



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE)
HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
ANTİOKSİDAN SİSTEMİN İNCELENMESİ**

Hacer ARIKAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2019

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTCÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE)
HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
ANTİOKSİDAN SİSTEMİN İNCELENMESİ**

Hacer ARIKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU

KAHRAMANMARAŞ-2019

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi “Hacer ARIKAN” tarafından hazırlanan “Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) Hastalarında Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemin İncelenmesi” adlı bu tez, jürimiz tarafından 06 / 08 / 2019 tarihinde oy birliği ile Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN (DANIŞMAN)

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, KSÜ

Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK (ÜYE)

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, GAÜN

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU (ÜYE)

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, KSÜ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Hacer ARIKAN



Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN'a ve eğitimim süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen Sayın hocalarım Prof. Dr. Metin KILINÇ ve Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ'a,

Yardımları için Sayın Dr. Öğr. Üyesi Filiz ALKAN BAYLAN ve Sayın Hasan DAĞLI'ya,

Tez çalışmamın planlanması ve sonuçlandırılmasında desteklerini esirgemeyen KSÜ Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı üyesi Sayın Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN ve Biyoistatistik ve Tıbbî Bilişim Anabilim Dalı üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER'e,

Tüm eğitimim ve tez çalışmam süresince, ihtiyacım olan her an bilgi, tecrübe ve katkılarıyla yanımda olan Sayın Doç. Dr. Mücellâ ARIKAN YORGUN ve Sayın Doç. Dr. Hikmet YORGUN'a,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yardımcı olan Arş. Gör. Ayşe HEDEF ve Arş. Gör. Işıl YAĞMUR'a,

Tez çalışmam boyunca yardım ve anlayışları için Ecz. Gökhan ARICAN, Ecz. Kübra SÜNBÜL ve Ecz. Gizem BARMANPEK başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Ve her daim yanımda olan, anlayış ve desteklerini hissettiren sevgili aileme,

Teşekkürü borç bilirim.

Hacer ARIKAN

Temmuz-2019

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE) HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE ANTIOKSİDAN SİSTEMİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hacer ARIKAN

ÖZET

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etiyojisi tam olarak bilinmeyen, özellikle genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel ve hormonal faktörlerle ortaya çıkabilen, birçok organ ve sistemi tutabilen heterojen bir otoimmün hastalıktır. Hemen her organı etkileyebilen bir hastalık olan SLE'nin klinik seyri hastadan hastaya çok değişkenlik gösterir. Alevlenmeler ve remisyonlarla devam eden SLE'de her alevlenme hafif veya ağır hasar bırakır.

Dış yörüngelerinde ortaklanmamış elektron barındıran reaktif atom veya moleküllere serbest radikaller denilmektedir. Serbest radikaller organizmada normal konsantrasyonlarda metabolizmanın düzenli işleyişi için gerekli olsalar da herhangi bir patolojik sebeple veya dışarıdan direkt etkiyle serbest radikallerin olması gerekenden daha yüksek konsantrasyonlarda olması ile oksidan/antioksidan dengesinin oksidan tarafına kayması ciddi hücresel hasara hatta hücre ölümüne yol açmaktadır. Birçok kronik ve otoimmün hastalıkta olduğu gibi SLE'nin patogeneğinde de önemli rol oynadıkları düşünülmektedir.

Bu çalışmada Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index'e (SLEDAI) göre değerlendirilen 36 aktif (34 Kadın, Yaş ort. 41,40), 43 inaktif (35 Kadın, Yaş ort. 41,30) SLE hastası ve 39 sağlıklı kontrol grubunun (34 Kadın, Yaş ort.41,30) kan serumlarında, oksidan/antioksidan dengesini yorumlayabilmemizi sağlayan oksidan belirteçlerden Malondialdehit (MDA), Total Oksidan Kapasite (TOS) ve antioksidan belirteçlerden Glutasyon Peroksidaz (GPx) ve Total Antioksidan Kapasite (TAS) ölçümleri spektrofotometrik olarak yapıldı. Total oksidan status (TOS) düzeyinin, total antioksidan status (TAS) düzeyine oranlanmasıyla oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı. Bu parametrelerin yanında yeni bir oksidatif stres belirteci olan Tiyol/disülfid dengesi için native tiyol, total tiyol ve disülfid spektrofotometrik olarak çalışıldı.

Çalışma sonucunda; MDA ve TOS düzeyleri aktif grupta daha yüksek olmak üzere hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

[MDA; 1,890 (1,510-2,773) (nmol/ml) Aktif, 1,800 (1,470-2,310) (nmol/ml) İnaktif, 1,280 (0,930-1,800) (nmol/ml) Kontrol; Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol $p<0,05$. TOS; 13,325 (12,386-14,264) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l) Aktif, 9,871 (9,065-10,677) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l) İnaktif, 4,216 (3,291-5,141) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l) Kontrol. Aktif vs İnaktif vs Kontrol $p<0,001$]. TAS ve GPx aktivitesi sağlıklı kontrol grubunda hasta gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup inaktif hasta grubunda da aktif hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. [GPx; $0,262\pm0,058$ (U/ml) Aktif, $0,293\pm0,040$ (U/ml) İnaktif, $0,297\pm0,044$ (U/ml) Kontrol. Aktif vs İnaktif, Aktif vs Kontrol, $p<0,05$. TAS; 1,058 (1,004-1,113) (mmol Trolox Eq/l) Aktif, 1,199 (1,134-1,265) (mmol Trolox Eq/l) İnaktif, 1,569 (1,450-1,689) (mmol Trolox Eq/l) Kontrol. Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol $p=0,001$]. Dislfıt/native tiyol ve dislfıt/total tiyol oranları hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksektir [Dislfıt/native tiyol; $5,58\pm0,64$ Aktif, $7,4\pm0,82$ İnaktif, $3,83\pm0,49$ Kontrol. $p<0,05$. Dislfıt/total tiyol; $12,632\pm2,773$ Aktif, $13,342\pm2,705$ İnaktif, $10,508\pm3,686$ Kontrol. Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol $p<0,001$]. OSI ise, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup, aktif hasta grubunda da inaktif hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [OSI; 1,363(1,235-1,490) Aktif, 0,902(0,810-0,994) İnaktif, 0,298(0,226-0,370) Kontrol. Aktif vs İnaktif, Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol $p<0,001$].

Sistemik lupus eritematozus hastalarında çalıştığımız oksidatif stres parametreleri hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur. Bunun yanında yeni oksidatif stres belirteçlerinden tiyol/dislfıt dengesinin de hasta gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede oksidan yöne bozulduğu saptanmıştır. Bu belirteçlerin hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan, Glutasyon peroksidaz, MDA, Oksidatif Stres, SLE, TAS, Tiyol/Dislfıt, TOS.

Sayfa Adedi: 83

Danışman: Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT SYSTEM WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) PATIENTS

(Master Thesis)

Hacer ARIKAN

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an idiopathic, multisystemic and heterogeneous type autoimmune disorder, which occurs in patients with a genetic tendency due to hormonal and environmental factors. The clinical presentation varies between patients which is characterized by exacerbations and remissions that can cause several sequela throughout the disease course.

Free radical is defined as a highly reactive and uncharged molecule keeping an unpaired valency electron. Although free radicals exert important tasks in their normal concentrations and needed for routine metabolic activities, an increase in the amount of free radicals either due to pathologic events or external effects causes the change of oxidant/antioxidant balance in favor of oxidants that results in several pathologic cellular effects. Free radicals thought to have role in the pathogenesis of SLE like many other chronic and autoimmune disorders.

In this study, we enrolled 36 active SLE patients (34 female, 94,4%, mean age $41,36 \pm 2,39$) and 43 inactive pateints (35 female, 81,4% mean age $41,33 \pm 1,97$) in which disease activity is determined according to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and 39 healthy control subjects (34 female, 87,2%, mean age $41,31 \pm 2,93$). Among oxidative markers, Malondialdehyde (MDA) and total oxidant capacity (TOC) and for antioxidant markers Glutathione peroxidase (GPx) and total antioxidant capacity (TAC) were analysed in the blood serum of the study population. In addition, native thiol, total thiol and total thiol/disulphide were analysed as novel oxidative stress markers which show thiol/disulphide balance, using spectrophotometric analysis.

In the results; MDA and TOS levels were significantly higher in the active group than in the healthy control group [MDA; 1,890 (1,510-2,773) (nmol/ml) Active, 1,800 (1,470-2,310) (nmol/ml) Inactive, 1,280 (0,930-1,800) (nmol/ml) Control; Active vs Control,

İnactive vs Control $p<0,05$. TOS; 13,325 (12,386-14,264) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l) Active, 9,871 (9,065-10,677) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l) İnactive, 4,216 (3,291-5,141) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l) Control. Active vs İnactive vs Control $p<0,001$]. TAC and GPx activity were higher in the healthy controls compared to the disease group [GPx; $0,262\pm0,058$ (U/ml) Active, $0,293\pm0,040$ (U/ml) İnactive, $0,297\pm0,044$ (U/ml) Control. Active vs İnactive, Active vs Control, $p<0,05$. TAC; 1,058(1,004-1,113) (mmol Trolox Eq/l) Active, 1,199(1,134-1,265) (mmol Trolox Eq/l) İnactive, 1,569(1,450-1,689) (mmol Trolox Eq/l) Control. Active vs Control, İnactive vs Control $p=0,001$]. Disulphide/native thiol and disulphide/total thiol ratios were higher in the disease group compared to the healthy controls [Disulphide/native thiol; $5,58\pm0,64$ Active, $7,4\pm0,82$ İnactive, $3,83\pm0,49$ Control. $p<0,05$. Disulphide/total thiol; $12,632\pm2,773$ Active, $13,342\pm2,705$ İnactive, $10,508\pm3,686$ Control. Active vs Control, İnactive vs Control $p<0,001$]. OSI is significantly higher in the active disease group compared to the inactive group and healthy controls [OSI; 1,363(1,235-1,490) Active, 0,902(0,810-0,994) İnactive, 0,298(0,226-0,370) Control. Active vs İnactive, Active vs Control, İnactive vs Control $p<0,001$].

In SLE patients, oxidative stress markers were correlated with disease activity. In addition, as a novel oxidative stress marker, thiol/disulphide balance was significantly changed in favor of oxidants in patients with SLE compared to the healthy controls. These novel markers can be used to assess disease severity in patients with SLE.

Key Words: Antioxidant, Glutathione peroxidase, MDA, Oxidative Stress, SLE, TAS, Thiol/Disulphide, TOS.

Page Number: 83

Supervisor: Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE).....	3
2.1.1. Sistemik lupus eritematozus epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. SLE için çevresel risk faktörleri.....	4
2.1.3. Sistemik Lupus Eritematozus Patogenezi.....	6
2.1.4. Sistemik lupus eritematozus sınıflandırma kriterleri.....	9
2.1.5. Sistemik Lupus Eritematozusta Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi ve Kullanılan İndeksler	13
2.1.6. Organ/sistem tutulumları	15
2.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem.....	18
2.2.1. Serbest radikaller	18
2.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri.....	23
2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. SLEDAI Aktivite İndeksi	30
3.2. MDA Ölçümü	31
3.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx) Aktivite Tayini.....	31
3.4. Total Antioksidan Status (TAS) Düzeyinin Ölçümü	32
3.5. Total Oksidant Status (TOS) Düzeyinin Ölçümü	33
3.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Tayini.....	34
3.7. Tiyol/Disülfid Dengesi Tayini.....	34
3.8. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	63

TABLOLAR DİZİNİ.....	64
EKLER DİZİNİ.....	65
ÖZGEÇMİŞ	71



KISALTMALAR LİSTESİ

ACR (ARA)	: Amerikan Romatoloji Koleji
ANA	: Anti Nükleer Antikor
BCR	: B Hücre Reseptörü
BILAG	: British Isles Lupus Assessment Group
ECLAM	: European Consensus Lupus Activity Measurements
FIQ	: Fibromyalgia İmpact Questionnaire
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GWAS	: Genome-wide association studies
IFN	: İnterferon
KLE	: Kutane Lupus Eritematozus
MDA	: Malondialdehit
LN	: Lupus Nefriti
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PUFA	: Poliinsatüre Yağ Asitleri
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SLAM-R	: Systemic Lupus Activity Measure, Revised
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	: The Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TAS	: Total Antioksidan Kapasite
TCR	: T Hücre Reseptörü
TDH	: Tiyo/Disülfid Dengesi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TOS	: Total Oksidan Kapasite

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus(SLE) etiyolojisi bilinmeyen, özellikle genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel ve hormonal faktörlerle ortaya çıkabilen, birçok organ ve sistemi tutabilen heterojen bir otoimmün hastalıktır. Böbrekler, deri, eklem, akciğer, seröz membranlar (plevra ve perikard gibi), kan hücreleri, sinir sistemi, gibi hemen her organı etkileyebilen bir hastalık olan SLE'nin klinik seyri hastadan hastaya çok değişkenlik gösterir. Alevlenmeler ve remisyonlarla devam eden bir hastalık olan SLE'de her alevlenme hafif veya ağır hasar bırakır. Uygulanmaya çalışılan tedaviler bu hasarların önüne geçmek için hastalık aktivitesini baskılamak veya ortaya çıkan organ hasarını tamir etmeye yöneliktir.

Dış yörüngelerinde ortaklanmamış elektron barındıran reaktif atom veya moleküllere serbest radikaller denilmektedir. Serbest radikaller organizmada normal konsantrasyonlarda metabolizmanın düzenli işleyişi için gerekli olsalar da herhangi bir patolojik sebeple veya dışarıdan direkt etkiyle serbest radikallerin olması gerekenden daha yüksek konsantrasyonlarda olması ile oksidan/antioksidan dengesinin oksidan tarafına kayması ciddi hücresel hasara hatta hücre ölümüne yol açmaktadır.

Birçok kronik ve otoimmün hastalıkta olduğu gibi SLE'nin patogeneğinde de önemli rol oynadıkları düşünülmektedir.

Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonu sırasında oluşmaktadır. Biyolojik örneklerde kolay bir şekilde ölçülebilmesi ve nispeten dayanıklı bir ürün olması oksidatif hasarı tayin edebilmek için günümüzde en sık kullanılan parametre olmasının sebebidir. MDA düzeyleri kronik ve otoimmün hastalıklarda, yanıkta, egzersizde vs artmaktadır.

Glutasyon Peroksidaz (GPx) enzimi, hidroperoksidin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Kofaktör olarak glutasyonu kullanır. Ancak kapasitesi sınırlıdır, düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında çalışmaktadır.

Organizmada bütün moleküller bir etkileşim içinde bulunurlar ve genel olarak birbirleri ile sinerjistik etki gösterirler. Organizmadaki oksidatif stres derecesini daha doğru değerlendirebilmek amacıyla oksidan ve antioksidan moleküllerin bireysel değil total ölçümü de yapılabilmektedir. Total oksidan status' un (TOS) total antioksidan status' a (TAS) oranlanmasıyla hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSI) ise organizmanın oksidan/antioksidan dengesinin yönünü belirtmektedir.

Tiyol/disülfid homeostazı (TDH) anti-oksidan korunma, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptozu gibi birçok hücresel aktivitede kritik role sahiptir. Bu homeostazın immün

etyopatogenezde çok önemli rol oynadığı ve TDH'ındaki dengesizliğin oksidatif stres ve doku inflamasyonu aracılığıyla immün hastalıkları tetiklediği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, SLE' li hastalardaki oksidatif stresin oksidan ve antioksidan dengenin yeni bir oksidatif stres belirteci olan dinamik TDH homeostazının, serum native tiyol, total tiyol ve disülfid seviyelerinin araştırılması ve disülfid/total tiyol ve disülfid/native tiyol oranlarının değerlendirilmesi, mevcut oksidatif stres belirteçleri kabul edilen TAS, TOS, OSI, MDA ve GPx parametreleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etiyolojisi bilinmeyen, özellikle genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel ve hormonal faktörlerle ortaya çıkabilen, birçok organ ve sistemi tutabilen heterojen bir otoimmün hastalıktır. Böbrekler, deri, eklem, akciğer, seröz membranlar (plevra ve perikard gibi), kan hücreleri, sinir sistemi, gibi hemen her organı etkileyebilen bir hastalık olan SLE'nin klinik seyri hastadan hastaya çok değişkenlik gösterir. Alevlenmeler ve remisyonlarla devam eden bir hastalık olan SLE'de her alevlenme hafif veya ağır hasar bırakır. Uygulanmaya çalışılan tedaviler bu hasarların önüne geçmek için hastalık aktivitesini baskılamak veya ortaya çıkan organ hasarını tamir etmeye yöneliktir.

2.1.1. Sistemik lupus eritematozus epidemiyolojisi

Etiyopatogenezinde çeşitli genetik, epigenetik, hormonal, çevresel ve immün düzenleyici faktörler ve bunların birbirleriyle etkileşimleri rol oynayan SLE, kadınlarda daha sık görülmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı etnik, sosyoekonomik ve coğrafi faktörlerden etkilenmektedir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki, SLE insidansı Afrika kökenli Amerikalılar, Hispanikler ve Asyalılarda, Kuzey Avrupalılara göre daha yüksektir (1-3). Hatta Afrika kökenli Amerikalılarda ve Hispaniklerde immünosüpresif tedaviye yanıt da daha kötüdür (4).

Çoğu Batı Avrupa ülkelerinden ve Birleşik Devletler'den gelmekte olan SLE ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda erişkinlerde SLE prevalansı 4-250/100.000, insidansı ise 1,8-23,2/100.000 arasında değişmekte olduğu görülmüştür (5, 6). Ülkemizde de majör romatolojik hastalıkların sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, SLE prevalansı 59/100.000 olarak bulunmuş (7), yapılan başka bir çalışmada ise, Trakya bölgemizde hastane kökenli veriler kullanılarak 2003-2014 arası SLE ortalama yıllık insidansı 4,44/100.000 (kadınlarda 8,4/100.000; erkeklerde 0,6/100.000); prevalansı 51,7/100.000 (kadınlarda 97,7/100.000; erkeklerde 7/100.000) olarak bulunmuştur (8).

2.1.1.1. SLE prevalansını etkileyen faktörler

SLE özellikle kadınlarda sık görülmeğe de bu sıklığın derecesi yaş ile birlikte değişmektedir. Kadın/Erkek oranı tanının en sık konduğu 20-40 yaş aralığında 9:1' dir (9, 10).

Çocuklarda ve ileri yaşlarda kadın/erkek oranı 3:1'dir (11, 12). Bazı çalışmalara göre SLE erkeklerde daha nadir görülmekte ancak daha şiddetli seyretmektedir (12-15).

SLE her yaşta ortaya çıkabilmekte ancak doğurganlık çağında daha sık görülmektedir. Özellikle tanı konulma sıklığı 20-40 yaş aralığında daha fazladır. Hastalığın (özellikle de lupus nefritinin) çocuk ve adolesan hastalarda hem başlangıçta hem de izlemde erişkinlere göre daha aktif seyrettiği gözlemlenmiştir. Bu sebeple erişkinlere göre daha ağır tedaviler alan çocuk vakalarda daha fazla sekel geliştiği görülmüştür. Bunun çoğunlukla steroid toksisitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Proteinürinin ortaya çıkması veya şiddetlenme sıklığı yaşı genç hastalarda daha fazladır. Erişkin kadınlarda ise menopoz sonrasında ortaya çıkan SLE, premenopozal dönemde ortaya çıkanlara göre daha hafif seyretmektedir (1, 16, 17).

2.1.1.2. Etnisite ve coğrafya

Hastalığın insidans ve prevalans verileri değişik ülkelerde farklılıklar göstermekte de olsa hastalık tüm coğrafi bölgelerde görülebilmektedir. Bu gözleme genetik ve etnik faktörlerin rolü olduğu kadar çalışmalarda kullanılan metotların farklı olmasının da etkisinin olduğu unutulmamalıdır (1).

2.1.2. SLE için çevresel risk faktörleri

Hormonal faktörler: SLE'nin kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle hormonal faktörlerin SLE patogeneziindeki rolü öne çıkmış, yapılan metaanalizde, kadın hastalarda, androjen (testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat) seviyelerinde anlamlı derecede düşük ve estradiol ve prolaktin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Vakaların %20-30'unda hafif veya orta düzeyde hiperprolaktinemi varlığı ve bu hiperprolaktineminin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş, bununla birlikte bu hormon anormalliklerinin hastalığın bir sonucu mu, tedavi ajanlarının bir etkisi mi, yoksa hastalığın ortaya çıkma nedenlerinden mi olduğu tam olarak bulunamamıştır (18-22).

Oral kontraseptiflerin (OKS) ve postmenopozal hormon tedavisinin SLE riskine etkisinin araştırıldığı, çoğunluğu beyazlardan oluşan yaklaşık 240.000 hastanın 22 yıla kadar izlendiği çalışma sonucunda SLE riskinin arttığı belirtilmiştir (20). Riskin özellikle OKS kullanmaya yeni başlayan hastalarda arttığı görülmüştür (21). Menarş yaşının erken olmasının da, SLE için bir risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (1).

Sigara Ve Alkol Tüketimi: Aktif sigara içenlerde SLE riskinin anlamlı yüksek olduğunu öne süren çalışmalar vardır (1, 23, 24). Sigaranın SLE için bir risk faktörü olup

olmadığını araştıran bir meta-analizde, aktif içicilerde riskin arttığı, bırakmışlarda risk artışı olmadığı gösterilmiştir (25).

Alkol tüketimi ile SLE duyarlılığı arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran bir meta-analizde, ılımlı alkol tüketiminin anlamlı bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (1, 26, 27).

Çevresel Zararlı Ajanlar: Günlük hayatta kullanılan veya atık maddelerde bulunan bazı bileşiklerin seks hormonu homeostazını olumsuz etkileyerek otoimmün hastalıkların görülmesine sebep olabilirler. Trikloroetilen ile SLE'nin bağlantısı henüz tam olarak gösterilememişse de petrol artıklarına özellikle trikloroetilen ve organoklorinlere maruziyetin, farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı ve SLE için risk artırdığı bazı epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konmuştur (1, 28, 29). Tarımda kullanılan ve bazı proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyardığı bilinen kristal silikanın ve böcek ilaçlarına (pestisitlere) maruziyetin SLE riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (30-33).

Nutrisyonel Faktörler Ve Ultraviyole Işığı: SLE hastalarında serum D vitamini daha düşük bulunmuşsa da SLE için sebep mi sonuç mu olduğu henüz anlaşılamamış, ancak büyük bir prospektif çalışmada vitamin D veya çeşitli antioksidan vitamin desteğinin, SLE için koruyucu bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (34-37).

Bunun yanında SLE alevlenmeleri güneşli yaz aylarında daha sıktır, ultraviyole (UV) ışığına maruziyet, SLE ataklarını tetikleyebilir (1, 38).

Genetik: Çok farklı klinik özelliklerde ve farklı şiddette hastalık seyirleri ile karşımıza çıkabilmekte olan SLE'de, her otoimmün romatolojik hastalıkta olduğu gibi etiyoloji multifaktöriyel olup, genetik yatkınlığa ek olarak; immünolojik, çevresel ve hormonal faktörler de patogeneze katkıda bulunmaktadır. SLE, kompleks kalıtım ile geçiş gösteren bir hastalıktır. Teknolojideki ilerlemeler sayesinde son yıllarda SLE ile ilişkilendirilebilecek çok sayıda genetik yatkınlık bildirilmiştir (39).

SLE; yüksek oranda kalıtılabilmektedir (%43,9) ve birinci derece yakınlarında hastalık görülme riski daha fazladır (Rölatif risk: %5,8). Monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda %14-57 aralığında konkordans belirtilmiştir (40). SLE'li ebeveynlerin ikizlerinde SLE görülme olasılığı normal popülasyona göre 29 kat artmış bulunmuş, SLE'li hastaların birinci derece yakınlarında SLE görülme olasılığı ise normal popülasyona göre 17 kat artmış bulunmuştur (41).

Son yıllarda yeni metotların kullanıma girmesi ile yapılan GWAS (Genome-wide association studies) çalışmalarının sayısı artmıştır. Yapılan bu çalışmalarda SLE ile ilişkilendirilmiş 50'den fazla gen lokusu tanımlanmıştır (42-44). Yine de bu genetik

bozuklukların SLE'ye sebep olma oranı sadece %18 bulunmuştur (45). Bu da genetiğin patogenezdaki yerinin sınırlı olduğunu ve çevresel ve epigenetik faktörlerin patogeneзде daha önemli bir yer tuttuğunu göstermiştir.

SLE ile ilişkilendirilmiş bu gen bölgelerinin fonksiyonlarına bakıldığında hemen hemen immün sistemin her aşamasında etkili gen bölgeleri olduğu görülmektedir.

SLE genetiğine en fazla katkısı bulunan gen bölgesi HLA bölgesidir. DR2 ve DR3 genleri SLE ile ilişkili bulunmuştur. SLE ile ilişkili genlerin analizinde görülmektedir ki temelde Tip I IFN yolağı ile ilgili genler patogeneзде katkıda bulunmaktadır. Ayrıca; epigenetik modifikasyonlar, çevresel ve immünolojik etkilerin farklı kombinasyonlarla bir araya gelmeleri sonucunda hastalık tablosu değişmektedir (39).

2.1.3. Sistemik Lupus Eritematozus Patogenezi

SLE'nin kalıtsal iletiminin açıklanmasında çoğu zaman GWAS verileri tek başına yeterli gelmez. Sigara kullanımı lupus patogenezinde önemli bir çevresel faktördür. DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar da önemli ölçüde lupus patogenezine yol açabilir. Prokainamid ve hidralazin T hücrelerinde DNA metilasyonunu inhibe ederler ve otoimmüniteye sebep olurlar. Yapılan bir çalışmada lupus nefriti tedavisinde kullanılan mikofenolik asidin histone modifikasyonu yoluyla epigenetik durumu değiştirdiği gösterilmiştir (46).

Anormal Apoptozisin Rolü: Zamanla artan verilere göre SLE ve lupus nefritinin gelişme nedeninin apoptotik hücre ölümleri ve apoptotik hücrelerin hızlı klirensinin bozulmasına yol açan genetik varyantların kombinasyonu olduğu doğrulanmıştır (47).

Normal ilerleyişte apoptotik hücreler inflamasyona yol açmazlar ve hücre ölümünün erken evresinde makrofajlar tarafından alınır. SLE durumunda ise bu hücrelerin makrofajlar tarafından klirensi bozulmuştur, otoantikor üretimine sebep olan immunojenler olarak davranırlar ve bunun sonucunda T ve B hücreleri aktifleşir (47).

Apoptotik hücrelerin makrofajlar tarafından tanınması yüzey reseptörleri aracılığıyla olur (48). Apoptotik hücrelerin yüzeyinde bulunan fosfatidilserin rezidülerine bağlanan iki ligand; protein S ve growth arrest-specific 6 (Gas6) 'dır. Serozit hikâyesi olan ve hematolojik, immünolojik ve nörolojik bozukluğu olan SLE'li hastalarda serbest protein S düzeyinin azaldığı görülür. Serbest protein S konsantrasyonu özellikle C3 ve C4 ile koreledir (49).

Tüm bu nedenlerden dolayı protein S, apoptotik hücrelerin temizlenmesi açısından önem arz eder. Yetersiz seviyedeki serbest protein S düzeyi apoptotik hücrelerin klirensinin de yetersiz kalmasına neden olarak otoimmün cevaba yol açabilir (47).

Apoptotik hücrelerin temizlenmesinde kompleman sistem de önemli rol oynar. SLE'deki yetersiz klirens sahip apoptotik hücrelerin bir sebebinin de C2, C4 veya C1q gibi erken kompleman proteinlerinin kalitatif veya kantitatif eksiklikleri olabileceği gösterilmiştir (50).

Nötrofiller: Yapılan çalışmalarda SLE'li hastalarda çeşitli nötrofil fonksiyon bozuklukları olduğu gözlemlenmiştir. Bu bozukluklar nötrofil agregasyonunda artış, nötrofillerin fagositik kapasitesinde bozulma, lizozomal enzim salınımında azalma şeklinde olabilir. Ayrıca IL-8 gibi bazı sitokinlere verilen yanıtta da azalma olduğu görülmüştür. Bu hastalarda hızlanmış yaşlanmanın bir göstergesi olarak prematür telomer kısalması da bildirilmiştir (47).

SLE tanılı hastalarda NET (neutrophils extracellular trap) formasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Söz konusu durum otoimmüniteye katkıda bulunabilir. NET'in gecikmiş klirensi NETosis, mikroorganizmaları yakalayan ve öldüren antimikrobiyal peptidleri içeren kromatin fiberlerinin aktif salınımı ile karakterize bir tablo çizer (47).

Nötrofil elastaz reaktif oksijen radikalleri ile birlikte hücrelerden DNA salınımı ve kromatin dekonduksiyonuna neden olan otofaji mekanizmasını harekete geçirir. SLE'li hastaların alt gruplarından birinde artmış DNase I inhibitörlerine veya anti-NET antikörlerine bağlı olarak ortaya çıkan bozulmuş NET yıkımı olduğu gösterilmiştir. Apoptotik hücrelerin bozulmuş klirensine ek olarak bozulmuş NET klirensi de otoantijenlerin bir kaynağıdır. Bu durum SLE'li hastalarda görülen hastalık alevlenmesinin tetiklenmesini açıklamaktadır (50).

Dendritik Hücreler: Yapılan çalışmalarda immün cevabın regülasyonunda dendritik hücrelerin (DC) çok önemli olduğu gösterilmiştir. Normal fizyolojik koşullar göz önüne alındığında apoptotik hücrelerin varlığının immün sistem tarafından antiinflamatuvar bir etki yaratması beklenir. Bu nedenle DC, apoptotik hücre fragmanlarını aldığı anda otoantijenler olası bir otoreaktif T hücrelerinin inaktivasyonuna yol açacak şekilde çalışırlar. Oysaki antijen DC tarafından zararlı olarak görüldüğünde söz konusu antijene spesifik T hücreleri aktifleşir. Aktivasyonu sağlamak için DC'ler sekonder lenfoid organlara göç edip maturasyon geçirirler ve antijenleri T hücrelerine immünojenik bir içerik olarak sunarlar. Geçirilen bu maturasyon sürecinde DC'nin yaşadığı en büyük değişim antijen yakalayan hücre formundan antijen sunan hücre formuna geçiş yapmasıdır (47).

Toll-Like Reseptörleri (Tlr): İnsan genomunda 11 adet TLR tanımlanmıştır. TLR'ler hücrelerin yüzeyinde veya dentritik hücreler gibi antijen sunma özelliği olan hücrelerin ve B hücrelerinin endozomunda bulunurlar. Hücre yüzey TLR'leri (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 ve TLR-6) hücre dışı patojenleri saptarlar. Hücre içi TLR 'ler ise (TLR-3, TLR-7, TLR-8 ve TLR-9) hücre içi patojenleri saptamakla görevlidir. TLR'lerin lupus patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiştir. Özellikle TLR-7 ve TLR-9 SLE'deki immunolojik cevaba büyük ölçüde katkıda bulunurlar (47).

İnterferon-A: İnterferon konsantrasyonunun SLE'li hastalardan alınan serumda normalin üzerinde olduğu görülmüştür. Bu hastaların renal endotelial hücrelerindeki veziküler inkluzyonların interferon ile uyarılabilir oluşu, lupusta görülen artmış interferon düzeyinin hücresel yapı ve fonksiyon için önemli sonuçlarının var olduğunu gösterir (50).

SLE'li hastalar ve sağlıklı bireyler dikkatle kontrol edildiğinde IFN-a ve TNF'nin birbirini kontrol ettiği görülür. Ancak SLE'li hastalarda TNF blokerleri tarafından TNF'nin belli bir eşik değerinin altına düşürülmesi durumunda IFN-a üretiminin artmasına bağlı olarak otoantikor oluşumu gözlemlenebilir (47).

T Lenfosit Anormallikleri: T hücrelerinin anormal regülasyonu SLE'de otoimmüniteye sebep olur. Söz konusu anormalliklere örnek olarak immüntoleransın bozulması, otoantijenlere anormal yanıt, otoantijenlerin anormal sunumu ve T hücre reseptörü (TCR)'den sinyal aktarımındaki patolojik değişiklikler gösterilebilir.

SLE'li hastalarda bulunan T hücreleri sağlıklı bireylerdekinden farklı olarak aktivasyon belirteçlerinin yüzey ekspresyonu, azalmış aktivasyon eşiği ve değişime uğramış kositumilasyon gereksinimi ile kendini gösteren aktive olmuş bir haldedirler. Lupusta aktif fenotipte T hücrelerinin varlığı yapılan çalışmalarda insanlarda ve farelerde bildirilmiştir. SLE'deki bu anormal hücre fenotipine T hücrelerindeki hem biyokimyasal hem de metabolik bozukluklar sebep olabilir (47).

SLE'li hastalardaki T hücrelerinde mitokondrial hiperpolarizasyonda bozulma, intraselüler glutatyon seviyesinde azalma ve ATP sentezinde azalma gözlemlenir. Mitokondrial fonksiyon bozukluğu gösteren bu T hücreleri artmış mitokondrial transmembran potansiyeli ile kendini gösterir. Rapamisin etkin maddesi mTOR aktivasyonunu bloke ederek SLE'li hastaların T hücrelerinde sinyali normalize edebilir ve bunun sonucunda hastalık aktivitesinde iyileşme görülebilir. Plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada SLE'li hastalara uygulanan N-asetilsistein (NAC) kandaki glutatyon seviyesini artırarak ve mTOR aktivasyonunu bloke ederek hastalık aktivitesinde iyileşme sağlamıştır (51).

SLE'li hastaların periferik kanları ile yapılan çalışmalarda foliküler T lenfositlerin artışı görülmüştür. Bu artış otoimmüniteden ve germinal merkez cevabının disregulasyonundan sorumludur. Artmış otoantikor seviyelerinin glomerulonefrit, tromboembolik hastalıklar ve trombositopeni insidansı ile de bağlantılı olduğu görülmüştür (47).

B Lenfosit Anormallikleri: SLE'li hastalarda T lenfositlerinde olduğu gibi B lenfositlerde de fenotip, yarılanma ömrü, fonksiyon ve sinyal iletimi bakımından bozukluklar görülür. Fenotipte daha hassas olan B hücre kompartımanı, uzun yaşam süresine sahip olan aktif plazma hücreleri ile yer değiştirir. Görülen anormalliklerin asıl sebebi B hücre reseptörü (BCR) sinyalindeki artıştır. BCR ligasyonu erken intraselüler tirozin fosforilasyonu ve artmış kalsiyum akışı ile sonuçlanır (47).

B hücre toleransının kırılması SLE'nin erken evrelerinde ortaya çıkar ve bu durum diğer immün bozuklukları da tetikleyebilir. Bu iddiayı destekleyen bir diğer bulgu da SLE'li hastalarda hastalık henüz klinik olarak başlamamışken antinükleer antikorların eksprese olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Yapılan çok sayıda çalışma sonucunda SLE'de B hücre toleransında kayıplar olduğu ve aşırı B hücre aktivasyonunu yansıtan B hücre homeostazisinde anlamlı anormallikler olduğu görülmüştür. Foliküler T lenfosit hücrelerinin germinal merkez alımında B hücreleri anahtar rol oynar ve onların üzerine ICOS ligand aracılığı ile etki ederek T lenfositlerin aktivitelerini artırır. Bunun sonucunda ise hiperaktif germinal merkez oluşur, B hücre toleransı bozulur ve otoantikor üretimi ile lupus benzeri fenotip ortaya çıkar (50).

SLE'li hastalarda IFN-a'ya yanıt olarak dentritik hücrelerden BAFF (B cell activating factor) üretiminde artış görülür. Bu da otoreaktif hücrelerin sağ kalımını artırır. BAFF ve onun homoloğu olan APRIL (A proliferation inducing ligand) B hücre gelişiminde önemli rol oynayan TNF ailesinin üyesidirler. Her ikisi de nötrofiller, makrofaj hücreleri, monositler ile B ve T hücrelerinden yaygın olarak salınırlar.

2.1.4. Sistemik lupus eritematozus sınıflandırma kriterleri

SLE vücuttaki birçok sistemi etkileyebilen otoimmün bir hastalıktır ve birçok organ ve sistemin etkilenebilmesinden dolayı hastalığın klinik seyri çok heterojendir. Son araştırmalar klinikte alevlenmelerle seyreden SLE'nin tek bir hastalıktan ziyade birçok genetik ve çevresel faktörün bir araya gelmesiyle görülen bir durum olduğunu desteklemektedir (52). 1970'lerden bu yana SLE tanımının ne olması gerektiği üzerinde çalışılmış ve ACR (ARA)

1971’de hastalığın 14 önemli özelliğini içeren sınıflandırma kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 1). Sınıflandırma için yayınlanan bu kriterler sıklıkla tanı koyma amacıyla kullanılmaktadır ve 4 ve üzerinde kriterin bulunduğu hastaların SLE olarak sınıflandırılması kararlaştırılmıştır (53).

Tablo 1. 1971 SLE Sınıflandırma Kriterleri (ACR) (53).

-
1. Malar raş
 2. Diskoid lupus
 3. Raynaud fenomeni
 4. Alopesi
 5. Güneş ışığına bağlı döküntü
 6. Oral veya nazofarengeal ülserler
 7. Deformite yapmayan artrit
 8. LE hücresi
 9. Kronik yalancı pozitif sifilis testi
 10. Günde 3,5 gr’ın üzerinde proteinüri
 11. İdrarda hücresel kresentler
 12. Plörit veya perikardit delili
 13. Psikoz veya konvulziyonlar
 14. Hemolitik anemi veya lökopeni veya trombositopeni
-

Yapılan araştırmalarda bu kriterlerin, hastalığın erken dönemlerinde genellikle duyarlılığının düşük olduğunun görülmesi üzerine bir alt komite kurulmuş, hasta örnekleri üzerinde denenerek, çoklu istatistik analiz yöntemleri de kullanılarak 1982 kriterleri oluşturulmuştur. Ancak bu kriterlerin de yeterli olmadığı görülmüştür ve ACR eldeki bilimsel verileri dikkate alarak 1997’de kriterleri bir kez daha güncellemiştir (Tablo 2) (54, 55).

Tablo 2. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 1982 SLE sınıflandırma kriterlerinin 1997 güncellemesi (56).

Malar raş (malar çıkıntılarında kabarık veya düz sabit eritem, nazolabial çukurları tutmaz)
Diskoid raş (eritemli kabarık plaklar, beraberinde keratotik pullanma ve foliküler tıkaçlar, eski lezyonlarda atrofik nedbe gelişebilir)
Güneş ışığına duyarlılık (anamnez veya hekim gözlemi ile güneş ışığına beklenmedik reaksiyona bağlı der döküntüsü)
Oral ülserler (hekim tarafından gözlenen genellikle ağrısız oral veya nazofarengeal ülserasyon)
Erozif olmayan artrit (en az iki periferik eklemdede hassasiyet, şişme veya efüzyonla karakterize)
Plörit(plöretik ağrı veya frotman veya efüzyon) veya perikardit (EKG ile belirlenen perikardit, frotman veya efüzyon)
Böbrek tutulumu (ısrarlı proteinüri 0,5 g/gün veya 3+'dan fazla, eritrosit, hemoglobin, granüler veya mikst hücre sel silendirüri)
Nöbetler veya psikoz (ilaçlara veya metabolik nedenlere bağlı olmamalı)
Hematolojik tutulum Retikülositozla birlikte hemolitik anemi Lökopeni (<4000/mm ³ , 2 kez)
Lenfopeni (<1500/mm ³ , 2 kez)
Trombositopeni (100,000/mm ³ , ilaca bağlı olmamalı)
İmmünolojik patoloji Anti-DNA (doğal DNA'ya karşı anormal titrede antikorlar)
Anti-Sm
Pozitif antifosfolipid antikorlar (IgG veya IgM antikardiyolipin antikorlar, pozitif lupus antikoagülanı, yalancı pozitif sifilis testi)
Pozitif ANA (immüno floresans veya eşdeğeri)

1997 ACR kriterleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte deri tutulumunun ağırlığının çok yüksek olması, genel olarak güçlü bir kriter kabul edilen kompleman seviyesi düşüklüğünün kriterlerde yer almaması, oto-antikorlarla ilgili testlerdeki gelişmelerin dikkate alınmaması, nörolojik ve renal tutulumla ilgili tanımlamaların yetersizliği, hastalık alt gruplarının ve bu alt grupların tedaviyle ilişkilerini göstermede yetersiz kalması gibi eleştiriler de almaktadır (57). Bu dönemde SLE odaklı araştırma yapmayı amaçlayan uluslararası bir grup olan ve daha önce SLICC/ACR hasar indeksini geliştiren SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) grubu yeni SLE sınıflandırma kriterleri geliştirmiş ve

yayınlanmıştır. Toplanmış olan veri, SLICC uzmanları tarafından değerlendirilerek ve uzmanlar oybirliği ile altın standart olarak tanıyı doğrulamıştır (Tablo 3) (58).

Tablo 3. SLICC Sınıflandırma Sistemindeki Klinik Ve İmmünolojik Kriterler (58).

Klinik Kriterler:
1. Akut deri lupusu: Lupus malar döküntüsü, büllöz lupus, SLE'ye bağlı toksik epidermal nekroliz, makülopapüler lupus döküntüsü, güneş ışığına duyarlı lupus döküntüsü (dermatomyozit dışlanmalı) veya Subakut deri lupusu (iz bırakmadan iyileşen psoriasiform/annuler polisiklik lezyonlar, postinflamatuar pigmentasyon değişiklikleri veya telanjiektazi gelişimi görülebilir)
2. Kronik deri lupusu: Klasik diskoid döküntü, hipertrofik (verrüköz) lupus, lupus panniküli (profundus), mukoza lupusu, “chilblains” lupus, diskoid lupus/ liken planus çakışması
3. Oral veya nazal ülserler (diğer nedenler dışlanmalı)
4. Alopesi (diğer nedenler dışlanmalı)
5. Sinovit (2 veya daha fazla eklemdede şişme/efüzyon)
6. Serozit: Bir günden fazla plörezi veya plevra efüzyonu veya plevra frotmanı veya bir günden fazla tipik perikardit ağrısı veya perikard efüzyonu veya perikard frotmanı veya EKG ile perikardit
7. Böbrek tutulumu (idrar protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik protein tayini ile 500 mg protein/24 saat veya eritrosit silindirleri)
8. Nörolojik tutulum: Nöbetler, psikoz, mononöritis multipleks, miyelit, periferik veya kranyal nöropati, akut konfüzyon (diğer nedenler dışlanmalıdır)
9. Hemolitik anemi
10. Lökopeni (en az bir kez 4000/mm ³) veya lenfopeni (1000/mm ³) veya trombositopeni (100,000/mm ³) (diğer nedenler dışlanmalı)
İmmünolojik kriterler
1. Pozitif ANA
2. Pozitif anti-dsDNA (ELISA ile normal sınırın iki katı)
3. Pozitif anti-Sm
4. Pozitif antifosfolipid antikorlar: pozitif lupus antikoagülanı veya sifilis testi (“rapid plasma reagin”) yalancı pozitifliği veya orta/Yüksek titrede antikardiyolipin antikorlar (IgA, IgG, IgM), pozitif anti-p2 glikoprotein I (IgA, IgG, IgM)
5. Düşük kompleman düzeyleri (C3, C4, CH50)
6. Pozitif direkt Coombs testi (hemolitik anemi yokluğunda)

Pre-Klinik SLE (İnkomplet Lupus): Bazı klinik belirtiler ortaya çıksa da SLE sınıflandırma kriterlerini tam anlamıyla karşılamayan, zaman içerisinde bir kısmı sınıflandırma kriterlerini karşılarlarken bir kısmı daha sınırlı bir hastalık süreci geçirmekte olan hastaların tanımlanması konusunda terminoloji hala tam olarak oturmamıştır (59, 60).

İnkomplet lupuslu hastaların yaklaşık %10-50'sinin 5 yıl içerisinde SLE kriterlerini karşıladığına ilişkin veriler bulunsa da karşılaştırmalı bir çalışmada bu hastalarda hastalık şiddeti daha az olmakla birlikte hastalık aktivitesine bağlı hastaneye yatışlar ve ölümlerin gözlemlenmiş olması bu grup içinde de prognozu daha kötü bir alt grup olduğunu göstermektedir (56, 61).

2.1.5. Sistemik Lupus Eritematozusta Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi ve

Kullanılan İndeksler

Alevlenmelerle seyreden bir hastalık olan SLE'de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi klinik düzelmeyi, kötüleşmeyi ve alevlenmeyi saptamaya yarar ve özellikle yeni biyolojik tedavilerin etkinliğinin belirlenebilmesinde önemlidir. Bu sebeple aktivite değerlendirmesinin standardize edilmiş, objektif veri içeren, validasyonu yapılmış indekslerin kullanımıyla gerçekleşmesi önem arz etmektedir (62). Anti-ds DNA, kompleman seviyeleri ve akut faz reaktanları aktiviteyi yansıtmakta yetersiz kaldığından, tedavi kararlarının mümkün olduğunca objektif verilebilmesi için aktivite indekslerinin günlük klinik pratikte de kullanımı tercih edilmelidir (63). SLE'de hastalık aktivitesinin değerlendirmesinde tek bir altın standart bulunmadığından uzun yıllardan beri hem klinik hem de laboratuvar parametrelerini içeren çeşitli aktivite indeksleri geliştirilmiş ve validasyonları yapılmıştır (64).

Tablo 4. SLE Aktivite İndeksleri

Sistemik lupus eritematozusda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan temel indeksler.			
Aktivite indeksi	Kapsadığı zaman	Toplam skor	Parametre sayısı
Global			
SLEDAI SLEDAI-2K SELENA-SLEDAI	10 gün	0-105	24
ECLAM	30 gün	0-17,5	15
SLAM	30 gün	0-86	32
LAI	10 gün	0-3	7
Organ/sistem			
BILAG BILAG-2004	30 gün	A=çok aktif B=orta aktif C=hafif, stabil hastalık D= daha önce tutulmuş, değerlendirme sırasında inaktif E= daha önce aktivitesi yok	86 97

Aktivite indeksleri genel olarak global hastalık aktivitesini yansıtanlar (SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurements), SLAM- R (Systemic Lupus Activity Measure, Revised) ve BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) ve organa/sisteme özgü aktiviteyi yansıtanlar olarak sınıflanabilirler (Tablo 4). Toplam bir skor ile total hastalık aktivitesini yansıtan global indeksler genel olarak tutarlı sonuç veren, özellikle uzun dönem gözlemsel çalışmalarda duyarlılıkları iyi seviyede olan indekslerdir. Ancak hastalığın klinik seyrindeki heterojenite nedeniyle global hastalık aktivitesini yansıtan indeksler klinik açıdan her zaman doğru bir değerlendirme sunamayabileceğinden organ/sistem tutulumları için ayrı indeksler de geliştirilmiştir (64).

Verimli bir indeksin hem hastada klinik düzelmeyi veya kötüleşmeyi yansıtması ve bu aktivite değişimini hasardan veya komorbid durumlardan ayırabilmesi gerektiğinden, global kompozit indekslerinin ve hastalık aktivitesine ilişkin organa özgü ölçütlerin kullanımı gereklidir.

İndekslerin her birinde organ/sistemleri değerlendirmek için farklı laboratuvar verileri ve farklı parametreler dikkate alınmış, özet halindeki karşılaştırma Tablo 4'te verilmiştir (64).

2.1.5.1. Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi (SLEDAI) Ve SLEDAI-2000 (SLEDAI-2k)

Bizim de çalışmamız boyunca faydalandığımız, global aktivite indekslerinden olan SLEDAI ilk olarak 1992 yılında tanımlanmış, hastalığın son 10 gündeki aktivitesini 24 klinik ve laboratuvar parametresi üzerinden değerlendirmektedir (65). Birçok gözlemsel çalışmada güvenilirliği, validasyonu ve hastadaki değişime duyarlılığı gösterilmiş olan indekste, aktivite, maksimum skor 105 olmak üzere, dokuz sistem (nörolojik, lokomotor, renal, mukokutanöz, genel, kardiyak, solunum, vasküler ve hematolojik) üzerinden değerlendirilmektedir. Skorlama sistem tutulumlarının hayatı tehdit edici özellikleriyle doğru orantılıdır (66).

SLEDAI'nin immünolojik parametrelerden anti-ds DNA ve komplemanların durumunu da değerlendiriyor oluşunun yanında değerlendirme için yüksek tecrübe gerektirmemesi ve yorgunluk ve artralji gibi öznel semptomların göz önünde bulundurulmayışı önemli avantajlarından (67).

SLEDAI deki aktivite sınıflaması: aktivite yok (SLEDAI=0), hafif aktivite (SLEDAI 1-5), orta aktivite (SLEDAI 6-10), yüksek aktivite (SLEDAI 11-19), çok yüksek aktivite (SLEDAI >20) olarak düzenlenmiştir. (68) 5 puanın üzerindeki SLEDAI skoru olguların %50 sinde tedavi başlama endikasyonu bulunmaktadır ve skordaki 3 puandan fazla bulunan değişimler alevlenmeyi (min. 3 puan yükselme) veya düzelmeyi (min. 3 puan düşme), 1-3 puan değişiklik persistan aktif hastalığı, 0 puan ise remisyonu temsil eder (69, 70).

2.1.6. Organ/sistem tutulumları

2.1.6.1. Nöropsikiyatrik lupus

Sistemik Lupus Eritematozus 'ta (SLE) nöropsikiyatrik (NP) tutulum, yüksek morbiditeye sahip hayati organ tutulumları, arasında yer almaktadır. NP belirti ve bulgular, hafif kognitif disfonksiyondan, inme ya da komaya varabilen ağır bulgulara kadar değişen tablolarla kendisini gösterebilmektedir. SLE hastalarında hastalık seyri boyunca NP bulguların ortaya çıkma riski %12-30 olarak bildirilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda santral sinir sistemi etkilenmektedir. Patogenezde hem vasküler hem de inflamatuvar süreçlerin etkili olduğu bilinmekle birlikte, en önemli rol oynayan mekanizmanın küçük damarlarda gelişen proliferatif vaskülopati olduğu düşünülmektedir. Tanı için öncelikle SLE dışı diğer nedenlerin dışlanması gerekli olup, klinik değerlendirme için antikor tayini, beyin-omurilik sıvısı incelemesi, nöroradyolojik değerlendirme, elektrofizyolojik çalışmalar ve nörofizyolojik testler yapılmalıdır. Baş ağrısı, kognitif ve psikiyatrik bulgular gibi hafif ve toplumda sık

görülen belirtilerin ortaya çıktığı durumlarda tedavide semptomatik yaklaşım önerilmekte iken; aseptik menenjit, status epileptikus, ciddi korea, akut konfüzyonel durum, psikoz, transvers miyelit, optik nörit ve periferik nöropatiler gibi ilerleyici ve morbiditesi yüksek bulgularda agresif olarak yüksek doz kortikosteroid ve immünosüpresif tedavi başlanması gereklidir (71).

2.1.6.2. Lupus nefriti

Sistemik lupus eritematozus (SLE)'un önemli organ tutulumlarından biri olan lupus nefriti (LN), SLE hastalarında mortalite ve morbiditenin ana sorumlusudur. Etyopatogenez ile ilgili yapılan çalışmalarda SLE genlerinin ancak bazılarının LN ile daha çok ilişkide olduğu anlaşılmıştır. Histopatolojik tiplendirme klinik şiddet ve prognoz hakkında fikir vererek tedaviyi şekillendirir. Başlangıç tedavide prednizolon ya da metilprednizolon genellikle yüksek dozlarda kullanılır. Non-spesifik immünosüpresifler tedaviye eklenir. Hedefe yönelik tedaviler ile yapılan çalışmalar beklenildiği kadar yüz güldürücü olmasa da rituksimab dirençli ya da şiddetli vakalarda kullanılmaktadır. Tüm çabalara rağmen LN hastalarının yaklaşık çeyreğinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (72).

2.1.6.3. Kas-eklem bulguları

Sistemik lupus eritematozus, sıklıkla böbrek, akciğer ve santral sinir sistemi tutan, bir kronik otoimmün hastalıktır. Kas-iskelet sistem tutuluşu, bu multisistemik hastalığın en erken ve en sık bulgulardan birisidir. Bu tutuluş, hafif artralji veya yumuşak doku kalsifikasyonlar yanı sıra, ağır deforme edici artrit ve multiple tendon rüptüre neden olan tenosinovit şeklinde olabilir. Kas-iskelet sistem bulguları, genelde lupus hastalık aktivasyonu ile ilişkilidir, fakat iyatrojenik de olabilir. Lupuslu hastalarda inflamatuvar myozit gelişebilir, fakat sıklıkla myopati kortikosteroid veya hidroksiklorokin kullanıma bağlı gelişebilir. Vaskülit, antifosfolipid antikorlar veya kortikosteroid kullanımı, SLE'de görülen avasküler nekrozun en önemli sebepleridir. SLE'li hastalarda trabeküler kemik yoğunluğunun azalması ve artmış kırık riski, önemli bir sorun teşkil etmektedir (73).

2.1.6.4. Kalp-akciğer tutulum bulguları

Sistemik lupus eritematozus (SLE) nedeni tam bilinmeyen sistemik kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık gözlenen bulguları konstitusyonel semptomlar ve cilt bulguları olmakla birlikte bazı hastalarda kalp, akciğer, böbrekler ve hematolojik sistem tutulumu gibi majör organ tutulumları görülür ve daha ciddi klinik bulgulara sebep olabilir (74).

2.1.6.5. Deri Bulguları

Kutane Lupus Eritematozus (KLE), sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda oldukça sık gözlenen bir belirtidir. KLE histolojik olarak interface dermatiti özellikleri gösteren, etiyojisi çok çeşitli, deri inflamasyonu ile karakterize otoimmün bir deri hastalığıdır. Lupusun deri bulguları oldukça pleomorfiktir. KLE, klinik özelliklerine göre üç ana alt gruba ayrılmaktadır: Akut KLE (AKLE), Subakut KLE (SKLE) ve en yaygın formu klasik diskoid LE olan Kronik KLE (KKLE). Bu alt tipler klinik belirtileri, şikâyetlerin ortalama süresi ve histolojik ve serolojik bulgularla ayrılabilirse de bazen üç klinik tip birbiri ile klinik açıdan çakışabilir. SLE’li hastaların deri bulgularını değerlendirmek amacıyla revize edilmiş kutane lupus eritematozus hastalık alan ve şiddet indeksi (RKLASÎ) kullanılmaktadır. Yaygın tedavi seçenekleri olarak topikal ve sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Tedavide, klasik tedavi yaklaşımları olarak lokal güneşten koruyucular, kortikosteroidler, metotreksat, klorokin ve hidroksiklorokin üzerinde durulabilir (75).

2.1.6.6. Anti nükleer antikorlar ve alt grupları

SLE herhangi bir otoimmün hastalıktan daha fazla otoantikorlarla ilişkili bir hastalıktır. SLE taramasına ilk olarak ANA testi ile başlanır ve günümüzde en önemli tanısal test hala ANA testidir, çünkü negatif bir test sonucu bu hastalığı dışlatabilmektedir. Ancak, yanlış pozitif ANA testi gereksiz tıbbi değerlendirmelerin en sık nedeni olup, ayrıca hasta için ciddi anksiyete kaynağıdır. Başlangıç olarak ANA taraması sonrası gerektiğinde doğrulayıcı anti-ENA ve anti-dsDNA antikor gibi testlerinin yapıldığı iki aşamalı bir test yöntemi tavsiye edilir. Pozitif ANA testi yokluğunda anti-ENA antikorları için herhangi bir pozitiflik dikkatle yorumlanmalıdır. Genellikle ENA testlerinin kısıtlılıklarına ve uygun endikasyonda istenmeleri konusuna bu testleri rahatlıkla isteyen birçok klinisyenin yetersiz kaldığı bilinmektedir. SLE hastalığının ayırıcı tanısında bir testin tekrarlanabilir biçimde mevcut bir otoantikoru saptayabilme yeteneğinin ve hasta olanlarla olmayanlarda otoantikoru tespit edebilme yeteneğinin farkında olunması çok önemlidir (76).

2.1.6.7. Hematolojik Bulgular

Sistemik lupus eritematozus (SLE) çoklu organ tutulumu gösterebilen otoimmün bir hastalıktır. 2012 yılında Amerikan Romatoloji Derneği tarafından revize edilen sınıflama kriterlerinde hematolojik tutulumu geniş yer verilmesi nedeni ile bu konuya ilgi artmıştır. SLE’de hematolojik tutulum oldukça sık görülüp her 3 seriyi de etkileyebilir. Lökopeni, anemi, trombositopeni izole olarak görülebileceği gibi pansitopeni de görülebilmektedir. Bu

bulgular hastalığın bir sonucu olabileceği gibi tedavide kullanılan ajanlardan da kaynaklanabilir (77).

2.2. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem

2.2.1. Serbest radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron içeren ve bağımsız olarak bulunabilen çok kısa ömürlü atom veya moleküllerdir (78). Oldukça reaktif bir yapıları vardır. Daha kararlı bir yapı oluşturabilmek için diğer moleküllerle hızla reaksiyona girme eğilimindedirler (79). Bu reaksiyonlar dış etkenler ile gerçekleşebildiği gibi normal metabolik yolların işleyişi sırasında da gerçekleşebilirler (80). Pozitif, negatif veya nötr yüklü olabilen serbest radikaller 3 mekanizma ile oluşurlar;

1- Kovalent bağın homolitik bölünmesi ile

2- Kovalent bağın heterolitik bölünmesi veya normal bir molekülün tek bir elektronun kaybı ile

3- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile

2.2.1.1. Oksijen Radikalleri

Biyolojik sistemlerdeki serbest radikaller Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) ve sülfür merkezli radikaller olmak üzere üçe ayrılır. Ancak aerobik ortamlarda reaktif olarak akla ilk gelenler oksijen türevleridir (81). Normal konsantrasyonlarda özellikle savunma sistemi gibi bazı vücut sistemleri için gerekli olan serbest radikaller yüksek konsantrasyonlarda ise tüm hücre yapılarına zarar verebilirler ve organizma için tehlikelidirler. ROS'ların aracılık yaptığı birçok mekanizma, hücreleri oksidatif strese karşı korumak ve redoks homeostazını yeniden oluşturmakla görevlidir (82).

Biyolojik sistemlerde bulunan ROS'lar, radikal olsun veya olmasın tüm reaktif oksijen türlerini tanımlar ve güçlü oksidan özelliğe sahiplerdir. Çok kısa ömürlüdürler. Ksenobiyotik metabolizmaları, fagositik aktivasyon, mitokondrial elektron transportu ve çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında oluşan ROS, oksidan/antioksidan dengelyi oksidan yönüne kaydırmakta ve bu durum biyomoleküllere hasar vermektedir (83, 84). Organizmada sağlıklı çalışan antioksidan savunma sistemi ile pasifize edilerek hasarın önüne geçilir.

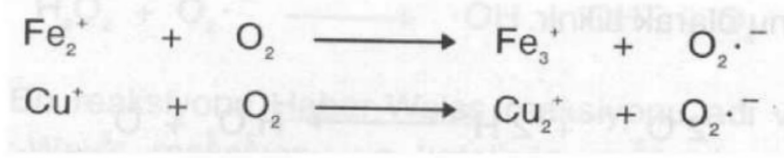
Oksidan lehine kayan oksidan/antioksidan dengesi oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır ve son çalışmalar ROS ve lipit peroksidasyonunun artmasının birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Astım, sepsis, kardiovasküler hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, diabetes mellitus ve birçok otoimmün hastalığın patogenezinde oksidatif stres artışının rol oynadığı düşünülmektedir (85, 86).



Şekil 1. Normal Oksijen Metabolizmasında Oksijen Radikalleri Oluşumu (98).

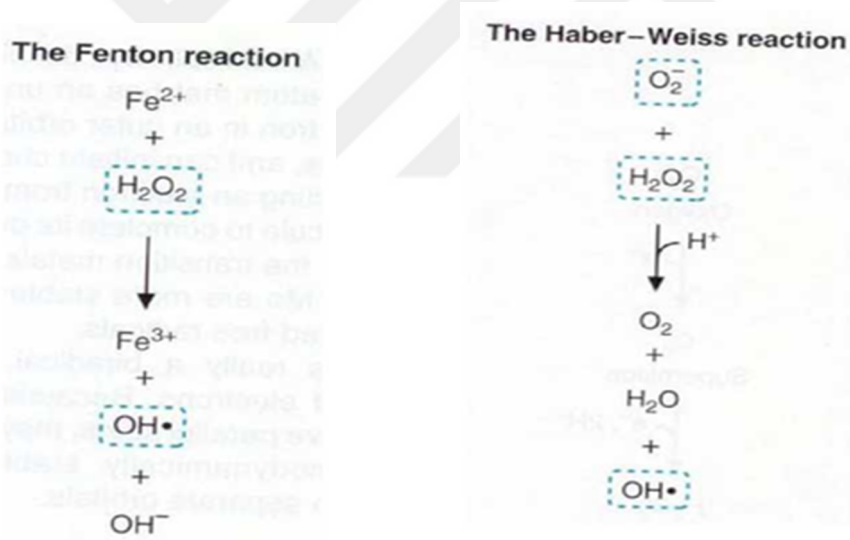
Serbest oksijen radikaller meydana gelirken ilk basamak olarak moleküler oksijen tek elektron transferi ile süperoksit radikaline dönüşmektedir. Süper okside iki elektron eklenmesiyle hidrojen peroksit oluşmaktadır ve hidrojen peroksite elektron katılmasıyla hidroksil radikali meydana gelmektedir. Hidroksil radikali de univalan redüksiyon ile suya dönüşmektedir (Şekil 1).

Süperoksit Radikali (O₂^{·-}): Süperoksit, her ne kadar bir serbest radikal olsa da direkt zarar verme potansiyeli azdır. Hidrojen peroksit kaynağı olması ve iyon halindeki geçiş metalleri için indirgeyicisi olması süperoksit radikalini önemli kılar (87).



Şekil 2. Süperoksit Radikali Oluşumu (98).

Hidrojen Peroksit (H₂O₂): Membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidan olan hidrojen peroksidin biyolojik sistemlerde asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olur. Serbest radikal olmamasına rağmen reaktif oksijen türleri içinde sayılır. Çünkü Fe veya diğer geçiş metallerinin olduğu ortamda Fenton reaksiyonu ile, süperoksit radikalinin olduğu ortamda Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikalini açığa çıkarabilir (88, 89).



Şekil 3. Fenton ve Haber-Weiss Reaksiyonu (98).

Hidroksil Radikali: Hidrojen peroksitten Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu oluşan Hidroksil radikali (OH^{*}), son derece reaktif bir oksidan radikaldir. Yarılanma ömrü çok kısadır ve olasılıkla ROS'un en güçlüsüdür. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri (RS^{*}), karbon merkezli organik radikaller (R^{*}), organik peroksitler (RCOO^{*}) gibi yeni radikallerin oluşmasına sebep olur ve netice olarak biyolojik sistemlere büyük zarar verir (90).

Singlet Oksijen: Oksijenin uyarılmış şekline tekli oksijen ($O_2\cdot$) denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler tekli oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (90).

Serbest oksijen radikallerinin meydana gelişleri eksojen ve endojen kaynaklı olabilmektedir.

1- Eksojen Serbest Oksijen Radikali Kaynakları: Bazı toksik maddeler ya direkt oksidan üretimine katılarak ya da oksidana karşı aktivite gösteren antioksidanın etkinliğini düşürerek oksidatif stresin artmasına sebep olurlar (Tablo 5) (91). Bu toksinleri oksijen radikalleri açısından mekanizmalarına göre gruplayacak olursak;

- a. Toksinin kendisi bir serbest radikal olarak tanımlanabilir.
- b. Toksin metabolize edilerek bir serbest radikale dönüşür.
- c. Toksinin metabolizasyonu sonucu vücutta serbest radikal ortaya çıkar.
- d. Toksin oksidan maddeyi bertaraf eden antioksidanın aktivitesini düşürür.

Tablo 5. Serbest Radikallerin Hücre Dışı Kaynakları (91).

Çevresel faktörler	Toksik Kimyasallar	Radyasyon	İlaçlar
Hiperoksi	Karbon tetraklorür (CCl ₄)	Elektromanyetik Radyasyon	Antineoplastik
Hava kirliliği Azot dioksit (NO ₂) Ozon Sülfür dioksit	Halojenlenmiş hidrokarbonlar: Kloroform, Bromobenzen, Halotan	Partiküler radyasyon	Antibiyotikler: Kinolon, Tetrasiklin, Aminoglikozid Kinonlar
Tütün	Paraquat		
Sigara içimi	Alloksan		
Böcek ilaçları			
Metaller (Titanyum-Alüminyum-Kurşun-Molibden-Nikel-Krom-Kobalt-Cıva-Kadmiyum-Arsenik)	Difenoller		
			Anestezikler

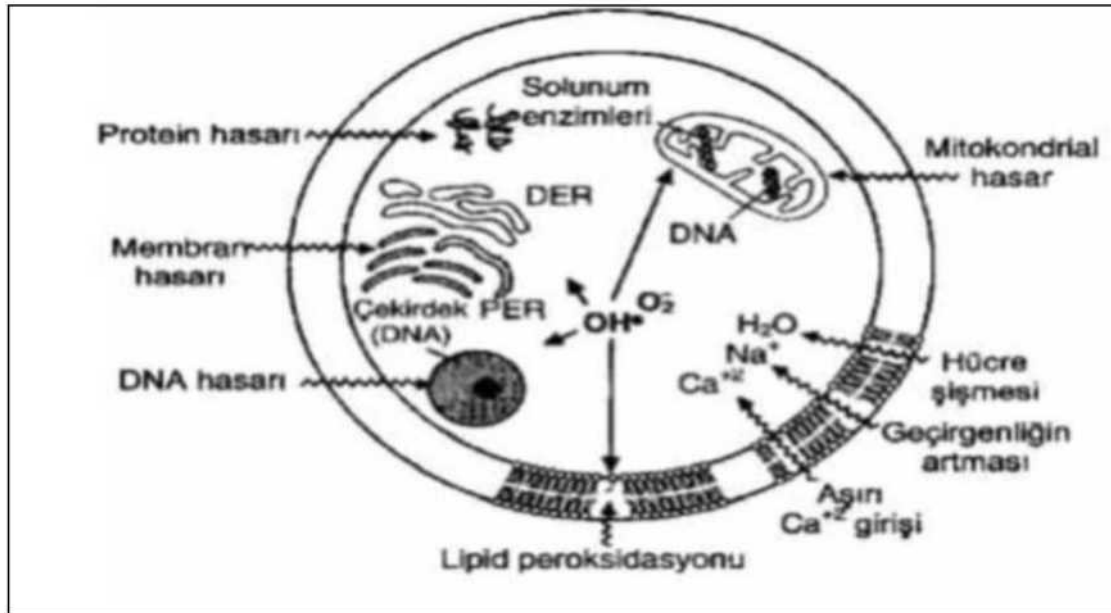
2- Endojen Serbest Oksijen Radikali Kaynakları: Hücre içinde genelde elektron transferleri esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, enzim katalizörlü veya katalizörsüz olarak meydana gelebilirler (92). Endojen ROS'ları meydana gelme mekanizmalarına göre gruplandırılacak olursak;

- Mitokondrial Elektron Transportu: Mitokondri iç zarına yerleşik oksidatif fosforilasyon zincirinin indirgenmesiyle süperoksit radikal üretimi meydana gelir.
- Araşidonik Asit Metabolizması: Araşidonik asidin oksidasyonu ile çeşitli serbest radikal işlevinde ara ürün meydana gelir.
- Endoplazmik Retikulum Redoks Döngüsü: Membrana bağlı sitokromların oksidasyonudur.

- d. Fagositik hücreler, Endotelial hücreler gibi hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar: Aktive olmuş fagositler hücre içi serbest radikal oluşumuna sebep olurlar.
- e. Oksidan Enzimler (NADPH oksidaz, triptofandioksijenaz, ksantinoksidaz gibi)
- f. Otooksidasyon Reaksiyonları

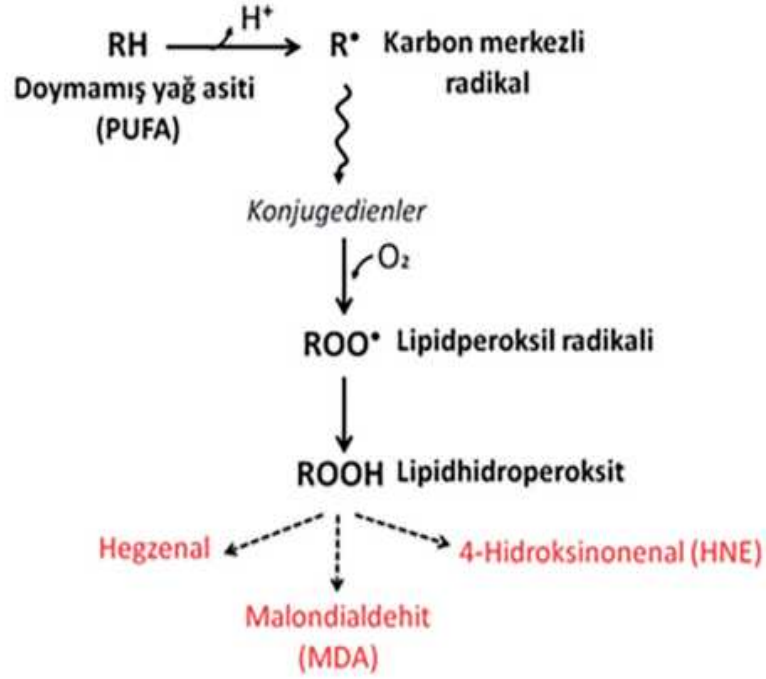
2.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Patolojik sebeplerle ortamda normalden fazla serbest radikal oluşması veya savunma sistemlerinin yetersiz kalmasıyla serbest radikaller, karbonhidratlar, yağlar, proteinler, nükleik asitler gibi hücrenin temel bileşenlerine zarar verebilir ve netice olarak metabolik, fonksiyonel ve/veya yapısal bozukluğa yol açabilirler (93).



Şekil 4. Serbest Radikallerin Hücresel Etkileri (94).

Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri: Serbest radikal hasarının ana süreci lipid peroksidasyonu olarak görülmektedir. Poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak tanımlanır ve PUFA'ya saldıran serbest radikallerin hidrojen atomunu metil gruptan ayırması ile başlar, kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyondur. Lipit peroksitlerinin malondialdehit (MDA) ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle son bulur (95).



Şekil 5. ROS'ların Sebep Olduğu Lipit Peroksidasyon Ürünleri (98).

MDA, üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelir ve lipit peroksidasyonu derecesiyle korele varlık gösterir.

Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri: Serbest radikaller lipitlere göre daha az hassas olan proteinlerden triptofan, tirozin, histidin, metionin gibi doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitler serbest radikallerden daha kolay zarar görürler. Ayrıca yapılarında disülfid bağı fazla olan immünoglobülin G ve albümin gibi proteinler de serbest radikallerden kolay etkilenirler. Oluşan hasarın büyüklüğü aminoasitlerin lokalizasyonuna ve proteinin tamir kabiliyetine bağlıdır (96).

Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri: Serbest radikallerin oluşturduğu DNA hasarı hücre ölümlerine ve mutasyonlara sebep olmaktadır. Hidroksil radikali deoksiribozlarla ve bazlarla kolayca etkileşir, hidrojen peroksit hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşarak hücre fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Bu oksidatif DNA hasarları kanserogenez, mutagenez ve yaşlanmaya sebep olmaktadır (97).



Şekil 6. Oksidatif mtDNA Hasarı (97).

Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri: Monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmekte bu maddeler birçok patolojik süreçte önemli derecede rol almaktadırlar.

2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemi

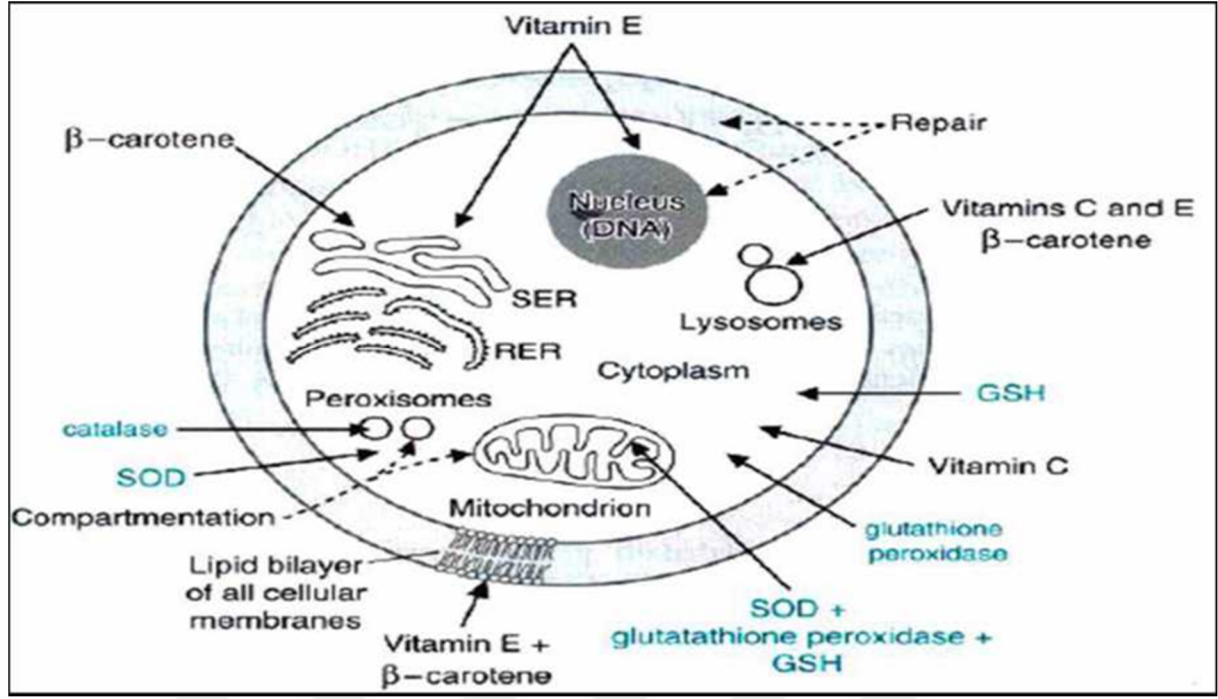
Serbest radikaller herhangi bir sebeple arttığında vücuda önemli zararlar verebilen ama normal miktarlarda vücudun işleyişi için bir o kadar da önemli olan moleküllerdir. Serbest radikalleri normal aralıkta tutmak çok hassas bir dengeyle kontrol edilmektedir ve bu dengenin başkahramanı da antioksidanlardır. Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerini direkt etki ile inaktifleştiren maddelerdir (99). Dört şekilde etki ederler,

1- Toplayıcı Etki, serbest oksijen radikallerini tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir.

2- Bastırıcı Etki, serbest oksijen radikalleriyle reaksiyona girerek aktivitelerini azaltan veya tamamen inaktif hale getiren etki şeklindedir.

3- Onarıcı Etki

4- Zincir Kırıcı Etki, serbest oksijen radikalleriyle bağlanıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını engellerler.



Şekil 7. Hücreye Etki Eden Bazı Antioksidanlar (94).

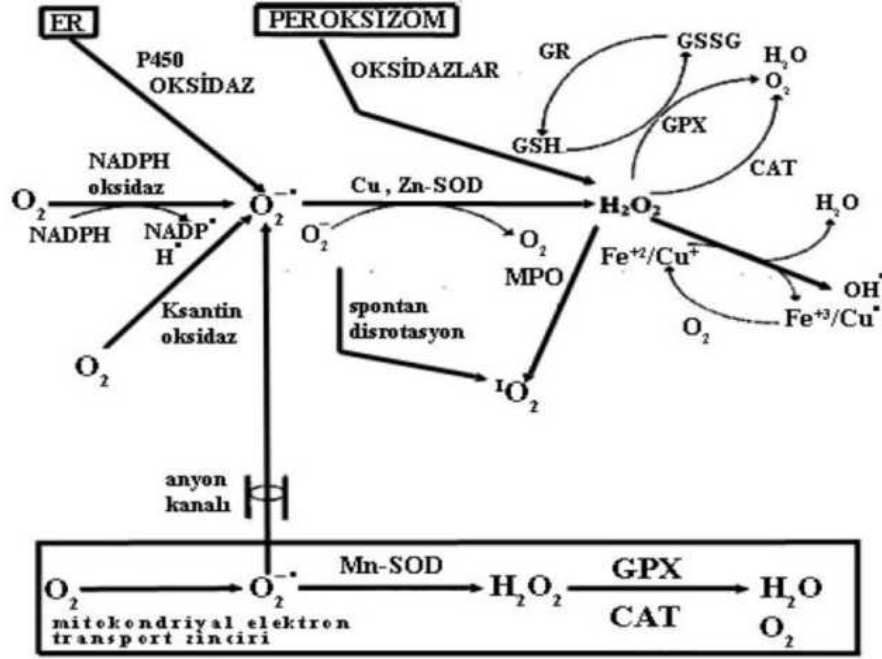
Antioksidanlar doğal (endojen) veya eksojen kaynaklarına göre iki grupta toplanabilirler,

1- Doğal (Endojen) Antioksidanlar

- a. Enzimler, Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz Sistemi, Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz, Glutasyon Peroksidaz (GPx), Glutasyon-S- transferaz, Hidroperoksidaz
- b. Enzim Olmayanlar, α -tokoferol (E vitamini), β -karoten, Askorbik Asit (C vitamini), Melatonin, Ürat, Sistein, Transferrin, Laktoferrin, Hemoglobin, Ferritin, Albümin, Glutasyon

2- Eksojen Antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri, NADPH oksidaz inhibitörleri, Rekombinant Süperoksit Dismutaz, Trolox-C gibi.



Şekil 8. ROS'un Oluşturduğu Hasara Karşı Savunma Mekanizması (102).

1- Başlıca Endojen Kaynaklı Enzim Yapısındaki Antioksidanlar (99):

- Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit Dismutaz, substrat olarak serbest radikalleri kullanarak süperoksit radikalini hidrojen peroksit'e çeviren antioksidan görevli enzimdir. Süperoksit radikali zincirleme radikal reaksiyonlar için çok güçlü bir başlatıcıdır ve bu sebeple bu reaksiyon oksidatif strese karşı ilk antioksidan savunmadır.
- Glutasyon Peroksidaz (GPx): Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir ve dört selenyum atomu barındırır. Tetramerik yapıdadır, mitokondri veya sitoplazmada bulunabilir. Kofaktör olarak glutasyonu kullanır. Ancak kapasitesi sınırlıdır, düşük hidrojen peroksit konsantrasyonlarında çalışmaktadır.
- Katalaz (CAT): Katalaz enzimi bir hemoproteindir ve yapısında dört hem proteini barındırır. Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayrıştırmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda GPx tarafından parçalanmış hidrojen peroksit, yüksek konsantrasyonlara ulaştığında CAT tarafından parçalanır.
- Glutasyon -S- Transferazlar (GST): Organizmaya giren yabancı maddelerin, ksenobiyotiklerin metabolizmasında görev alırlar. Selenyumdan bağımsız olarak aktivite gösterirler.

2- Endojen Kaynaklı Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar:

- a. Askorbik Asit (C Vitamini): Elektron vererek diğer yapıların okside olmasını engelleyen askorbik asit, suda çözünür ve E vitamininin rejenerasyonunda görev alır. Lipid peroksidasyonunu engeller.
- b. α -Tokoferol (E Vitamini): Serbest radikalleri indirgeyerek antioksidan etki gösterir. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonları α -tokoferol etkisiyle sonlandırılabilir. GPx ile birbirlerini tamamlayıcı mekanizmaları vardır, α -tokoferol peroksitlerin sentezini engellerken GPx oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır.
- c. P-Karoten (A Vitamini): A vitamini prekürsürüdür. Yağda çözünmesi sebebiyle lipid faz oksidasyonları engeller. Aynı zamanda zincir kıran bir antioksidandır.

Tablo 6. Antioksidanlar ve Mekanizmaları (100).

Enzimatik Antioksidan	Mekanizması
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit serbest radikalinin ($O_2'^-$) ve H_2O_2 radikallerinin moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.
Glutasyon Peroksidaz (GPx)	Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Özellikle eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimdir.
Glutasyon redüktaz (GR)	GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan Okside Glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş Glutatyona (GSH) dönüşümünü kataliz eder.
Glutasyon S-Transferaz (GST)	Lipid peroksitlere karşı GSH-Px aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.
Katalaz (CAT)	H_2O_2 ve hidroksil radikallerinin oluşumunu önlemek için bunları suya ve oksijene parçalar.
Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	Solunumun zincirinin son enzimi olup, süperoksidi detoksifiye eder.
Nonenzimatik Antioksidanalar	Mekanizması
Melatonin	Lipofilik özellik göstermesinden dolayı hücrenin hemen hemen bütün organellerine hatta hücrelerine kadar ulaşarak geniş bir dağılım gösteren melatonin, hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir.
Seruloplazmin	Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek Fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak Fenton reaksiyonunu önler
Laktoferrin	Düşük pH'lı ortamlardaki demir iyonlarını bağlar.
Glutasyon (GSH)	Karaciğerde sentezlenen bir tripeptiddir. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrositleri, lökositleri, göz lensini oksidatif hasara karşı korur.
Sistein	Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleri de toplar.

Tablo 6. Devam

Glikoz	Hidroksil radikali gidericisidir.
Albumin	HOCI radikalini toplar. Proteini ve metal iyonlarını bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.
Vitamin Antioksidanlar	Mekanizması
E Vitamini (a-tokoferol)	Süperoksit, hidroksil radikallerini indirger. Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
β- karoten	Serbest radikal türlerini toplar.
C Vitamini (askorbik asit)	Hidroksil radikal gidericidir ve tokoferolü indirger. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir.
KoenzimQ (ubikinon)	Mitokondriyal enerji metabolizmasında görev alan ve bütün canlılarda çeşitli oranlarda bulunan vitamin benzeri bir antioksidandır. Niasin ile DNA onarımında rol almaktadır. Vücut tarafından sentezlendiği gibi dışarıdan da besinlerle de alınabilir
İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar	Mekanizması
Allopurinol, oksipurinol, pterin, aldehit tunsten	Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder.
Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid anti-inflamatuarlar	NADPH oksidaz inhibitörüdürler.
Trolox-C	E Vitamini analogu olarak görev yapar.
Ebselen, asetilsistein	Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) arttırır.
Mannitol	Hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterirler.
Desferroksamin	Serbest ferri demiri (Fe ³⁺) bağlar
Demir şelatörleri	Hücre içine girerek serbest demiri bağlayarak, Fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 06.2018-06.2019 tarihleri arasında KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran 79 hasta (Yaş Ort: 41,34, Kadın/Erkek: 69/10) ve 39 sağlıklı gönüllü (Yaş Ort: 41,30, Kadın/Erkek: 34/5) alınmış, hasta grup SLEDAI göre Aktif (n:36, K/E: 34/2) ve İnaktif (n:43, K/E: 35/8) olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. Kronik inflamatuvar, trombotik veya neoplastik hastalık, son 3 ayda geçirilmiş majör cerrahi girişim veya majör travma geçiren hastalar bu çalışmadan dışlanmıştır. Bireylerden 12 saatlik açlığı takiben alınan venöz kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80°C'de dondurulmuştur. Çalışma günü, toplanan numuneler oda ısısına getirilmiştir. MDA, GPx, TAS, TOS, native tiyol, total tiyol ve disülfid tayinleri yapılmış ve OSI, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol ve native tiyol/total tiyol oranları hesaplanmıştır.

SLE tanısı, Amerikan Romatizma Birliğinin (ACR, ARA) 1997 yılında tekrar gözden geçirdiği tanı kriterlerine göre konmuştur (56).

3.1. SLEDAI Aktivite İndeksi

Hastalığın alevlenme ve ya remisyon döneminde olması vücuttaki oksidan/antioksidan dengesi değiştirebileceğinden hasta grubu, hem poliklinikte kullanımı kolay ve hızlı hem de birçok organ ve sistem tutulumunu barındıran aktivite indeksi SLEDAI kullanılarak (68) hastalığın aktivitesine göre 2 alt gruba ayrıldı. Aktivitenin olmadığı veya hafif aktivite görülen hastalar (SLEDAI<6) inaktif, orta ve üzeri aktivite görülen hastalar (SLEDAI>6) aktif olarak değerlendirildi.

Tablo 7. SLEDAI Aktivite Sınıflandırması (68).

SLEDAI=0	Aktivite Yok
SLEDAI 1-5	Hafif Aktivite
SLEDAI 6-10	Orta Aktivite
SLEDAI 11-19	Yüksek Aktivite
SLEDAI >20	Çok Yüksek Aktivite

3.2. MDA Ölçümü

Oda sıcaklığına getirilen serum numunelerinde MDA tayini için Tablo 8'deki sıralama izlendi. Sonuçlar molarekstinsiyon katsayısı kullanılarak hesaplandı (101).

Tablo 8. MDA Tayini.

Numune (Kan Serumu)	0,5 ml
Distile Su	0,5 ml
Buege Ayracı ¹	2 ml
Hazırlanan karışım kaynar su banyosunda 15 dakika tutularak kaynatılır.	
Soğutuldu. 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi.	
Örneklerin absorbansı 535 nm' de spektrofotometrik olarak okundu.	

3.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Aktivite Tayini

GPx aktivitesi için Beutler yöntemi kullanıldı, Tablo 9'deki gibi hazırlanan tüpler 37°C'de 10 dakika inkübe edildikten sonra 1 cm kuvars küvetlere konularak üzerine 10 µl/7 mM t-bütilhidroperoksit ilave edildi ve okuma başlatıldı. Oksitlenen NADPH'ın optik dansitedeki azalışı kinetik olarak okundu.

Tablo 9. GPx Tayini İçin Tüplerin Hazırlanışı.

1M Tris-HCl pH 8.0 tampon	100µl
0.1 M GSH	20µl
10 U/ml GR	100µl
2mM NADPH	100µl
Örnek	10µl
Distile su	660µl

¹ Buege ayracı: 15w/v trikloroasetik asit, %0,375 w/v tiyobarbütürik asit ve 0,25 mol/l hidroklorik asitin eşit hacimlerle karıştırılmasından oluşan çözelti (101).

Aşağıdaki formüle göre GPx aktivitesi hesaplandı.

$$\text{GPx Aktivitesi (U/ml)} = \frac{\Delta\text{OD} * \text{VT (1.0 ml)}}{6,22 * \text{VH (0,010 ml)}}$$

ΔOD : Dakikadaki optik dansite değişimi

V_H : Örnek hacmi

V_T : Toplam hacim

6,22: 2mM NADPH yıkım hızının verdiği OD değeridir.

3.4. Total Antioksidan Status (TAS) Düzeyinin Ölçümü

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar ve genel olarak birbirleri ile sinerjistik etki gösterirler. Organizmadaki total antioksidan kapasiteyi değerlendirebilmek amacıyla antioksidan moleküllerin bireysel değil total ölçümü de yapılabilmektedir.

Örneklerin TAS düzeyi, Erel tarafından geliştirilen RelAssay marka ticari kit kullanılarak, üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi (Total Antioxidant Status Assay Kit, Ürün Kodu: 0017, Rel Assay Diagnostics® Mega Tıp Ltd., Gaziantep, Türkiye). Süreç, antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalini antioksidan moleküllerin total konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar “mmol Trolox Eq/l” olarak ifade edildi.

Tablo 10. TAS Ölçümü Uygulama Basamakları.

Uygulama	Reaktifler	Numune	Standart	Kör
1. Basamak	Reaktif 1	300 μl	300 μl	300 μl
	Numune	18 μl	-	-
	Standart	-	18 μl	-
	H ₂ O	-	-	18 μl
660 nm’ de başlangıç absorbanslar okundu (ilk okuma) ve değerler kaydedildi. 2. Basamaktaki işlemlere geçildi.				
2. Basamak	Reaktif 2	45 μl	45 μl	45 μl
Karıştırıldı, 37°C’de 5 dakika inkübe edildi. İkinci absorbanslar için 660 nm’ de okuma yapıldı.				

Ölçümler yapıldıktan sonra aşağıdaki formül kullanılarak TAS için sonuçlar hesaplandı.

$$\text{TAS (mmol Trolox Eq/l)} = \frac{[\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Örnek}]}{[\Delta\text{Abs H}_2\text{O} - \Delta\text{Abs Standard}]}$$

$$\Delta\text{Abs H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{O}_{\text{ikinci Okuma}} - \text{H}_2\text{O}_{\text{ilk Okuma}}$$

$$\Delta\text{Abs Standard} = \text{Standard}_{\text{ikinci Okuma}} - \text{Standard}_{\text{ilk Okuma}}$$

$$\Delta\text{Abs Örnek} = \text{Örnek}_{\text{ikinci Okuma}} - \text{Örnek}_{\text{ilk Okuma}}$$

3.5. Total Oksidant Status (TOS) Düzeyinin Ölçümü

TOS düzeyi için Erel tarafından geliştirilen RelAssay marka ticari kit kullanıldı (Total Oxidant Status Assay Kit, Ürün Kodu: RL0024, Rel Assay Diagnostics® Mega Tıp Ltd., Gaziantep, Türkiye). Üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilen ölçümde kalibratör olarak hidrojen peroksit kullanıldı. Sonuçlar “ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l}$ ” olarak ifade edildi.

Tablo 11. TOS ölçümü uygulama basamakları.

Uygulama	Reaktifler	Numune	Standart	Kör
1. Basamak	Reaktif 1	300 μl	300 μl	300 μl
	Numune	45 μl	-	-
	Standart	-	45 μl	-
	H ₂ O	-	-	45 μl
530 nm’ de başlangıç absorbanslar okundu (ilk okuma) ve değerler kaydedildi. 2. Basamaktaki işlemlere geçildi.				
2. Basamak	Reaktif 2	15 μl	15 μl	15 μl
Karıştırıldı, 37°C’de 5 dakika inkübe edildi. İkinci absorbanslar için 530 nm’ de okuma yapıldı.				

Ölçümler yapıldıktan sonra aşağıdaki formül kullanılarak TOS için sonuçlar hesaplandı.

$$\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l}) = \frac{\Delta\text{Abs Örnek}}{\Delta\text{Abs Standard}} * \text{Standartın Konsantrasyonu}$$

$$\Delta\text{Abs Örnek} = \text{Örnek}_{\text{ikinci Okuma}} - \text{Örnek}_{\text{ilk Okuma}}$$

$$\Delta\text{Abs Standard} = \text{Standard}_{\text{ikinci Okuma}} - \text{Standard}_{\text{ilk Okuma}}$$

3.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Tayini

Total oksidan kapasitenin total antioksidan kapasiteye yüzde oranı oksidatif stres indeksi olarak kabul edilmiştir. OSI'yi hesaplarırken TAS ve TOS değerlerinin birimi μmol olarak eşitlendi ve aşağıdaki formül uygulanarak OSI değeri hesaplandı (103-105).

$$\text{OSI} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l})}{\text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eq/l})} * 100$$

3.7. Tiyol/Disülfit Dengesi Tayini

Dinamik tiyol/disülfit dengesi Erel ve Neşelioğlu (104) tarafından geliştirilen spektrofotometrik yöntemle saptandı (Native Thiol Assay Kit, Ürün Kodu: RL0185 ve Total Thiol Assay Kit, Ürün Kodu: 0178, Rel Assay Diagnostics® Mega Tıp Ltd., Gaziantep, Türkiye). Redüklenebilen disülfit bağları serbest fonksiyonel tiyol gruplarını oluşturacak şekilde indirgendi. Artık sodyum borohidrit ve DTNB (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)) ürünlerini uzaklaştırmak amacıyla formaldehit kullanıldı. Daha sonra native tiyol ve total tiyol grupları saptandı. Dinamik disülfit bağlarının miktarı total tiyol ve native tiyol grupları arasındaki farkın yarısı hesaplanarak elde edildi. Native, total tiyol, disülfit miktarlarının hesaplanması sonrası disülfit/total tiyol yüzde oranları, native tiyol/total tiyol oranları ve disülfit/native tiyol yüzde oranları saptandı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde 3 grup arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (One-Way Anova) ile gerçekleştirildi. Post-hoc ikili karşılaştırmalar ise Dunnett testi, Tukey testi ve tamhane t2 testi ile incelendi. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile incelendi. İstatistik parametreleri Mean \pm SD ile ifade edildi. Normal dağılmayan değişkenlerde 3 grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testi ile incelendi. İkili karşılaştırmalar için Nemenyi ve Dunn-Sidak testi uygulandı. İstatistik parametreleri Median(min-max) ile ifade edildi. Korelasyon Spearman korelasyon testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Veriler IBM SPSS versiyon 22 paket programı ve R 3.3.2 yazılımı ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 06.2018-06.2019 tarihleri arasında KSÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran 79 hasta (Yaş Ort: 41,34, Kadın/Erkek: 69/10) ve 39 sağlıklı gönüllü (Yaş Ort: 41,30, Kadın/Erkek: 34/5) alınmış, hasta grup SLEDAI göre Aktif (n:36, Kadın/Erkek: 34/2. Yaş Ort. 41,40) ve İnaktif (n:43, Kadın/Erkek: 35/8. Yaş Ort. 41,30) olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır (Tablo 11).

Tablo 12. Sosyo Demografik Özelliklerin Dağılımı.

		Gruplar							p
		Aktif		İnaktif		Kontrol			
		n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	n	2	5,6	8	18,6	5	12,8	0,222
	Kadın	n	34	94,4	35	81,4	34	87,2	
Yaş	Mean±SD	41,40	14,40	41,30	12,90	41,30	18,30	1,00	

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için grupların karşılaştırılmasında tekyönlü varyans analizi (One-Way Anova) ve Kruskal Wallis H uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler Mean±SE ve Mean±SD olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirmesinde IBM SPSS paket programı versiyon 22 kullanılmıştır.

Tablo 13. Grup Karşılaştırmaları.

		Grup			F/ kw	p
		Aktif	İnaktif	Kontrol		
GPx (U/ml)	Mean±SD	0,262±0,058 ^{b,c}	0,293±0,040 ^a	0,297±0,044 ^a	5,947	$p < 0,05^*$
MDA (nmol/ml)	Median(Q1-Q3)	1,89(1,51-2,773) ^c	1,80(1,47-2,31) ^c	1,28(0,93-1,80) ^{a,b}	12,295	$p < 0,05^*$
Total Tiyol (µmol/l)	Mean±SD	392,818±40,509	391,442±45,229	395,109±38,170	0,081	0,923

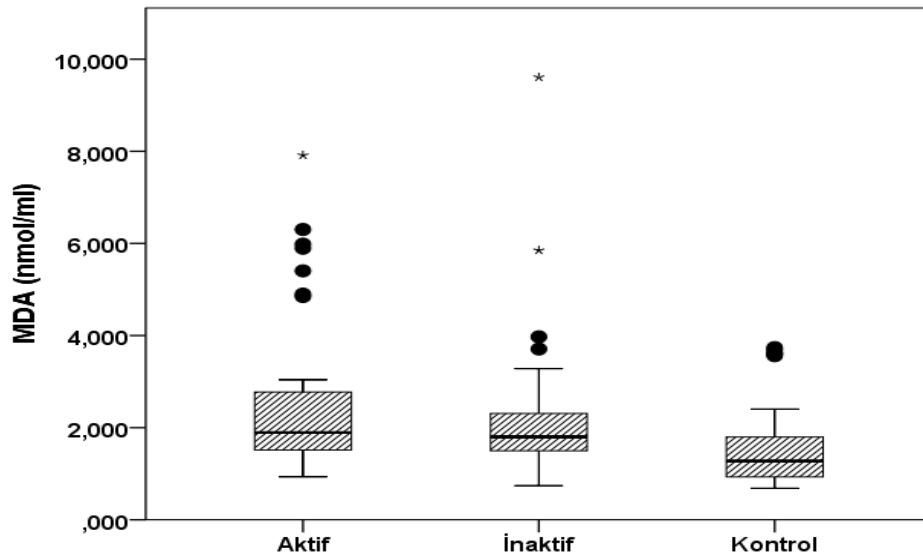
Tablo 13. Devam

Native Tiyol ($\mu\text{mol/l}$)	Mean \pm SD	293,942 \pm 41,247 ^c	286,370 \pm 33,392 ^c	311,902 \pm 41,005 ^{a,b}	4,679	p<0,05*
Disülfit ($\mu\text{mol/l}$)	Mean \pm SD	49,438 \pm 11,280 ^c	52,536 \pm 13,333 ^c	41,602 \pm 15,466 ^{a,b}	6,994	0,001*
Disülfit/Native Tiyol %	Mean \pm SD	17,237 \pm 4,685 ^c	18,554 \pm 4,965 ^c	13,802 \pm 5,502 ^{a,b}	9,424	p<0,001*
Disülfit/Total Tiyol %	Mean \pm SD	12,632 \pm 2,773	13,342 \pm 2,705	10,508 \pm 3,686	9,180	p<0,001*
Native Tiyol/Total Tiyol %	Mean \pm SD	74,737 \pm 5,546	73,316 \pm 5,410	78,984 \pm 7,371	9,179	p<0,001*
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l)	Median(Q1-Q3)	13,325(12,386-14,264) ^{b,c}	9,871(9,065-10,677) ^{a,c}	4,216(3,291-5,141) ^{a,b}	44,926	p<0,001*
TAS (mmol Trolox Eq/l)	Median(Q1-Q3)	1,058(1,004-1,113) ^c	1,199(1,134-1,265) ^c	1,569(1,450-1,689) ^{a,b}	13,538	0,001*
OSI	Median(Q1-Q3)	1,363(1,235-1,490) ^{b,c}	0,902(0,810-0,994) ^{a,c}	0,298(0,226-0,370) ^{a,b}	30,554	p<0,001*

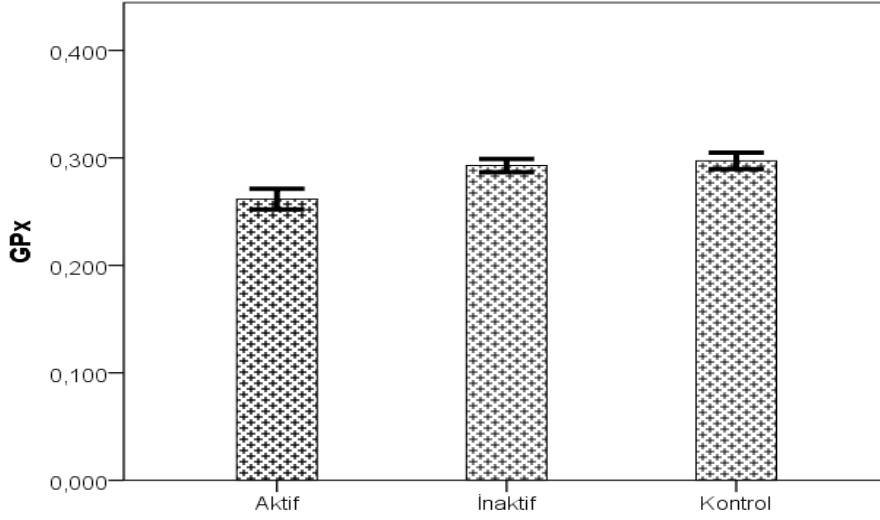
^a Aktif grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

^b İnaktif grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

^c Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

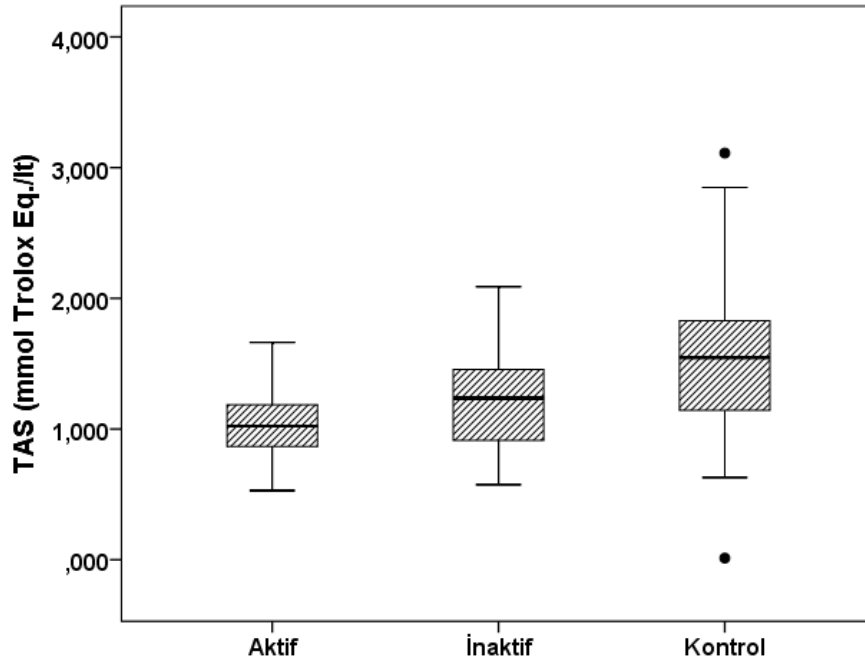
**Şekil 9.** Gruplara Göre MDA Düzeyleri.

MDA düzeyleri aktif grupta daha yüksek olmak üzere hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$)(Tablo 12, Şekil 9).



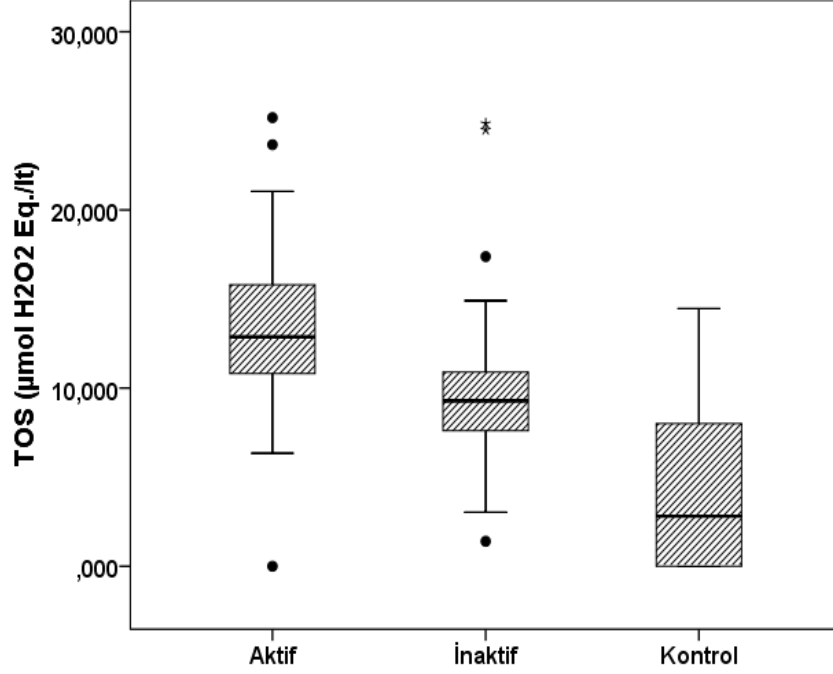
Şekil 10. Gruplara Göre GPx Aktivitesi.

GPx aktivitesi sağlıklı kontrol grubunda aktif gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup ($p<0,05$) inaktif hasta grubunda da aktif hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 12, Şekil 10).



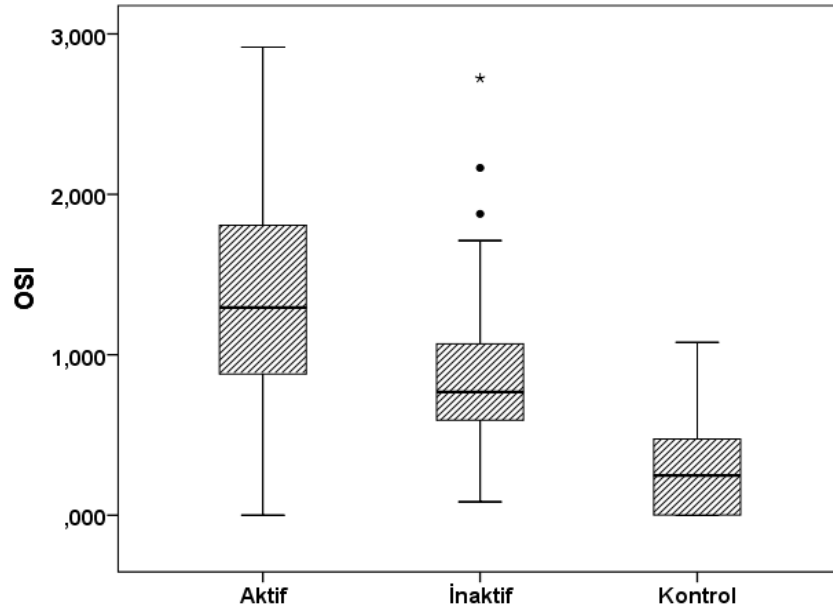
Şekil 11. Gruplara Göre TAS Düzeyleri.

TAS, sağlıklı kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup ($p \leq 0,001$) inaktif hasta grubunda, aktif hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12, Şekil 11).



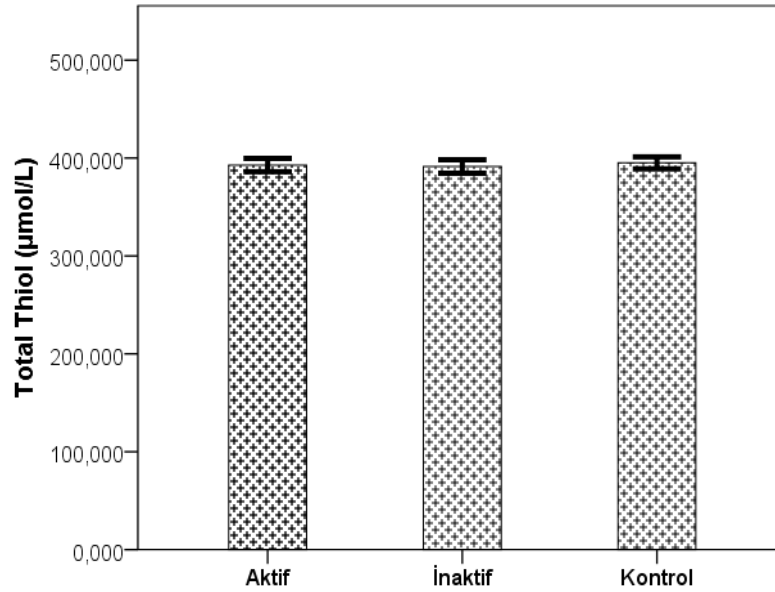
Şekil 12. Gruplara Göre TOS Düzeyleri.

TOS düzeyleri aktif grup inaktif gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olmak üzere ($p < 0,001$) sağlıklı kontrol grubu ile de karşılaştırıldıklarında aktif grup ($p < 0,001$) ve inaktif grup ($p < 0,001$) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12, Şekil 12).

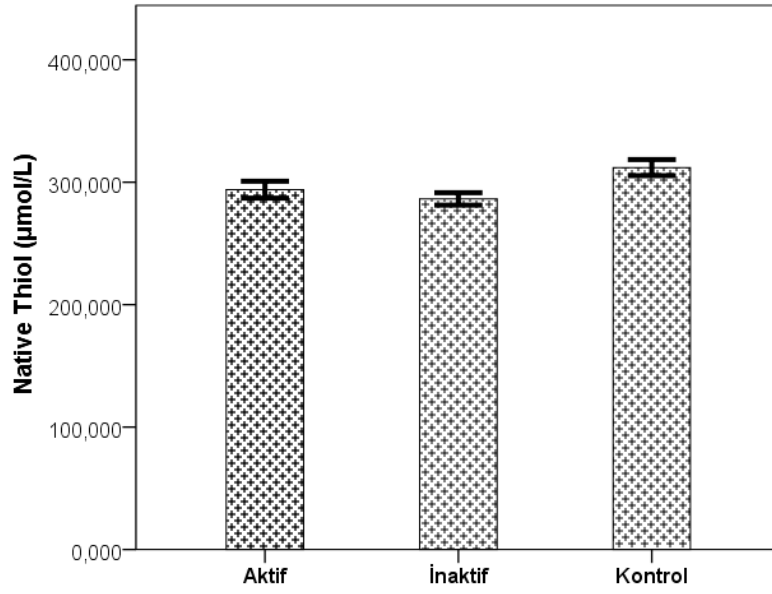


Şekil 13. Gruplara Göre OSI.

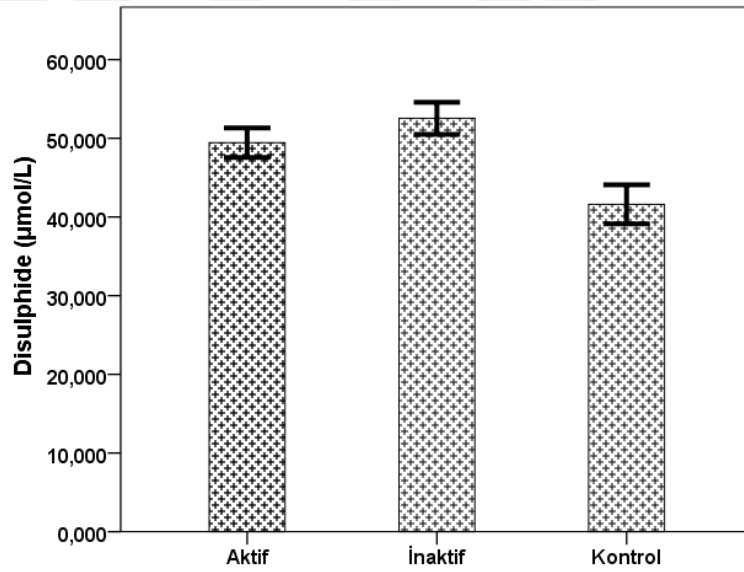
OSI, aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Kontrol grubu ise hem aktif gruba göre ($p < 0,001$) hem de inaktif gruba göre ($p < 0,001$) anlamlı derece daha düşük hesaplanmıştır (Tablo 12, Şekil 13).



Şekil 14. Gruplara göre Total Tiyol Düzeyleri.



Şekil 15. Gruplara Göre Native Tiyol Düzeyleri.

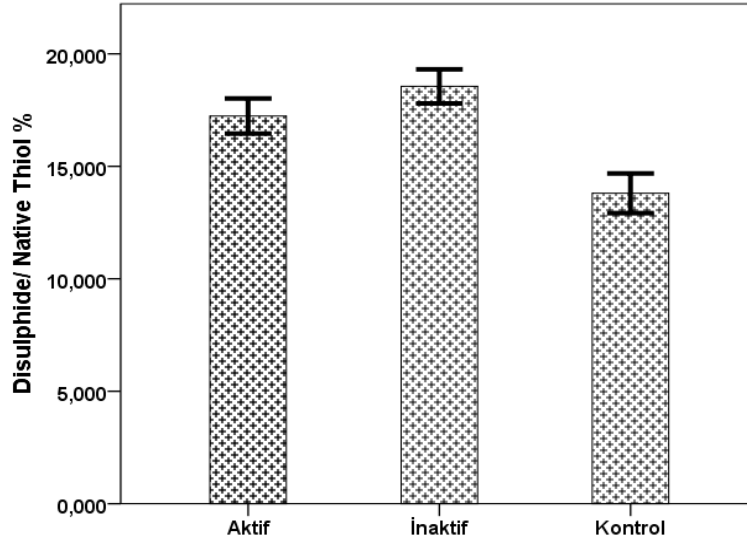


Şekil 16. Gruplara Göre Disülfid Düzeyleri.

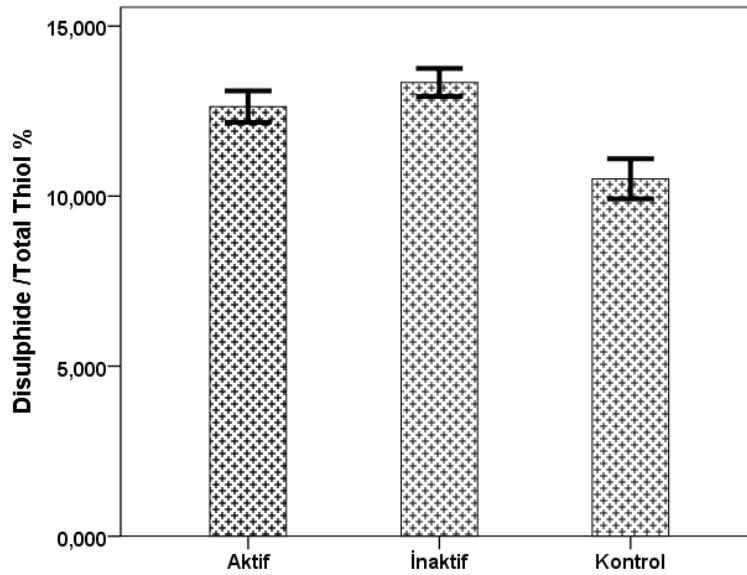
İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte total tiyol düzeyi kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 12, Şekil 14).

Native tiyol kontrol grupta aktif gruba göre ($p<0,05$) ve inaktif gruba göre ($p<0,05$) anlamlı derecede daha yüksektir ancak aktif ve inaktif gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 12, Şekil 15).

Disülfid ise kontrol gruba karşılaştırıldığında hem inaktif grupta hem aktif grupta anlamlı derecede daha yüksektir ($p\leq 0,001$). İnaktif grupta aktif gruba göre daha yüksek hesaplanmış olsa da sonuç, istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 12, Şekil 16).

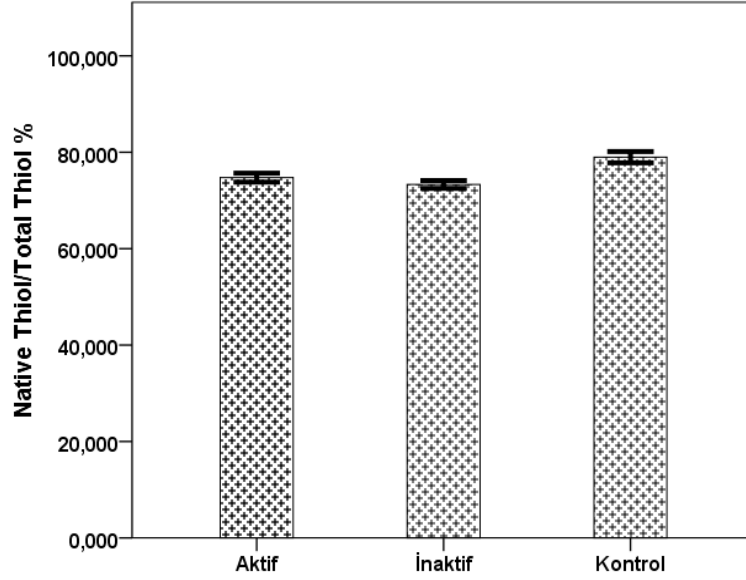


Şekil 17. Gruplara Göre Disülfid/Native Tiyol Oranı.



Şekil 18. Gruplara Göre Disülfid/Total Tiyol Oranı.

Disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol oranları kontrol grup ile karşılaştırıldığında hem aktif grupta ($p<0,001$) hem de inaktif grupta ($p<0,001$) anlamlı derecede daha yüksek hesaplanmıştır. Her iki oran için de inaktif grup aktif gruba göre daha yüksek hesaplanmışsa da aktif grup ile inaktif grup arasında istatistiksel bir farklılık görülmemiştir (Tablo 12, Şekil 17-18).



Şekil 19. Gruplara Göre Native Tiyol/Total Tiyol Oranı.

Native tiyol/total tiyol oranı ise kontrol grubunda aktif ($p<0,001$) ve inaktif ($p<0,001$) gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 12, Şekil 19).

Tablo 14. Ölçülen Parametrelerin Korelasyonu.

		GPx (U/ml)	MDA (nmol/ml)	Total Tiyol (µmol/l)	Native Tiyol (µmol/l)	Disülfit (µmol/l)	Disülfit/Native Tiyol %	Disülfit/Total Tiyol %	Native/Total Tiyol %	TAS (mmol Trolox Eq/l)	TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/l)	OSI
Yaş	r	-0,092	0,006	-0,206*	-0,049	-0,232*	-0,145	-0,145	0,145	-0,140	0,164	0,161
	p	0,339	0,953	0,025	0,595	0,011	0,117	0,117	0,117	0,144	0,086	0,092
SLEDAI	r	-0,286*	0,021	0,028	0,063	-0,102	-0,102	-0,102	0,102	-0,174	0,388**	0,346**
	p	0,011	0,856	0,808	0,579	0,370	0,371	0,371	0,371	0,126	0,000	0,002
GPx (U/ml)	r	1,000	-0,109	-0,055	-0,109	-0,016	-0,024	-0,024	0,024	0,096	-0,267**	-0,193*
	p	.	0,257	0,569	0,254	0,872	0,804	0,804	0,804	0,317	0,005	0,043
MDA (nmol/ml)	r	-0,109	1,000	-0,180	-0,264**	0,082	0,171	0,171	-0,171	-0,169	0,302**	0,336**
	p	0,257	.	0,059	0,005	0,390	0,074	0,074	0,074	0,076	0,001	0,000
Total Tiyol (µmol/l)	r	-0,055	-0,180	1,000	0,750**	0,479**	0,107	0,107	-0,107	0,364**	0,054	-0,099
	p	0,569	0,059	.	0,000	0,000	0,249	0,249	0,249	0,000	0,577	0,301
Native Tiyol (µmol/l)	r	-0,109	-0,264**	0,750**	1,000	-0,108	-0,491**	-0,491**	0,491**	0,282**	-0,012	-0,139
	p	0,254	0,005	0,000	.	0,246	0,000	0,000	0,000	0,003	0,900	0,148
Disülfit (µmol/l)	r	-0,016	0,082	0,479**	-0,108	1,000	0,888**	0,888**	-0,888**	0,198*	0,085	0,001
	p	0,872	0,390	0,000	0,246	.	0,000	0,000	0,000	0,037	0,376	0,993
Disülfit/Native Tiyol %	r	-0,024	0,171	0,107	-0,491**	0,888**	1,000	1,000**	-1,000**	0,066	0,093	0,059
	p	0,804	0,074	0,249	0,000	0,000	.	.	0,000	0,494	0,332	0,542
Disülfit/Total Tiyol %	r	-0,024	0,171	0,107	-0,491**	0,888**	1,000**	1,000	-1,000**	0,066	0,093	0,059
	p	0,804	0,074	0,249	0,000	0,000	.	.	0,000	0,494	0,332	0,542
Native Tiyol/Total Tiyol %	r	0,024	-0,171	-0,107	0,491**	-0,888**	-1,000**	-1,000**	1,000	-0,066	-0,093	-0,059
	p	0,804	0,074	0,249	0,000	0,000	0,000	0,000	.	0,494	0,332	0,542
TAS (mmol Trolox Eq/l)	r	0,096	-0,169	0,364**	0,282**	0,198*	0,066	0,066	-0,066	1,000	-0,234*	-0,619**
	p	0,317	0,076	0,000	0,003	0,037	0,494	0,494	0,494	.	0,014	0,000
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/l)	r	-0,267**	0,302**	0,054	-0,012	0,085	0,093	0,093	-0,093	-0,234*	1,000	0,868**
	p	0,005	0,001	0,577	0,900	0,376	0,332	0,332	0,332	0,014	.	0,000

Yaş ile total tiyol ($r=-0,206$, $p=0,025$) ve disülfid ($r=-0,232$, $p=0,011$) seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon vardır (Tablo 14).

SLEDAI ile GPx aktivitesi arasında negatif korelasyon bulunmaktadır ($r=-0,286$, $p=0,011$). SLEDAI ile TOS ($r=0,388$, $p<0,001$) ve OSI ($r=0,346$, $p=0,002$) arasında ise pozitif korelasyon bulunmaktadır (Tablo 14).

GPx aktivitesi ile TOS ($r=-0,267$, $p=0,005$) ve OSI ($r=-0,193$, $p=0,043$) arasında negatif korelasyon bulunmaktadır (Tablo 14).

MDA ile native tiyol ($r=-0,264$, $p=0,005$) arasında negatif, TOS ($r=0,302$, $p=0,001$) ve OSI ($r=0,336$, $p<0,001$) arasında ise pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo 14).

TAS ile total tiyol ($r=0,364$, $p<0,001$), native tiyol ($r=0,282$, $p=0,003$) ve disülfid ($r=0,198$, $p=0,037$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo 14).



5. TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve antioksidan sistemin SLE gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde öne çıkan oyuncularından olduğu ve rollerinin aydınlatılmasının SLE patogenezinin de netleştirilmesi açısından önem taşıdığı düşünülmektedir.

Sincer İ. ve ark.'larının 34 SLE hastası 39 sağlıklı kontrol grubuyla yapmış olduğu gözlemsel bir çalışmada TAS düzeyleri hasta grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur (108).

Sema Yılmaz ve ark.'larının SLE hastalarındaki kardiovasküler hastalık ile antioksidan sistemin ilişkisini inceledikleri çalışmada TAS hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve koroner akım rezervi (CFR) ile TAS arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (109).

Bizim çalışmamızda da TAS, literatüre geçmiş diğer çalışmalarla paralellik göstererek sağlıklı kontrol grubunda hasta gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup inaktif hasta grubunda da aktif hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [TAS; 1,058 (1,004-1,113) (mmol Trolox Eq/l) Aktif, 1,199 (1,134-1,265) (mmol Trolox Eq/l) İnaktif, 1,569 (1,450-1,689) (mmol Trolox Eq/l) Kontrol. Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol p=0,001].

Dilip Shah ve ark.'larının, patolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış otoimmün hastalıklar olan SLE ve Romatoid artrit' in patolojisinde oksidatif stres ve kemokinlerin olası etkisini araştırdıkları çalışmalarında SLE hastalarında MDA ve kemokinler arasında güçlü bir ilişki bulunurken GPx de her iki hastalıkta anlamlı derecede azalmış bulunmuştur (110).

Dilip Shah ve ark.'larının SLE ve oksidatif stres ilişkisi için Th1 sitokin düzeyi ile hastalık aktivitesini karşılaştırdıkları çalışmalarında GPx aktivitesi SLE hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı derecede azalmış bulunmuş ve MDA ve SLEDAI puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (111).

Liu C. ve ark.'larının yaptığı bir çalışmaya göre GPx aktivitesi SLE, RA T1DN hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (112).

Bae S.C. ve ark.'larının 97 SLE hastası ve 97 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada plazma GPx aktivitesi hasta grupta anlamlı derecede düşük, plazma MDA düzeyi ise anlamlı derece yüksek bulunmuştur (113).

Moori M. ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 30 SLE hastası 30 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, hasta grubunun kan serumlarında MDA anlamlı derece artmış bulunmuştur (114).

Koca S. ve ark.'larının 30 SLE hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada SLE' li hasta grubunda serum MDA düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (115).

Hassan S.Z. ve ark.'larının 30 SLE ve 30 RA hastasının 30 sağlıklı kontrole karşı oksidatif stresini araştırdıkları çalışmalarında, hastaların klinik belirtilerine göre alopesisi olanlarda MDA anlamlı derecede daha yüksek, Lupus Nefriti olanlarda GPx anlamlı derecede daha düşük ve MDA anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca SLEDAI puanlarıyla MDA arasında pozitif korelasyon, GPx arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada MDA, hastanın aldığı steroid dozuyla da korele bulunmuştur (116).

Yaptığımız bu çalışmada da oksidan/antioksidan dengenin oksidan tarafına ait bir parametre olan MDA düzeyleri aktif grupta daha yüksek olmak üzere hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş [MDA; 1,890 (1,510-2,773) (nmol/ml) Aktif, 1,800 (1,470-2,310) (nmol/ml) İnaktif, 1,280 (0,930-1,800) (nmol/ml) Kontrol; Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol, $p<0,05$], dengenin antioksidan tarafına ait bir parametre olan GPx aktivitesi ise sağlıklı kontrol grubunda aktif gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş olup inaktif hasta grubunda da aktif hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [GPx; $0,262\pm 0,058$ (U/ml) Aktif, $0,293\pm 0,040$ (U/ml) İnaktif, $0,297\pm 0,044$ (U/ml) Kontrol. Aktif vs İnaktif, Aktif vs Kontrol, $p<0,05$]. Yapılan korelasyon analizinde de bireylerde GPx aktivitesi ile hastalığın aktivite durumunu gösteren SLEDAI puanı arasında negatif korelasyon görülmüştür ($r=-286$, $p=0,011$).

Elloumi N. ve ark.'larının SLE hastalarında nötrofillerde oksidatif hasarı araştırdıkları çalışmalarında, kontrol grubuna göre hasta gruplarında azalan SH seviyeleri ve düşük MDA seviyesi saptanmış, aktif hastalarda inaktif hastalara göre daha yüksek oksidatif hasar gösterilmiştir (117).

Ben Mansour R. ve ark.'ları tarafından 65 SLE hastası ve 60 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada ise hasta grupta tiyol gruplarının konsantrasyonunda azalma ve MDA ile modifiye edilmiş protein seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (118).

Perez Y.G. ve ark.'larının 36 SLE hastası ve 28 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada hasta grupta MDA seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuşken SH anlamlı derecede düşük bulunmuştur (119).

Pritesh Lalwani ve ark.'larının SLE' nin sebep olduğu renal patoloji için oksidatif stres belirteçlerinin kullanılabilirliğini araştırdıkları bir çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan SLE hastalarında tüm oksidatif stres parametrelerinde artış gözlemlenmiş ve hasta grubun serum tiyollerini ile SLEDAI puanları arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptanmıştır ve serum tiyol seviyelerinin immünoşüpresif ilaç tedavisinden etkilenmediği sonucuna varılmıştır (120).

SLE hastalarında tiyol/disülfid dengesi henüz araştırılmamıştır. Ancak yine otoimmün hastalıklarda yapılan bazı araştırmalardan fikir edinebilmekteyiz. Örneğin,

Genetik bir otoimmün hastalık olarak bilinen Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarında Balta B. ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada farklı MEFV gen mutasyonlarında TDH dengesi araştırılmış, hasta gruplarında kontrol grubuna göre native tiyol, total tiyol, disülfid ve disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol yüzde oranları anlamlı derecede daha düşük, native tiyol/ total tiyol yüzde oranı ise anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hasta grubu gen mutasyonlarına göre kendi içerisinde 4 farklı gruba daha ayrılmış, sonuç olarak araştırılan parametrelerin bazı hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (121).

Ediz L. ve ark.'larının 40 aktif/inaktif dönemdeki FMF hastası ve 31 sağlıklı gönüllüde yaptıkları bir araştırmada serum MDA seviyeleri aktif dönemde inaktif döneme göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ancak inaktif dönem ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı derecede bir farklılık görülmemiştir. GPx aktivitesindeki farklılık ise 3 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı değildir (122).

FMF hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise 20 sağlıklı kontrol grubu ile 40 hastadan oluşan grup karşılaştırılmış, hasta grubu akut atak ve remisyon dönemi olarak gruplandırılmıştır. PON-1 aktivitesi hasta grupta anlamlı derecede daha düşük olmakla birlikte serum MDA düzeyi gruplar arasında farklılık göstermemiştir (123).

Fidan F. ve ark.'larının 50 fibromiyaljili hasta grubunu 40 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığı bir çalışmada serum disülfid seviyeleri hasta grupta anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Ayrıca hasta grupta kontrol grubuna göre disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol yüzde oranları anlamlı derecede daha düşük, native tiyol/total tiyol yüzde oranı ise anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (124).

Tuzcu A. ve ark.'ları tarafından 80 fibromiyalji hastası 64 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan başka bir çalışmada ise native tiyol ve native tiyol/total tiyol yüzde oranı hasta grupta anlamlı derecede düşük bulunurken disülfid seviyesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Ayrıca fibromiyalji hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek için kullanılan fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) puanı ile native tiyol/total tiyol arasında negatif, FIQ ve disülfid arasında ise pozitif korelasyon görülmüştür (125).

Bu iki fibromiyalji çalışması birbiriyle paralellik göstermemektedir. Bunun sebebi Fidan F. ve ark.'larının yaptığı çalışmanın diğer çalışmaya göre daha küçük bir grupta yapılması ve hasta grubun hastalık süresinin ikinci çalışmaya göre çok daha uzun olması etkili olmuş olabilir.

Kronik inflamatuvar hastalıklardan olan Ankilozan Spondilit için yapılmış bir çalışmada 55 hasta grup ile 56 kontrol grubu serum TAS düzeyleri arasında fark gözlenmemiş, TOS düzeyleri ise hasta grupta sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur. Tekrar aktif ve inaktif olarak ayrılan hasta grubunda ise TOS düzeyi aktif grupta inaktif gruba göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Yapılan analizde bakılan parametreler ile kullanılan aktivite indeksi puanları arasında ilişki saptanmamıştır (126).

Ankilozan spondilit hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise hasta grupta plazma total tiyol seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (127).

Aktif/inaktif olarak 2 gruba ayrılmış Behçet hastaları sağlıklı kontrollerle yapılmış bir çalışmada, aktif hasta grubunda plazma MDA düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İnaktif hasta grubuyla aktif hasta grubu karşılaştırıldığında ise plazma MDA seviyesinin aktif hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmüş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Çalışmada hastalığın aktif evresinde oksidan/antioksidan sistem dengesizliğinin arttığı sonucuna varılmıştır (128).

Agan V. ve ark.'larının graves hastalarında yaptığı bir çalışmaya göre hasta grupta sağlıklı kontrol grubuna göre native tiyol, total tiyol ve native tiyol/total tiyol yüzde oranı anlamlı derecede daha düşük bulunmuş, TOS, OSI ve disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol yüzde oranları ise anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (129).

Altındağ O. ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada osteoartritli hasta grubunun serum TAS ve tiyol seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. OSI ise hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (130).

El-barbary A.M. ve ark.'larının 30 romatoid artrit, 30 osteoartrit ve 15 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada romatoid artrit ve osteoartrit hastalarında serum MDA düzeyleri artmış bulunmuştur (131).

Tuzcu A. ve ark.'larının 50 romatoid artrit hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada romatoid artritli hastalarda tiyol/disülfid dengesi araştırılmış, native tiyol

ve total tiyol seviyeleri RA hastalarında anlamlı derecede düşük bulunmuş, disülfid seviyesi ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tiyol ile hastalık aktivitesi arasında negatif korelasyon saptanırken, disülfid ile hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (132).

Bizim çalışmamızda;

TOS düzeyleri aktif grupta daha yüksek olmak üzere hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [TOS; 13,325 (12,386-14,264) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l) Aktif, 9,871 (9,065-10,677) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l) İnaktif, 4,216 (3,291-5,141) ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/l) Kontrol. Aktif vs İnaktif vs Kontrol, $p<0,001$].

OSI ise, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup, aktif hasta grubunda da inaktif hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [OSI; 1,363 (1,235-1,490) Aktif, 0,902 (0,810-0,994) İnaktif, 0,298 (0,226-0,370) Kontrol. Aktif vs İnaktif, Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol, $p<0,001$].

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte total tiyol düzeyi kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür [Total tiyol; 392,818 \pm 40,509 ($\mu\text{mol/l}$) Aktif, 391,442 \pm 45,229 ($\mu\text{mol/l}$) İnaktif, 395,109 \pm 38,170 ($\mu\text{mol/l}$) Kontrol; $p=0,923$]. Native tiyol ve disülfidin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür [Native tiyol; 293,942 \pm 41,247 ($\mu\text{mol/l}$) Aktif, 286,370 \pm 33,392 ($\mu\text{mol/l}$) İnaktif, 311,902 \pm 41,005 ($\mu\text{mol/l}$) Kontrol; Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol, $p<0,05$. Disülfid; 49,438 \pm 11,280 ($\mu\text{mol/l}$) Aktif, 52,536 \pm 13,333 ($\mu\text{mol/l}$) İnaktif, 41,602 \pm 15,466 ($\mu\text{mol/l}$) Kontrol; Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol, $p=0,001$].

Disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol oranları hasta grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olup bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlıdır [Disülfid/native tiyol; 17,237 \pm 4,685 Aktif, 18,554 \pm 4,965 İnaktif, 13,802 \pm 5,502 Kontrol. Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol, $p<0,001$. Disülfid/total tiyol; 12,632 \pm 2,773 Aktif, 13,342 \pm 2,705 İnaktif, 10,508 \pm 3,686 Kontrol. Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol, $p<0,001$].

Native tiyol/total tiyol oranı ise kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ve aktif hasta grubunda inaktif hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür [Native tiyol/total tiyol; 74,737 \pm 5,546 Aktif, 73,316 \pm 5,410 İnaktif, 78,984 \pm 7,371 Kontrol; Aktif vs Kontrol, İnaktif vs Kontrol, $p<0,001$].

Ayrıca çalışılan parametreler incelendiğinde Tiyol/Disülfid dengesine ait sonuçlardan istatistiki olarak daha güçlü veriler elde edilmiştir. Buna dayanarak Tiyol/Disülfid denge

parametrelerinin SLE hastalarında oksidatif stresi belirlemek adına daha avantajlı parametreler olduğu kanaatine varılmıştır.

Netice olarak hasta grubumuz ile kontrol grubumuz arasında görülen oksidan/antioksidan dengenin bozulma yönü bazı parametrelerimizde aktif grup ile inaktif grup arasında görülememiştir. Hasta grubumuzda, mevcut uygulanan veya yakın geçmişte uygulanmış olan tedavi, bireylerdeki ek hastalık varlığı, hastalık süresi, alınan diyet gibi faktörleri de göz önünde bulundurabilecek alt gruplamanın yapılması bu konuda fayda sağlayabilir.



6. SONUÇ

Bu çalışmada aktif ve remisyon dönemindeki sistemik lupus eritematozus hastalarında oksidatif stres ve antioksidan sistem incelenmiştir. Sonuçlarımıza göre;

- SLE hastalarında oksidatif stres artmaktadır.
- Hastalık aktivitesi arttıkça antioksidan sistem bozulmaktadır.
- Bazı parametrelerimizde (Total tiyol, native tiyol, disülfid, OSI, native tiyol/total tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol) aktif ve inaktif grup arasında hasta grup ile kontrol grubu arasındaki ilişkiyle ters orantılı gelen sonuçlar göstermektedir ki, hasta grupta oksidan ürünlerin artışı antioksidanların azalmasından daha baskındır ve bu bize hastalığın patolojisine ilişkin ipucu veriyor olabileceği gibi çalışmanın yapıldığı grupların kısıtlılığında da kaynaklanabilir.
- Çalışılan antioksidan parametrelerin hastalık aktivitesi ile ters ilişkide olması hasta grubumuzda,
 - Mevcut uygulanan veya yakın geçmişte uygulanmış olan tedavi,
 - Bireylerdeki ek hastalık varlığı,
 - Hastalık süresi,
 - Hastaların beslenme şekilleri,
 - Hastaların günlük alışkanlıkları gibi faktörlerle ilişkili olabilir.
- Oksidatif stres ve antioksidan sistemin hastalığın patolojisindeki yerini aydınlatılabilmek ve bu çalışmada çalışılan parametrelerin hastalık aktivitesinde kullanılabilirliğini görebilmek için söz konusu kısıtlılıkları ortadan kaldıracak alt gruplamalar ile daha geniş bir çalışmanın yapılması gerekmektedir
- Ayrıca bu çalışma sonucunda SLE hastalarındaki oksidatif stres hasarını tespit edebilmek adına Tiyol/Disülfid dengesinin ölçülmesinin diğer parametrelere göre daha hassas bir sonuç vereceği ve ölçüm metodu da göz önüne alındığında rutin kullanımda daha kullanışlı olduğu kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Simard JF, Costenbader KH. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2015. p.1021-5.
2. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Tamblyn R, Feldman DE, Clarke AE. A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence results and implications of using administrative data for epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(12):1814-8.
3. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15(5):308-18.
4. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(1):128-40.
5. Lim SS, Drenkard C. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: capturing the butterfly. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(4):265-72.
6. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcon GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum* 2013; 65(3):753-63.
7. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryüz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012; 32(4):895-908.
8. Pamuk ON, Balci MA, Donmez S, Tsokos GC. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003-2014: A 12-year epidemiological study. *Lupus* 2016; 25(1):102-9.
9. Mary K. Crow. Collaboration, Genetic Associations and Lupus Erythematosus *N Engl J Med* 2008; 358(9):956-961.
10. Wallace DJ. Genetic of Systemic Lupus Erythematosus, *Curr Opin Rheumatol*, 1977.
11. Boumpas DT et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122(12):940-950.

12. Sanchez Guerrero J, Villegas A, Mendoza Fuentes A, Romero Díaz J, Moreno Coutiño G, Cravioto MC. Disease activity during the premenopausal and postmenopausal periods in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2001; 111(6):464-8.
13. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD; LUMINA Study Group. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2007; 56(2):622-30.
14. Kaufman LD, Gomez-Reino JJ, Heinicke MH, Gorevic PD. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18(3):189-97.
15. Masi AT, Kaslow RA. Sex effects in systemic lupus erythematosus: a clue to pathogenesis. *Arthritis Rheum* 1978; 21(4):480-4.
16. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2):556-62.
17. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008; 17(4):314-22.
18. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2100-10.
19. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Pro-lactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002; 1(6):360-4.
20. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4):1251-62.
21. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61(4):476-81.
22. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum* 2002; 46(7):1830-9.
23. Ghaussy NO, Sibbitt WL Jr, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 2001; 28(11):2449-53.

24. Hardy CJ, Palmer BP, Muir KR, Sutton AJ, Powell RJ. Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(8):451-5.
25. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3):849-57.
26. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol* 2012; 39(7):1363-70.
27. Wang J, Pan HF, Ye DQ, Su H, Li XP. Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(12):1557-63.
28. Kilburn KH, Warshaw RH. Prevalence of symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) and of fluorescent antinuclear antibodies associated with chronic exposure to trichloroethylene and other chemicals in well water. *Environ Res* 1992; 57(1):1-9.
29. Halperin W, Vogt R, Sweeney MH, Shopp G, Fingerhut M, Petersen M. Immunological markers among workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Occup Environ Med* 1998; 55(11):742-9.
30. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the south-eastern United States. *Arthritis Rheum* 2002; 46(7): 1840-50.
31. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11):3648-54.
32. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Occupational risk factors for the development of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004; 31(10):1928-33.
33. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen JC, de Roos AJ, Hunt J, et al. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res* 2011; 63(2):184-94.
34. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. What is epidemiology? In: Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T, eds. *Basic Epidemiology*. 2nd ed. World Health Organization; 2006. p.1-12.

35. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5(2):114-7.
36. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4):530-5.
37. Costenbader KH, Kang JH, Karlson EW. Antioxidant intake and risks of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in women. *Am J Epidemiol* 2010; 172(2):205-16.
38. Hasan T, Pertovaara M, Yli Kerttula U, Luukkaala T, Korpela M. Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland: 1 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(11):1498-500.
39. Coşan F. Sistemik Lupus Eritematozus Genetiği. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.12-7.
40. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35:311-8.
41. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1518.
42. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Supplement 2):56-61.
43. Graham RR, Hom G, Ortmann W, Behrens TW. Review of recent genome wide association scans in lupus. *J Intern Med* 2009; 265:680.
44. Boackle SA. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:561.
45. www.uptodate.com, 'Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus', Schur P, Hahn BH, Topic 4669 Version 24.0, 2018.
46. Rose T, Dörner T. Drivers of the immunopathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Best Practice&Research Clinical Rheumatology* 2017; 31:321-33.
47. Çelik S. Sistemik Lupus Eritematozus Patogenezi. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.6-11.
48. Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:327- 36.

49. Suh CH, Hilliard B, Li S, Merrill JT, Cohen PL. TAM receptor ligands in lupus: protein S but not Gas6 levels reflect disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:146.
50. Ahmadpoor P, Dalili N, Rostami M. An update on Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2014; 8:171-84.
51. Moulton VR, Fueyo AS, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos G. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends in Molecular Medicine* 2017; 23:615-35.
52. Agmon-Levin N, Mosca M, Petri M, Shoenfeld Y. Sytemic lupus erythematosus: one disease or many? *Autoimmun Rev* 2012; 11(8):593-5.
53. Cohen IR, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21:643-8.
54. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc- Shane DJ, Rothfield NF, et al. Special article: The 1982 revised criteria for the classification of sytemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271-7.
55. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1725.
56. İnanç M. Sistemik Lupus Eritematozus Sınıflandırma Kriterleri. Bes C, editör. *Sistemik Lupus Eritematozus*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.18-21.
57. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; 13(11):829-37.
58. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8):2677-86.
59. Bourn R, James JA. Preclinical lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27(5):433-9.
60. Rúa Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo Alén J, Olivé Marqués A, et al; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology). Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(1):267.

61. Chen Z, Li MT, Xu D, Leng XM, Wang Q, Tian XP, et al. Organ damage in patients with incomplete lupus syndromes from a Chinese academic center. *Clin Rheumatol* 2015; 34(8):1383-9.
62. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(6):405-9.
63. Rao V, Gordon C. Advances in the assessment of lupus disease activity and damage. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(5):510-519.
64. Bektaş M, Artım Esen B. Sistemik Lupus Eritematozusta Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi ve Kullanılan İndeksler. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.105-12.
65. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35(6):630-40.
66. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005; 19(5):685-708.
67. Feld J, Isenberg D. Why and how should we measure disease activity and damage in lupus? *Quarterly Medical Review* 2014; 43:151-156.
68. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *The Journal of Rheumatology* 2000; 27(8):1892-5.
69. Abrahamowicz M, Fortin PR, du Berger R, Nayak V, Neville C, Liang MH. The relation-ship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. *The Journal of Rheumatology* 1998; 25(2):277-84.
70. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2000; 27(2):377-9.
71. Yılmaz N. Nöropsikiyatrik Lupus. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.60-6.
72. Alpay Kanitez N. Lupus Nefriti ve Tedavisi. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.54-9.

73. Semiz H, Kobak Ş. Sistemik Lupus Eritematozusta Kas Eklem Bulguları. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. An-kara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.48-53.
74. Sarıtaş F. Sistemik Lupus Eritematozusta Kalp ve Akciğer Tutulum Bulguları. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.67-72.
75. Gürsel Ürün Y, Arıcan Ö, Yıldız Bozbay A. Sistemik Eritematozusun Deri Bulguları. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.38- 47.
76. Birlik AM. Sistemik Lupus Eritematozusta Antinükleer Antikorlar ve Alt Grubu Antikorların Klinik Kullanımı. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.22-37.
77. Bodakçı E, Yaşar Bilge NŞ, Kaşifoğlu T. Sistemik Lupus Eritematozusta Hematolojik Bulgular. Bes C, editör. Sistemik Lupus Eritematozus. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.73-7.
78. Cheesman KH, Slater TF An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull. 1993; 49(3):481-493.
79. Reiter RJ Oxidative process and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. Faseb J. 1995; 9:526-533.
80. Cadenas E. Mechanism of antioxidant action. Özben Tomris (Ed). Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants: Pathological and Physiological Significance. NatoScience Series: A: Vol. 2961998, p.406. Proceedings of a NATO ASI held in Antalya, Turkey, May 24-June 4, 1997.
81. Darley Usmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric oxide and oxygen radicals: A question of balance. FEBS Lett. 1995; 369:131-135.
82. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 2002; 82:47-95.
83. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. FASEB J. 2003; 17:1195-14.
84. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. BioEssays. 2004; 26:533-42.
85. Ertürk B. Akciğer Kanserli Hastalarda Malondialdehit (MDA) ve Total Antioksidan Kapasite (TAOK) Düzeyi Ölçümü İle Oksidan-Antioksidan Dengenin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp-Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006.

86. Besler HT, Çomoğlu S. Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocysteine level in patients with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci* 2003; 3:189-196
87. Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35:83-89.
88. Avşaroğlu BA. Obez Hastalarda Diyet, Egzersiz ve Antiobezite İlaç Uygulamalarının Oksidan Stres ve Antioksidan Savunma Mekanizmaları Üzerindeki Etkileri. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2009.
89. Smith C, Marks Allan D, Lieberman M. *Basic Medical Biochemistry*, Second Edition Philadelphia, 2005; 44.
90. Şengül Arıkan C. Obez Olgularda İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom ile Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyleri İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gaziantep 2010.
91. Emecen Ö. Astımlı hastalarda serum total oksidan/antioksidan status ve ECP düzeylerinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, İstanbul, 2009.
92. Aruoma OL, Halliwell B, Loughtan MJ et al The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement for iron (II) iron (III) complex. *Biochem J* 1989; 258:617-620.
93. Pacifici RE, Davies KJ Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: The free radical-theory of aging revisited. *Gerontology* 1991; 37(1-3): 166-180.
94. Murray RK., Granner D.K., Mayes R.A., Rodwell V.W, 1996. Fizyolojik Öneme Sahip Lipidler. Dikmen N, Özgünen T, Harper'ın Biyokimyası, Yirmi dördüncü baskı, Barış Kitabevi, İstanbul, s. 913.
95. Gutteridge, J. M.; Mitchell, J. Redox imbalance in the critically ill. *Br. Med. Bull.* 1999; 55:49-75.
96. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *ClinBiochem.* 1993; 26:351-357.
97. Ögüt S, Atay E. Yaşlılıkta Serbest Radikkaller ve Oksidatif Stres. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 19(2):68-74.
98. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Free Radical Res.* 1992; 16:75-87.
99. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya, 1995.

100. Soylu P. Obez Hastaların Diyetle Antioksidan alımları ve Total antioksidan Kapasiteleri Arasındaki İlişkinin Saptanması, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 2015.
101. Buege JA, Aust JD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978; 52:302-310.
102. Uremis N. (2-(2-Stirilsiklopentil)Benzo[D]Tiyazol) Türevlerinin Sentezi Ve Pankreas Hücre Hatlarında Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbî Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, 2015.
103. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(6):1070-4.
104. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005; 100:61-4.
105. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:563-536.
106. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *ClinBiochem*. 2014; 47(18):326-332.
107. Yang SK, Zhang HR, Shi SP, Zhu YQ, Song N, Dai Q et al. The role of mitochondria in systemic lupus erythematosus: A glimpse of various pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem*. 2018; 26.
108. Sincer İ, Kurtoğlu E, Yılmaz Çoşkun F, Aktürk S, Vuruşkan E, Düzen İV et al. Association between serum total antioxidant status and flow-mediated dilation in patients with systemic lupus erythematosus: an observational study. *Anatol J Cardiol*. 2015; 15(11):913-8.
109. Sema Yılmaz, Mustafa Caliskan, Sevsen Kulaksızoglu, Ozgur Ciftci, Zuhale Caliskan, Hakan Gullu et al. Association between Serum Total Antioxidant Status and Coronary Microvascular Functions in Patients with SLE. *Echocardiography* 2012; 29:1218-1223.
110. Shah D, Wanchu A, Bhatnagar A. Interaction between oxidative stress and chemokines: possible pathogenic role in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Immunobiology*. 2011; 216:1010-1017.
111. Shah D, Kiran R, Wanchu A, Bhatnagar A. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to Th1 cytokine and disease activity. *Immunol Lett*. 2010; 129:7-12.

112. Liu C, Wei Y, Wang J, Pi L, Huang J, Wang P. Carbonic anhydrases III and IV autoantibodies in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, diabetes, hypertensive renal disease, and heart failure. *Clin Dev Immunol.* 2012; 354594.
113. Bae SC, Kim SJ, Sung MK. Impaired antioxidant status and decreased dietary intake of antioxidants in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2002; 22(6):238-43.
114. Moori M, Ghafoori H, Sariri R. Nonenzymatic antioxidants in saliva of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016; 25(3):265-71.
115. Koca SS, Karaca I, Yavuzkir MF, Dağlı N, Ozgen M, Ustündağ B, Işık A. Insulin resistance is related with oxidative stress in systemic lupus erythematosus. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009; 9(1):23-8.
116. Hassan SZ, Gheita TA, Kenawy SA, Fahim AT, El-Sorougy IM, Abdou MS. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients: relationship to disease manifestations and activity. *Int J Rheum Dis.* 2011; 14(4):325-31.
117. Elloumi N, Ben Mansour R, Marzouk S, Mseddi M, Fakhfakh R, Gargouri B, Masmoudi H, Lassoued S. Differential reactive oxygen species production of neutrophils and their oxidative damage in patients with active and inactive systemic lupus erythematosus. *Immunol Lett.* 2017; 184:1-6.
118. Ben Mansour R, Lassoued S, Elgaied A, Haddouk S, Marzouk S, Bahloul Z et al. Enhanced reactivity to malondialdehyde-modified proteins by systemic lupus erythematosus autoantibodies. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39(3):247-53.
119. Pérez YG1, Pérez LC, Netto Rde C, Lima DS, Lima ES. Malondialdehyde and sulfhydryl groups as biomarkers of oxidative stress in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2012; 52(4):658-60.
120. Lalwani P, de Souza GKBB, de Lima DSN, Passos LFS, Boechat AL, Lima ES (2015) Serum Thiols as a Biomarker of Disease Activity in Lupus Nephritis. *PLoS ONE* 2015; 10(3):0119947.
121. Balta B, Erdogan M, Alisik M, Kiraz A, Akalin T, Bastug F, Erel O. Doesthiol-disulphide balance show oxidative stress in different MEFV mutations? *Rheumatol Int.* 2018; 38(1):97-104.
122. Ediz L, Ozkol H, Tekeoglu I, Tuluce Y, Gulcu E, Koyuncu I. Increased oxidative stress in patients with familial Mediterranean fever during attack period. *Afr Health Sci.* 2011; 11(Supplement 1):6-13.

123. Karakurt Arıtürk Ö, Üreten K, Sarı M, Yazıhan N, Ermiş E, Ergüder İ. Relationship of paraoxonase-1, malondialdehyde and meanplateletvolume with markers of atherosclerosis in familial Mediterranean fever: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013; 13(4):357-62.
124. Fidan F, Alkan BM, Uğurlu FG, Bozkurt S, Sezer N, Biçer C et all. Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis in Patients With Fibromyalgia. *Arch Rheumatol.* 2017; 32(2):112-117.
125. Tuzcu A, Baykara RA, Alışık M, Omma A, Acet GK, Dogan E, Cure M5, Duygun F, Cure E, Erel O. Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome. *ActaMedica (HradecKralove).* 2019; 62(1):12-18.
126. Solmaz D, Kozacı D, Sarı İ, Taylan A, Önen F, Akkoç N, Akar S. Oxidative stress and related factors in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol.* 2016; 3(1):20-24.
127. Dogru A, Balkarli A, Cetin GY, Neselioglu S, Erel O, Tunc SE et all. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Basic Med Sci.* 2016; 16(3):187-92.
128. Chekaoui A, Lahmar K, Belguendouz H, Mazari F, Terahi M, Hakem D, Youinou P, Touil-Boukoffa C. Increased IL-1 β levels are associated with an imbalance of "oxidant/antioxidant" status during Behçet's disease. *Eur Cytokine Netw.* 2018; 29(3):95-102.
129. Agan V, Celik H, Eren MA, Agan FZ, Erel O, Neselioglu S, Koyuncu I, Gonel A. An Investigation of Oxidative Stress and Thiol/Disulphide Homeostasis in Graves' Disease. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(6):275.
130. Altindag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007; 27(4):339-44.
131. Amal Mohamad El-barbary a, Manal Aly Abdel Khalek, Alaa Mohamad Elsalawy a, Sahar Mohyeldeen Hazaa. Assessment of lipid peroxidation and antioxidant status in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist* 2011; 33:179–185.
132. Tuzcu A, Baykara RA, Omma A, Acet GK, Dogan E, Cure MC, Sandikci SC, Cure E, Neşelioğlu S, Erel O. Thiol/Disulfide homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Rom J Intern Med.* 2019; 57(1):30-36.

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Normal Oksijen Metabolizmasında Oksijen Radikalleri Oluşumu.....	19
Şekil 2. Süperoksit Radikali Oluşumu	20
Şekil 3. Fenton ve Haber-Weiss Reaksiyonu	20
Şekil 4. Serbest Radikallerin Hücresel Etkileri.....	23
Şekil 5. ROS'ların Sebep Olduğu Lipit Peroksidasyon Ürünleri	24
Şekil 6. Oksidatif mtDNA Hasarı	25
Şekil 7. Hücreye Etki Eden Bazı Antioksidanlar	26
Şekil 8. ROS'un Oluşturduğu Hasara Karşı Savunma Mekanizması	27
Şekil 9. Gruplara Göre MDA Düzeyleri.....	36
Şekil 10. Gruplara Göre GPx Aktivitesi.....	37
Şekil 11. Gruplara Göre TAS Düzeyleri.....	37
Şekil 12. Gruplara Göre TOS Düzeyleri.....	38
Şekil 13. Gruplara Göre OSI.....	39
Şekil 14. Gruplara göre Total Tiyol Düzeyleri.....	39
Şekil 15. Gruplara Göre Native Tiyol Düzeyleri.....	40
Şekil 16. Gruplara Göre Disülfit Düzeyleri.....	40
Şekil 17. Gruplara Göre Disülfit/Native Tiyol Oranı.....	41
Şekil 18. Gruplara Göre Disülfit/Total Tiyol Oranı.....	41
Şekil 19. Gruplara Göre Native Tiyol/Total Tiyol Oranı.....	42

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 1971 SLE Sınıflandırma Kriterleri (ACR)	10
Tablo 2. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 1982 SLE sınıflandırma kriterlerinin 1997 güncellemeesi.....	11
Tablo 3. SLICC Sınıflandırma Sistemindeki Klinik Ve İmmünolojik Kriterler	12
Tablo 4. SLE Aktivite İndeksleri.....	14
Tablo 5. Serbest Radikallerin Hücre Dışı Kaynakları	22
Tablo 6. Antioksidanlar ve Mekanizmaları.....	28
Tablo 7. SLEDAI Aktivite Sınıflandırması.....	30
Tablo 8. MDA Tayini	31
Tablo 9. GPx Tayini İçin Tüplerin Hazırlanışı.....	31
Tablo 10. TAS Ölçümü Uygulama Basamakları.....	32
Tablo 11. TOS ölçümü uygulama basamakları	33
Tablo 12. Sosyo Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	35
Tablo 13. Grup Karşılaştırmaları.....	35
Tablo 14. Ölçülen Parametrelerin Korelasyonu	43

EKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
EK 1: Etik Kurul Onay Belgesi	66
EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	68



EK 1: Etik Kurul Karar Formu**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) Hastalarında Oksidatif Stres Ve Antioksidan Sistemin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	137

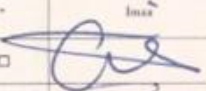

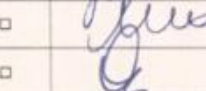
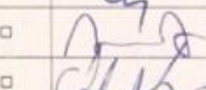
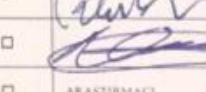
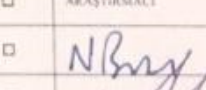
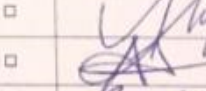
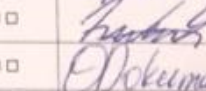
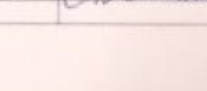




ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aşağı Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipknek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Fatma İNANÇ TOLUN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

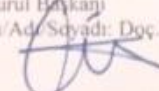
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Can ACPAYAM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmaktadır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	İLAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>							
DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, BGOF							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 31	Tarih: 21.03.2018	Oturum:2018/06						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısına salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tip uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Can ACIPAYAM								
Unvanı/Adı/Soyadı	Zamanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Katılım *		İmza
BASKAN Doç. Dr. Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Ahmet Çağrı AYKAN Bakan Yardımcısı Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selen KOCARSLAN Üye	Tıbbi Fizyoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Meir GÜLER Üye	Göz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gürhan ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Aygül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyoistatistik	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Yrd. Doç. Dr. Nagihan BİLAL Üye	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Can. Ec. Dileta Aigül DÖKÜMACI Üye	Eczacılık	Dilaca Eczacısı	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Öğt. Gör. Ahmet KARATUT Üye	Histoloji	KSU Patoloji MYO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hakan SERBETÇİOĞLU Üye	Matematik	Mavi-Yeşil Yazılım	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hani Öner DOKUMACI Üye	Matematik	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SERHİVARSA)									

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Can ACIPAYAM
İmza: 

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmaktadır.

EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



T.C.
KSÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğiniz karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI :

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) Hastalarında Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemin İncelenmesi

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu araştırma ile sizin serumunuzda oksidatif stres parametrelerine bakmak ve hastalıkla ilişkisinin olup olmadığını araştırmak istiyoruz. Çalışmanın amacı **SLE** hastalarında kanda serumda oksidatif stres parametrelerinin ölçülmesidir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

1-SLE hastası olmak
2-18 yaşından büyük olmak
3- Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (*Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.*)

Bu tetkik için, hastadan rutin poliklinik kontrolünüzdeki tetkikler için kan alınırken ilave iki tüp kan alınacaktır. İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması, veya enfeksiyon riski vardır.
Size ait tahlil bilgilerinin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.



**T.C.
KSÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 93'tür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 12 aydır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilir olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

Yapılacak çalışmanın getireceği olası yararlar: Bu araştırma ile sizin serumunuzda **Oksidatif Stres** seviyesine bakmak ve hastalıkla ilişkisinin olup olmadığını araştırmak istiyoruz.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİRİMİ?

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmacının izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.



**T.C.
KSÜ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Hacer ARIKAN
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 1989 - Kahramanmaraş
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 530 600 89 46
e-posta : hacerarikan@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	KSÜ/Sağlık Bilimleri Ens. Tıbbi Biyokimya ABD	2019
Lisans	Erciyes Üni. M.K. Eczacılık Fakültesi	2014
Lise	Kahramanmaraş Süleyman Demirel Fen Lisesi	2006

İş Denevimi

Yıl	Yer	Tarih
KSÜ SUA Hastanesi Eczane Birimi	Kahramanmaraş	2014--

Yabancı Diller

İngilizce

Yayınlar

Hedef A, Arslan G, Alkan Baylan F, Araz E, Dokumacı İşler L, Arıkan H ve ark. Preeklampsi Hastalarında Hematolojik İnflamasyon Parametrelerinin ve Karaciğer Enzimlerinin Karşılaştırılması. 1. Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları Sempozyumu, s. 14, Antalya, 01-04 Ekim 2018.