasal parametreleri hesaplanmıştır. Lipofilisite proteini ve ligand arasındaki bağlanma özelliklerinden en kritik olanlardan bir tanesidir. Lipofilisiteye karşı bağlanma afinitesi arasındaki regresyon analizi yapıldığında 69 tane molekül içerisinde bizim için 31 tane molekül kalmıştır ve elde edilen regresyon değeri ise 0,7655 olarak tayin edilmiştir. Bu değer kabul edilebilir sınırlar içerisinde. Hatta oldukça iyi seviyede bir değerdir. Referans ilaç molekülü olarak seçilen minoksidil molekülü için elde edilen bağlanma afinitesi -6,7 olarak bulunmuştur. Regresyon da alınan 31 molekülün içerisinde 17 tanesi minoksidil molekülünden daha yüksek aktiviteye sahiptir. Bu oldukça iyi bir sayıdır. Hemen hemen yarısının referans kimyasal tabanlı molekülünden daha yüksek olması önemlidir. Çalışılan etken moleküller bitkisel tabanlı olduğu için 17 tane bitkisel etkinin kimyasal minoksidil molekülünden daha iyi olması bu tezin hipotezini destekler niteliktedir. Etkileşime giren moleküllerin lipofilisite değerlerine bakıldığı zaman minoksidil’in lipofilisite değeri 1,11 olarak hesaplanırken diğer moleküllerdeki lipofilisite değeri ise daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Özellikle Stigmasterol molekülü için bağlanma afinitesi en iyi olarak değer bulunmuştur. -9,8 kJ/mol onluk değeri ile en iyi sonuç bulunmuştur. Stigmasterol’e bakıldığında lipofilisite değeri çok yüksektir. Aynı zamanda lipofilisite değeri 2,73 düşük değerine sahip Eczema molekülü -9,5 afinite değeriyle dikkat çekmiştir. Çalışılan moleküllerin tamamının lipofilisitesinin pozitif olması YKL 40 proteinin aktif bölge amino asitlerinin uygun karakterde olduğunu ve etkileşimi girecek molekülünün de uygun karakterde olması gerekliliği hipotezi desteklemiştir. Bir diğer durum ise tablo 4’te verilen etkileşim haritalarına bakıldığında, aktif bölge amino asitler ile ligandların arasındaki bağ mesafeleri ve tipleri görülmektedir. Burada en çok etkileşime girilen amino asitler Triptofan31, Fenialanin58, Triptofan352, Metiyonin204, Triptofan69, Triptofan99 ve Asparjin100 olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı aminoasitler ile istenmeyen bağ etkileşimlerine girilmiştir. Asperjin100 ile daha çok hidrojen bağ etkileşimine girilmiştir. Burada önemli olan veri ise minoxidil molekülünün aktif bölge içerisindeki düşük bir

etkileşime girmesi Prolin284 ile olmuştur. Oldukça uzun (6,51 etkileşim sınırları) sayılabilecek bir bağ etkileşime girdiği görülmüştür.

Bu çalışmada BIOVIA Discovery Studio Programı, Autodock Tolls Programı ve Spartan'14 Programı ile Dr. DUKE'ten alınan Lipinski kurallarına uyan 69 tane molekül çalışılmıştır. Bu moleküllerin fizikokimyasal parametreler aşağıdaki **Tablo 3**'te sıralanmıştır. Tablo 3'te referans ilaç molekülü olan minoxidil molekülünün verileri kenetlenme ve bağlanma afinitesi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3: moleküllerin fizikokimyasal parametreleri

	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	Y
Molekül	Hacim	Alan	Lipofilisite	EHOMO	ELUMO	DİPOL MOMENT	MA	BAĞLANMA AFİNİTESİ
D1	210,15	233,35	1,11	-8,54	-0,04	5,48	209,253	-6,7
L1	265,54	276,79	3,49	-9,14	1,52	1,93	222,372	-7,5
L2	170,76	184,58	2,90	-8,96	1,52	0,49	136,238	-5,8
L3	170,82	184,14	2,95	-9,47	1,45	1,01	136,238	-5,6
L4	170,40	183,18	2,95	-9,66	1,46	0,71	136,238	-5,4
L5	271,34	288,67	-3,72	-8,96	-0,46	1,38	290,271	-8,5
L6	176,77	197,36	3,01	-9,09	1,42	1,03	136,238	-6,4
L7	265,46	276,26	3,49	-9,11	1,55	2,40	222,372	-6,7
L8	170,76	184,58	2,90	-8,96	1,52	0,49	136,238	-5,7
L9	170,82	184,14	2,95	-9,47	1,45	1,01	136,238	-5,5
L10	170,40	183,18	2,95	-9,66	1,46	0,71	136,238	-5,5
L11	173,18	189,16	2,90	-9,01	1,64	0,66	136,238	-6,3
L12	271,36	288,59	-3,72	-8,64	-0,07	2,32	290,271	-8,3
L13	278,56	296,75	-480	-8,63	-0,08	3,85	306,270	-8,3
L14	176,77	197,36	3,01	-9,09	1,42	1,03	136,238	-6,6
L15	366,08	372,24	4,67	-9,53	0,54	3,94	336,472	-7,6
L16	182,05	195,34	1,86	-9,37	2,66	1,60	154,253	-5,6
L17	184,93	202,67	2,00	-9,71	2,68	1,71	154,253	-6,1
L18	166,00	198,09	2,48	-10,37	0,77	1,64	128,215	-5,1
L19	207,06	239,98	2,71	-10,48	0,77	1,99	170,252	-5,5
L20	151,58	182,59	2,12	-10,41	2,92	2,09	116,204	-4,8
L21	146,39	175,93	2,11	-10,12	0,76	3,36	114,188	-4,8
L22	192,86	227,71	2,35	-10,82	0,94	2,30	158,241	-5,5
L23	258,65	289,22	3,45	-10,00	-0,52	2,43	220,312	-7,3
L24	110,18	134,63	1,10	-10,19	0,90	2,12	86,134	-4,3
L25	188,49	223,14	2,96	-10,37	2,87	1,90	144,258	-4,9
L26	183,29	216,41	2,94	-10,12	0,75	3,35	142,242	-5,2
L27	229,78	268,27	3,19	-10,81	0,94	2,31	186,295	-5,5
L28	229,78	268,27	3,19	-10,81	0,94	2,31	186,295	-5,8
L29	142,06	164,03	-1,37	-8,87	-0,19	3,90	154,165	-6,5
L30	252,22	249,13	3,20	-9,14	1,40	1,50	220,356	-6,6
L31	159,75	187,92	1,96	-9,28	0,79	3,09	126,199	-5,6
L32	335,00	383,96	3,34	-10,38	0,50	1,23	288,428	-5,9

L33	347,12	347,83	3,88	-8,92	0,21	1,30	318,457	-8,8
L34	138,20	155,94	1,30	-9,99	-0,56	3,45	120,151	-6,0
L35	226,50	254,60	0,20	-8,82	0,03	1,88	206,241	-6,5
L36	250,80	257,30	4,28	-9,45	1,58	1,19	204,357	-7,4
L37	253,46	263,39	4,29	-8,92	1,74	0,78	204,357	-7,2
L38	253,66	264,99	4,29	-8,98	1,61	0,91	204,357	-8,2
L39	259,09	268,10	4,78	-8,91	1,53	0,89	204,357	-7,1
L40	249,33	259,31	4,23	-8,91	1,55	0,51	204,357	-7,3
L41	253,23	267,60	4,23	-8,91	1,45	0,59	204,357	-7,1
L42	256,09	268,10	4,78	-8,91	1,53	0,89	204,357	-7,1
L43	140,82	166,06	-0,63	-9,13	0,46	2,71	126,155	-5,1
L44	253,41	263,19	4,29	-8,89	1,71	0,78	204,357	-5,9
L45	187,91	207,49	2,10	-8,94	1,75	1,82	154,253	-6,2
L46	228,44	248,13	2,33	-9,12	1,02	2,41	196,290	-6,7
L47	175,45	195,60	2,90	-9,02	1,40	0,30	136,238	-6,4
L48	249,33	259,31	4,23	-8,91	1,55	0,51	204,357	-7,1
L49	263,10	283,30	4,64	-8,55	0,74	0,80	204,357	-7,0
L50	134,23	158,87	-1,84	-10,34	1,06	1,38	150,130	-4,9
L51	206,85	235,63	-1,37	-9,22	-0,90	0,53	212,201	-6,5
L52	166,65	190,54	0,89	-9,73	-0,08	2,28	150,177	-6,2
L53	134,63	154,40	-0,29	-9,62	-0,77	3,69	138,122	-6,2
L54	353,85	342,55	2,73	-9,22	-0,44	4,12	344,845	-9,5
L55	184,38	206,83	0,18	-8,33	0,06	1,29	164,204	-6,3
L56	280,64	293,50	-3,35	-8,72	-1,13	3,93	300,266	-8,6
L57	261,00	275,14	-3,46	-9,14	-1,04	4,69	286,239	-8,3
L58	263,25	275,36	3,43	-9,84	2,81	2,38	222,372	-6,8
L59	196,74	223,59	2,55	-9,29	0,95	2,67	154,253	-5,1
L60	508,77	476,28	6,52	-9,24	0,72	4,16	472,710	-7,8
L61	134,63	154,40	-0,29	-9,62	-0,77	3,69	138,122	-6,2
L62	170,15	192,60	-2,09	-10,35	-0,26	2,14	192,167	-5,5
L63	251,27	257,96	4,08	-8,59	1,70	0,44	204,357	-7,9
L64	351,43	359,56	-2,27	-9,44	-2,02	8,13	376,369	-8,3
L65	106,75	124,52	0,46	-9,10	0,13	1,36	94,113	-5,2
L66	489,92	487,80	7,82	-9,25	1,36	2,56	412,702	-9,8
L67	187,771	206,01	2,23	-9,29	1,38	1,86	154,253	-6,3
L68	184,38	206,83	0,18	-8,33	0,06	1,29	164,204	-6,3
L69	155,26	177,32	-1,53	-8,87	-0,76	2,85	152,149	-5,8

Aktif bölgedeki etkileşime girilen en önemli aminoasitlerin tespit edilmesi için yapılan etkileşim haritaları ve bağ mesafeleri içeren excel tablosu aşağıdaki **tablo 4'** te verilmiştir. Bu tabloya bakıldığında en çok etkileşime girilen aminoasitler; TRP31, PHE58, TRP69, TRP99, ASN100, PHE101, LEU140, MET204, TRP352'dir. Bu amino asitler; sigma bağı, pi-alkali bağı, pi-sigma bağı yapmıştır.

Tablo 4: Bitki aktif moleküllerinin etkileşime girdiği amino asitleri

	TYR27	SER30	TRP31	ARG35	PHE38	TRP69	GLY97	GLY98	TRP99	ASN100	PHE101	ALA138	LEU140	TYR141	ALA177	SER179	ALA180	MET204	TYR206	PHE261	PRO284	ARG286	LEU294	ASP301	TRP352
minoxidil																					6.51	3.84	4.88	4.96	
L1			3.60		4.78								4.91												4.50
L2					4.83								5.06						5.13						4.20
L3					4.96								5.03						5.13						3.48
L4																			5.15						3.85
L5			4.93		5.13	3.00			3.08	3.95															6.22
L6			3.71		4.77	4.10																			
L7			2.94	3.08					4.75										5.13	4.68					5.10
L8			4.44		4.65	3.94																			
L9					4.83								5.12						5.00						4.16
L10																		5.20							5.75
L11			4.11		4.79	3.79																			
L12			6.08							3.11	3.27														6.07
L13			6.15		5.17		2.87			2.46	3.29														6.05
L14			3.72		4.78	3.53																			
L15			3.14	3.17																3.05					5.82
L16									4.06				5.23					4.81	4.77						3.76
L17					5.13	3.60																			
L18			4.46		4.85	4.46					2.11														4.85
L19			3.95		4.82	3.00																			5.23
L20			4.74		4.96	3.54			3.02	2.13															
L21			5.42		4.92	3.90				3.02															
L22			5.50		3.99				3.11	2.80	3.17							4.79	5.14						4.23
L23			5.22		5.01				5.10	3.01				5.10				5.23							4.03
L24			3.94		5.04	5.89					2.07														
L25			4.04		4.73						2.03														3.76
L26					5.12				2.95	3.34			5.19												4.12
L27			3.08		4.96															3.71					2.85
L28			4.35		4.68	3.71			2.94																3.56
L29		2.60	5.81			6.32			3.32	3.00	2.17														
L30			6.25																						3.09
L31			4.85		5.38	3.51				3.15															
L32	2.96				4.92				4.49			5.40	5.15	3.01			2.57	1.97	5.33						5.74
L33			5.51							3.12	3.09														
L34	4.21				5.25							4.23			3.62				4.81						2.99

Tablo 4: Bitki aktif moleküllerinin etkileşime girdiği amino asitleri (Devam)

	SER30	TRP31	ARG35	PHE58	TRP69	GLY97	GLY98	TRP99	ASN100	PHE101	ALA138	LEU140	TYR141	SER179	GLY181	THR184	MET204	TYR206	ASP207	PHE208	GLY210	ARG213	SER235	PHE261	ARG263	THR288	GLU290	LEU294	TRP352	LEU356
L35																		4.95											4.29	
L36		4.77		4.88																				3.67					3.97	
L37		4.43			3.88																									
L38								5.12																					4.28	
L39		3.42		4.70	3.96																									
L40																								4.53				3.74		
L41								5.12																				4.28		
L42		4.08		4.73	3.64				3.84	2.92																				
L43		4.07		5.36	3.47																									
L44				4.81							4.34	4.74						4.84											3.16	
L45				4.87							4.41	5.01						4.76							2.95				4.76	
L46		3.61			3.53																									
L47		6.05																										3.50	5.33	
L48		4.06		4.48				4.12					4.93					5.29											5.16	
L49													2.81	2.75	3.00	2.74		1.97												
L50	2.54	5.55			4.57				3.22	3.05																				
L51		4.96						3.07	3.25																					
L52																												4.98		
L53		4.91				2.51		3.24	2.33	2.38																				
L54								5.14																	4.98	4.23			5.30	
L55		3.81		5.30				3.20	3.18																					
L56		4.90		5.34	4.60					3.61								2.40	2.42										5.67	
L57		6.06		5.25						2.28								2.27	2.28										5.55	
L58		5.02						5.34																					4.24	
L59		4.75		4.86														4.74							4.46				4.75	
L60																														
L61		4.89						3.18	2.15									3.62	2.97									2.25		
L62		2.16																											2.96	
L63																													3.74	
L64		3.80	2.38				3.57	3.17	3.75											5.00						3.61	1.95		2.29	
L65		4.90						3.11	2.88												3.54									
L66		6.25		5.00				3.78					6.25									2.08	2.96	2.90	3.09					
L67		3.95			3.86																									
L68		3.83		5.01				3.18	3.06	2.51																				
L69		4.54		4.54	3.05				3.06	2.03																				

Çalışmanın bir başka sonucu ligand moleküllerinin çoğunun aynı aminoasitler ile etkileşime girmesi YKL 40 proteini için seçilen aktif bölge boşluğunun doğru tayin edildiğini ve çalışılan hemen hemen tüm ligandların aynı bölgeye oturduğunu göstermiştir. Bu da bu çalışma için önemli kabul edilen sonuçlardan bir tanesidir. Bu tez çalışmasındaki önemli bir çıktı olarak tespit edilen moleküllerin; -9,8; -9,5; -8,2; -7,9; -7,8 ve -7,6 kJ/mol bağlanma afinitesi sine sahip olan moleküllerin saç kıran için aday moleküller olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Bu moleküller sırasıyla Stigmasterol, Eczema, Alpha-Cadinine, Resin, Maslic-Acid ve (+)-Pinifolic-Acid olarak sıralanmaktadır. Bu tez çalışmasından çıkarılabilecek ve devamı niteliğinde çalışılabilecek diğer bir öneri ise çalışmada sadece YKL 40 proteini hedef alınmıştır.

5. ÖNERİLER

Yapılan çalışmada regresyon sonucu ile alınan moleküllerden büyük bir çoğunluğunun referans kimyasal molekül olan Minoxidil'den daha yüksek bir aktiviteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Ligand moleküllerin çoğunun da aynı aminoasitler ile etkileşime girmesi YKL40 proteinin aktif bölge boşluğunun doğru tayin edildiği gözlemlenmiştir. Hemen hemen tüm ligandlar aynı bölgeye oturmuştur. Çalışmadan referans alınarak saç kıran için aday molekül olarak değerlendirilmesi gereken moleküller; Stigmasterol, Eczema, Alpha-Cadinine, Resin, Maslic-Acid ve (+)-Pinifolic-Acid olarak belirtilmektedir. Yapılan çalışmada sadece YKL40 proteini hedef alınmıştır. Başka çalışmalara öneri niteliğinde TGF- β proteinin olduğu ve aynı bitki etkenlerinin de ilgili proteinle kenetleme çalışması yapılması gerektiği ve ardından ikisinin ortak bir şekilde değerlendirilip nihai molekül önerisi yapılması daha doğru olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Abdel Fattah S., Ebrahim, AA., El Okda, ES., 2014, Lipid peroxidation/antioxidant activity in patients with alopecia areata, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25(4):403-8.
- Akar, A., Arca, E., Erbil, H., Akay, C., Sayal, A., Gür, A,R, 2002, Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata, *JDermatol Sci*, 29(2):85-90.
- Akar, A., Orkunoglu, E., Sengül, A., Ozata, M., Gür, A,R, 2002, HLA classII alleles in patients with alopecia areata, *Eur J Dermatol*, 12(3):236-9.
- Aliagaoglu, C., Pirim, I., Atasoy, M., Egerci, 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-Hasawi, F., El-Kashlan, M, 1995, Concurrent appearance of alopecia areata in siblings, *Pediatr Dermatol* 12:285-6.
- Arı, B., Çenesizoglu, E, ve Denli, Y, (2011), Alopesi Areata hastalarında psikiyatrik belirtiler, *Türkderm*, 45(4), 203-205, <https://doi.org/10.4274/turkderm.31549>, Arpağ, E, S., İlnem, M, ve Köşlü, A, (1999), Psikosomatik dermatozlu çocuklarda depresyon varlığının araştırılması, *Türkderm*, 33(1), 33-36.
- Bhardwaj, R., Yester, J,W., Singh, S,K., Biswas, 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*, 194(6):2862-70.
- Bonneh-Barkay, D., Zagadailov, P., Zou, H., Niyonkuru, C., Figley, M., Starkey, A., Wang, G., Bissel, S. J., Wiley, C. A., Wagner, A. K., 2010. YKL-40 expression in traumatic brain injury: an initial analysis, *J Neurotrauma*, 27(7):1215-23.
- Bakırcı E. M., Ünver, E., Degirmenci, H., Kıvanc, T., Günay, M., Hamur, H., Büyüklü, M., Ceyhan 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.
- Brenner-Mulinari, F, (2018), Psychosomatic aspects of alopecia areata, *Clinics in Dermatology*, 36(6), 709-713, <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.08.011>.

BOWEN J., 1899, Two epidemics of alopecia areata in an asylum for girls, *J Cutan General-Uri Dis* 17:399–404, Biondi, M., (2003). Psychosomatic factors in first-onset Alopecia Areata.

Canpolat, U., Aytemir, K., Hazirolan 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].

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.

De Ceuninck, F., Gauffillier, 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.

Davis H., 1914. Epidemic alopecia areata, *Br J Dermatol* 26: 204–210, 1914.

Stanker, L, 1979. Synchronous alopecia areata in two siblings: a possible viral aetiology, *Lancet* 1:1303-4.

Díaz-Atienza F., ve Gurpegui M. (2011). Environmental stress but not subjective distress in children or adolescents with alopecia areata, *Journal of Psychosomatic Research*, 71(2), 102–107, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.01.007>.

Daina, O., Michielin, V., Zoete. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Sci,Rep*, 7:42717, doi: 10.1038/srep42717.

Eren, D., ve Yalçın, İ., (2020), Rasyonel İlaç Tasarımında Moleküler Mekanik ve Moleküler Dinamik Yöntemlerin Kullanılma Amacı, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University/Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 44(2).

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.

Görgens, S. W., Eckardt, K., Elsen, M., Tennagels, N., Eckel, J, 2014. Chitinase-3-like protein 1 protects skeletal muscle from TNF α -induced inflammation and insulin resistance, *BiochemJ*, 459(3):479-88.

Green, J., Sinclair, R. D., 2000, Genetics of alopecia areata, *Australas J Dermatol* 41(4):213-8.

<https://www.medicalpark.com.tr/sackiran-nedir-belirti-ve-tedavi-yontemleri-nelerdir/hg-1878>.

Hamilton, G., Rath, B., Burghuber, O, 2015, Chitinase-3-like-1/YKL-40 as a marker of circulating tumor cells, *Transl Lung Cancer Res*, 4(3):287-91.

Hordnsky, M., Ericson, M, 2004, Autoimmunity: Alopecia Areata, *J Invest Dermatol Symp Proc* 9(1):73-8.

Hunt, N., McHale S, (2005), The psychological impact of alopecia, *BMJ*, 331(7522), 951-953, <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7522.951>.

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.

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. (2006). Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibrosis and cancer, *Dan, Med, Bull*, 53(2); 172-209.

Kasumagic-Halilovic, E., Prohic, A, 2009, Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:240-1.

Kaçar S. D., Soyuçok E., Bağcıoğlu E., Özügüz P., Coşkun, K. Ş., Aşık A. H., Mayda H. (2016). The perceived stigma in patients with Alopecia and mental disorder: A comparative study, *International Journal of Trichology*, 8(3), 135-40. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.189005>.

Kawada M., Chen C. C., Arihiro A., Nagatani K., Watanabe T., Mizoguchi E. (2008). Chitinase 3-like-1 enhances bacterial adhesion to colonicepithelial cells through the interaction withbacterial chitin-binding protein, *Lab,Invest*, 88(8); 883-895.

Kyrgios I., Galli-TSinopoulou A., Stylianou C., Papakontatinou E., Arvanitidau M., Haidich A. B. (2012) Elevatedcirculating levels of the serum acute-phaseprotein YKL-40 (chitinase 3-like protein 1) are a marker of obesity and insulin resistance in prepubertalchildren, *Metabolism*,61(4):562-8.

Kornbilit B., Helleman, D., Munthe-Fog L., Bonde, J., Strom, J. J., Madsen H. O., Johansen J. S., Garred P. (2013). Plasma YKL-40 and CHI3L1in systemic inflammation andsepsis-experience from two prospective cohorts, *Immunobiology*, 218(10):1227-34.

Koca R., Armutcu F., Aaltınyazar, 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.

Kalish, R. S., Gilhar A. (2003). Alopecia areata autoimmunity-the evidence is compelling, *J investig Dermatol Symp Proc* 8(2):164-7.

Kavak A., Baykal C., Ozarmagarmagan G., Akar U, (2000). HLA in alopecia areata, *Int J Dermatol*, 39(8):589-92.

Karakuş, D, (2017), Alopesi Areata tanısı almış erkek hastalarda baba oğul ilişkisinin projektif yöntemlerle değerlendirilmesi [Yayımlanmamış yüksek lisans tezi], İstanbul Üniversitesi.

Katsarau-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.

Kalish, R,S., Gilhar, A, 2001, The immunology of alopecia areata and potential application to novel therapies, *Dermatologic Therapy* 14:322-8.

Ling H., RECKLIES A,D, 2004, The chitinase 3-like protein human cartilageglycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1and tumour necrosis factor alpha, *Biochem, J*, 380 (Pt 3);651-659.

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., Humbless, 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 andIL-13-induced tissue responses and apoptosis, J,Exp,Med, 206(5);1149–1166.

Lu, W., Shapiro, J., Yu, M., Barekatin, A., Lo, B., Finner, A., Mcelwee, K, 2006, Alopecia areata: pathogenesis and potential for therapy, Expert Rev Mol Med 8:1-19,

Madani, S., Shapiro, J, 2000, Alopecia Areata update, J Am Acad Dermatol 42(4):549-66.

Misery, L, ve Rousset, H, (2001), La pelade est-elle une maladie psychosomatique? Is alopecia areata a psychosomatic disease?, La Revue de Médecine Interne, 22(3),274-279, [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)00328-3](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(00)00328-3).

M, (2006), Advances in methods and algorithms in a modern quantum chemistry program package, Physical Chemistry Chemical Physics, 8(27): 3172–3191,Misery, L, ve Rousset, H, (2001), La pelade est-elle une maladie psychosomatique? Is Alopecia Areata a psychosomatic disease?, La Revue de Médecine Interne, 22(3),274-279, [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)00328-3](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(00)00328-3).

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 umbilicalvein endothelial cells, Exp, CellRes, 250(1); 168–173.

Mcdonagh, A,J., Tazi-Ahnini, R, 2002, Epidemiology and genetics of alopecia areata, Clin ExpDermatol 27(5):405-9.

Mcdonagh, A,J., Messenger, A,G, 1994, The aetiology and pathogenesis of alopecia areata,J Dermatol Sci, 7 Suppl:S125-35.

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 andmigration factor forvascular cells, Exp, Cell, Res, 287(1); 79-87.

Oğuz O, Alopesi Areata, In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V, eds, Dermatoloji, 3,cü baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1318-1324.

Önder, M., Özsoy, E, 2005, Alopesi Areata, Tüzün, Y., Kotoğyan, A., Serdaroğlu, S., Çokuğraş, H., Tüzün, B, (Editörler), Pediatrik dermatoloji'de, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; s,501-8.

Paus R., Olsen EA., Messenger AG., Hair Growth Disorders, In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th eds, New York, McGraw-Hill, 2008:762-765.

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.

Ramadan, R., Tawdy, A., Abdel Hay, R., Rashed, L., Tawfik, D, 2013, The antioxidant role of paraoxonase 1 and vitamin E in three autoimmune diseases, Skin Pharmacol Physiol, 26(1):2-7.

Paus, R., Slominski, A., Czarnecki, BM, 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.

Picardi, A., Pasquini, P., Cattaruzza, M., Gaetano, P., Baliva, G., Melchi, C, F, Ve Biondi, M, (2003), Psychosomatic factors in first-onset Alopecia Areata, Psychosomatics, 44(5), 374-381, <https://doi.org/10.1176/appi.psy.44.5.374>.

Renkema, G.H., Boot, R.G., Au, F.L., Donker-Koopman, W.E., Strijlan, A., Muijsers, A.O., Hrebicek, 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.

Recklies A.D., White C., Ling 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.

Safavi, K, 1992, Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey, Arch Dermatol 128(5):702.

Safavi, 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.

Scerri, L., Pace, J,L, 1992, Identical twins with identical alopecia areata, J Am Acad Dermatol,27:766-7.

Stewart, JJP, (2007), Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements, Journal of Molecular Modeling, 13(12): 1173-1213.

Strazzulla, L, C., Wang, E, H., Avila, L., Sicco, K, L., Brinster, N., Christiano, A, M, ve Shapiro, J, (2018), Alopecia Areata, disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis, Journal of the American Academy of Dermatology, 78(1), 1-9, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1141>.

Seetharam, K,A, 2013, Alopecia areata: an update, Indian J Dermatol Venereol Leprol 79:563-75.

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.

Sellami, R., Masmoudi, J., Ouali, U., Mnif, L., Amouri, M., Turki, H, ve Jaoua, A, (2014), The relationship between Alopecia Areata and Alexithymia, Anxiety and Depression: A case-control study, Indian Journal of Dermatology, 59(4), 421-425, <https://doi.org/10.4103/0019-5154.135525>.

Shao, R, 2013, YKL-40 acts as an angiogenic factor to promote tumor angiogenesis, Front Physiol, 28;4:122.

Stewart JJP, (2008), Application of the PM6 method to modeling the solid state, Journal of Molecular Modeling, 14(6): 499-535.

Şahin, G, Ö., Akyol, M., Kuğu, N, ve Özçelik, S, (2008), Alopesi Areata olgularında depresyon, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 30(2-3-4), 68-71.

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.

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.

Tosti, A., La Placa, M., Plagucci, F., Gentilomi, G., Venturoli, S., Zerbini, M., Musiani, M, 1996, No correlation between CMV and alopecia areata, *J Invest Dermatol* 107: 443.

Tobin, D.J., Orentreich, N., Fenton, D.A., Bystrayn, J.C, 1994, Antibodies to hair follicles in alopecia areata, *J Invest Dermatol*, 102:721-4.

Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A, Alopecia areata, *Int J Dermatol*, 2007;46(2):121-131.

Yaya, G, (2016), Alopesi Areatada psikanalitik psikosomatik kuramın kavramları ile erken dönem nesne ilişkileri ve narsisizmin araştırılması [Yayımlanmamış yüksek lisans tezi], Maltepe Üniversitesi.

Yaylı, S., Tiryaki, A., Doğan, S., İskender, B, ve Bahadır, S, (2012), Alopesi Areatada stresin rolü ve hastaların yaşam kalitesinin androgenetik alopesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması, *Türkderm*, 46(3), 134-137.