T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA YAYGIN OLARAK KULLANILAN BAZI BİTKİLERİN ANTİOKSİDAN KAPASİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

SİBEL ATASEVEN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MAHFUZ ELMASTAŞ

GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP ANA BİLİM DALI
GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
EYLÜL/2021

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Sibel ATASEVEN

29/09/2021

İTHAF

“Annem ve Babam’a ithaf ediyorum”

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında tecrübe ve bilgileriyle yol gösteren, maddi ve manevi olarak her zaman desteğini hissettiğim tez danışmanım çok değerli Prof. Dr. Mahfuz ELMASTAŞ'a

Tezimin laboratuvar analizi kısmında bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren yüksek özveriyle bilgisini paylaşan, ve çoğu zaman iyi hissetmemizi sağlayan çok sevgili Araş. Gör. Duygu Mısırlı'ya

Bana her zaman ve her koşulda güvenen desteklerini her zaman hissettiğim canım babam ve annem başta olmak üzere biricik aileme

Laboratuvar çalışmalarında bana destek olan, tecrübelerini paylaşan sevgisiyle moral ve motivasyon veren canım arkadaşım Fitoterapi doktora öğrencisi Fatıma UZAR'a ve benimle aynı kaderi paylaşan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp yüksek lisans öğrencisi canım arkadaşım Diyetisyen Nuran Neslinur TÜRKAN'a

Her düştüğümde bana kim olduğumu hatırlatan dostlarım Ayşenur KAHRAMAN, Ebrar AÇIK ve Kübra TUNÇ'a ve yanımda olan tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca 2020/086 Proje No ile bu araştırmanın gerçekleşmesine maddi katkı sağlayan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma PROJELERİ (BAP) birimine teşekkürlerimi sunarım.

Sibel ATASEVEN

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x
SİMGELER VE KISALTMALAR xi
ÖZET xiii
ABSTRACT xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS 2
2.1.1. SLE Epidemiyolojisi 2
2.1.2. SLE'de Klinik Belirtiler 2
2.1.3. SLE Tanısı 3
2.1.4. SLE Tedavisi 4
2.2. SJÖGREN SENDROMU 7
2.2.1. Sjögren Sendromu'nda Klinik Özellikler 7
2.2.2. Sjögren Sendromu Tanisi 7
2.2.3. Sjögren Sendromu Tedavisi 8
2.3. SİSTEMİK SKLEROZ 8
2.3.1. Sistemik Sklerozda Epidemiyoloji, Risk Faktörler Ve Genetik 9
2.3.2. Sistemik Sklerozun Klinik Belirtileri 9
2.3.3. Sistemik Sklerozun Patofizyolojisi 9
2.3.4. Sistemik Skleroz Tanısı 10
2.3.5. Sistemik Skleroz Tedavisi 11
2.4. ANKİLOZAN SPONDİLİT 12
2.4.1. Ankilozan Spondilit Epidemiyolojisi 12
2.4.2. Ankilozan Spondilitin Klinik Özellikleri 12
2.4.3. Ankilozan Spondilit Patogenezi 12
2.4.4. Ankolizan Spondilit Tanı ve Sınıflandırılması 13
2.4.5. Ankolizan Spondilit Tedavisi 14

2.5. ROMATOİT ARTİRİT 15
2.5.1. Romatoit Artiritin Epidemiyolojisi 15
2.5.2. Romatoid Artrit Patofizyolojisi 16
2.5.3. Romatoid Artritin Klinik Belirtileri ve Tanı Kriterleri 17
2.5.4. Romatoit Artirit Risk Faktörleri 18
2.5.5. Romatoit Artiritin Tedavisi 19
2.6. HALK ARASINDA ROMATİZMAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE SIKLIKLA KULLANILAN BİTKİLER 21
2.6.1. Mürver (*Sambucus nigra*) 21
2.6.2. Atkuyruğu (*Equisetum arvense* L.) 23
2.6.3. Çınar Yaprağı (*Platanus orientalis*) 24
2.6.4. Defne (*Laurus nobilis* L.) 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
3.1. BİTKİ MATERYALİ 27
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER 27
3.3. KULLANILAN CİHAZLAR 27
3.4. EKSTRAKSİYON 27
3.5. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ANALİZLERİ 28
3.5.1. 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH•) Radikal Giderme Aktivitesi 28
3.5.2. 2,2′-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS•+) Katyon Radikali Giderme Aktivitesi 28
3.5.3. Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite (CUPRAC) 29
3.5.4. Demir (III) İyonu İndirgeyici Gücü Antioksidan Aktivitesi (FRAP) 29
3.6. ANTİENFLAMATUAR AKTİVİTE ANALİZLERİ 30
3.6.1. Siklooksigenaz (COX) Enzim İnhibisyonu 30
4. BULGULAR 31
4.1. EKSTRAKSİYON VERİMLERİ 31
4.2. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE BULGULARI 32
4.2.1. 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH•) Radikal Giderme Aktivitesi Bulguları 32
4.2.2. 2,2′-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS•+) Katyon Radikali Giderme Aktivitesi Bulguları 33
4.2.3. Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Deneyi Bulguları 35
4.2.4. Demir (III) İyonu İndirgeyici Gücü Antioksidan Aktivitesi (FRAP) Bulguları 38

4.3. ANTİENFLAMATUAR AKTİVİTE BULGULARI 40
4.3.1. Siklooksigenaz (COX) Enzim İnhibisyonu Bulguları 40
5. TARTIŞMA 42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 46
KAYNAKLAR 49
EKLER 63

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Amerikan Romatoloji Koleji SLE Teşhisi Için Kriterler..... 4

Tablo 2.2: Amerikan Romatoloji Derneği/Avrupa Romatizma Birliği tanı kriterleri ve puanlaması (2010)..... 17

Tablo 4.1: Ham ekstrelerin ekstraksiyon verimleri (%)……..... 31

Tablo 4.2: $ABTS^{\bullet+}$ ve $DPPH^{\bullet}$ Radikalleri Giderme Aktivite Bulguları (IC_{50} µg/ mL)... .35

Tablo 4.3: İndirgeme Gücü Antioksidan Kapasite Verileri (CUPRAC ve FRAP)……37

Tablo 4.4: Ekstrelerin COX-1 ve COX-2 Enzimleri Üzerine İnhibisyon Etkileri (%).....41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1: Troloks bileşiğinin DPPH˙ radikal giderme aktivitesi (%) 33

Şekil 4.2: Troloks varlığında oluşan Cu(I)-Nc kelatının görünür bölge spektrumu..... 37

Şekil 4.3: Fe^{+2} kalibrasyon eğrisi..... 39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS: 2,2-Azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)

ACA: Antisentromer

ACR: Amerikan Romatoloji Koleji

ACPA: Antisitrüline protein antikoru

ANA: Antinükleer antikor

Anti-dsDNA: anti çift sarmallı DNA

Anti-Sm: Anti-Smith

COX-1: Cyclooxygenase-1

COX-2: Cyclooxygenase-2

CRP: C-reaktif protein

CUPRAC: Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite

BHT: Butylated hydroxytoluene

DMARD: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

DPPH: 1,1-diphenyl-2 picrylhydrazil

ESR: Elektron spin rezonans

EULAR: Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği

FDA: Food and Drug Administration

FRAP: Demir (III) İyonu İndirgeyici Gücü Antioksidan Aktivitesi

GI: Gastrointestinal

HLA: Human leukocyte antigen

IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration

IL-1β: İnterlökin 1 β

IL-6: İnterlökin-6

KB: Kuru Bitki

LPS: lipopolisakarit

MCP: Monosit kemoatraktan protein

MHC: major histocompatibility complex

MRI: Magnetic resonance imaging

MTX: Metotreksat

NF- κB: Nükleer faktör κB

NSAİD: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

PADI4: Peptidyl arginine deiminase

PAH: Pulmoner hipertansiyon

PPTN22: Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22

RA: Romatoir artirit

RANKL: Nükleer faktör κB ligandının reseptör aktivatörü

RF: Romatoid faktör

RNP: Anti ribonucleoproteins

TEAC: Trolox equivalent antioxidant capacity

TMPD: N,N,N',N'-tetrametil-p-fenilendiamin

TNF: Tümör nekroz faktörü

TPTZ: 2,4,6-Tripyridyl-Striazine

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SSc: Sistemik Skleroz

µL: mikrolitre

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA YAYGIN OLARAK KULLANILAN BAZI BİTKİLERİN ANTİOKSİDAN KAPASİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı halk arasında romatizmal hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan bitkilerin antioksidan ve antienflamatuar aktivitelerinin araştırılması ve bilimsel olarak değerlendirilmesidir. Bu çalışmada bitkilerin halk arasında kullanım şekilleri olan dekoksiyon ve infüzyon ekstrelerine ek olarak etanol ve hekzan ekstreleri kullanıldı.

Gereç ve Yöntem: Bitki ekstrelerinin antioksidan aktivitelerinin araştırılması için DPPH• radikal giderme aktivitesi deneyi, ABTS•+ katyon radikali giderme aktivitesi deneyi, CUPRAC deneyi ve FRAP deneyi deneyi yapıldı. Antienflamatuar aktiviteler ise COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonu deneyi kalorimetrik kit kullanılarak araştırıldı.

Bulgular: DPPH deneyinde en yüksek aktivite gösteren bitki 15,9 µg/mL IC_{50} değeri ile defne yaprağının su infüzyonu oldu, deneyde standart olarak kullanılan troloksun IC_{50} değeri ise 4,56 µg/mL olarak bulundu. ABTS deneyinde en yüksek aktivite gösteren bitki 0,52 µg/mL IC_{50} değeri ile defne yaprak etanol ekstresi oldu deneyde standart olarak kullanılan BHT'nin IC_{50} değeri ise 0,66 µg/mL olarak bulundu. CUPRAC deneyinde en yüksek aktivite gösteren bitki 0,827 mmol TEAC/ g KB değeri ile defne yaprak etanol ekstresi oldu. FRAP deneyinde en yüksek aktivite gösteren bitki 11653 mmol FeSO4/ KB değeri ile defne yaprağının su infüzyonu oldu. Antienflamatuar aktivite sonuçlarından COX-1 enzimi üzerine en yüksek inhibisyon gösteren ekstre 10 µg/mL konsantrasyonunda %98 inhibisiyon ile çınar yaprağı su dekoksiyonu olurken COX-2 enzimi üzerine en yüksek inhibisyon gösteren ekstre 10 µg/mL konsantrasyonunda %56 inhibisyonla defne yaprağının hekzan ekstresi oldu.

Sonuç: Bu çalışmada defne yaprağının infüzyon ve etanol ekstresi yapılan antioksidan deneylerde yüksek aktivite gösterdi. Çınar yaprağının dekoksiyonu ve defne yaprağının hekzan ekstresi antienflamtuar aktivite gösterdi.

Anahtar kelimeler: *L. nobilis*, antioksidan, romatizmal hastalıklar, halk tıbbı, antienflamatuar, *P. orientalis*

INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT CAPACITIES OF SOME COMMONLY USED PLANTS IN RHEUMATIC DISEASES

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to investigate and scientifically evaluate the antioxidant and anti-inflammatory activities of plants that are commonly used in the treatment of rheumatic diseases In this study, ethanol and hexane extracts were used in addition to the decoction and infusion extracts, which are the popular uses of the plants.

Materials and Methods: In order to investigate the antioxidant activities of plant extracts, DPPH• radical scavenging activity test, ABTS•+ cation radical scavenging activity test, CUPRAC test and FRAP test were performed. Anti-inflammatory activities were investigated using COX-1 and COX-2 enzyme inhibition assay calorimetric kit.

Results: The plant with the highest activity in the DPPH assay was the water infusion of bay leaf with an IC_{50} value of 15.9 µg/mL, the IC_{50} value of trolox used as a standard in the assay was 4.56 µg/mL. The plant with the highest activity in the ABTS assay was the bay leaf ethanol extract with an IC_{50} value of 0.52 µg/mL, and the IC_{50} value of BHT, which was used as a standard in the assay, was 0.66 µg/mL. The plant with the highest activity in the CUPRAC assay was the bay leaf ethanol extract with a value of 0.827 mmol TEAC/g dry wieght. The plant with the highest activity in the FRAP assay was the water infusion of bay leaf with a value of 11653 mmol FeSO4/g dry weight. Anti-inflammatory activity results; The extract showing the highest inhibition on COX-1 enzyme was sycamore leaf water decoction with 98% inhibition at 10 µg/mL.

Conclusion: In this study, infusion and ethanol extract of bay leaf showed high activity in antioxidant experiments. Decoction of sycamore leaf and hexane extract of bay leaf showed anti-inflammatory activity.

Key words: *L. nobilis*, antioxidant, rheumatic diseases, folk medicine, anti-inflammatory, *P. orientalis*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatizmal hastalıklar günümüzde tedavisi tam olarak mümkün olmayan kronik, sistemik inflamatuar ve otoimmün hastalıklar grubuna girer. Hastalığın nedeni tam olarak aydınlatılmamasına karşın romatizmal hastalıklarla ilgili birçok gen lokusu tanımlanmıştır ve genetik faktörlerin çevresel faktörlerle beraber hastalığın oluşumunda önemli rol oynadığı belirtilmektedir (1–3).

Romatizmal hastalıklarda yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemlerinde asıl amaç hastalığın sebep olduğu ağrıyı azaltmak ve inflamasyonu baskılamaktır. Tedavide çoğunlukla immün süpresif ilaçlar(glukokortikoidler, Metotreksat vb), COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonu için kullanılan steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİD), ve bunların kombinasyonlarını içeren ilaçlar kullanılır (4, 5). İlaçların bilinen yan etkileri; osteoporoz gelişimi, hipertansiyon, kilo alımı, sıvı retansiyonu, hiperglisemi, katarakt gelişimi, deri frajilitesinde artma, prematüre ateroskleroz ve lökopenidir (6–8). Kullanılan doz ve süre arttıkça bu yan etkilerin artması ve hastalığı tam olarak tedavi edememesi nedeniyle halk arasında romatizmal hastalıkların tedavisi için kullanılan bitkiler bulunmaktadır. Bu çalışmada halk tıbbında romatizmal hastalıklarda tedavi amaçlı için sıklıkla kullanılan Defne *(Laurus nobilis* L.*)*, Çınar yaprağı *(Planatus orientalis),* Atkuyruğu *(Equisetum arvense L.), ve* Mürver *(Sambucus nigra)* bitkileri araştırıldı.

Bu çalışmanın amacı romatizmal hastalıklar başta olmak üzere halk tıbbının kronik hastalıkların tedavisindeki yerinin ve öneminin bilimsel veriler ışığında değerlendirilmesi ve bu doğrultuda halk tıbbının modern tıp ile entegre bir şekilde birçok hastalığın tedavisinde kullanımının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik lupus eritematozus (SLE) veya lupus, çok çeşitli klinik ve laboratuvar bulgularıyla birden fazla organ sistemini etkileyen kronik, ilerleyici, otoimmün bir hastalıktır (9). Etiyoloji bilinmemekle birlikte, SLE'nin gelişimi ile ilişkili birkaç faktör vardır. SLE hastaları apoptotik hücreleri uygun şekilde temizlemez (10). Bu hücreler, kusurlu bağışıklık sürecini yönlendirmeye yardımcı olabilecek oto-antijenleri serbest bırakır(11). Genetik olarak duyarlı bireylerde çevre ve immünolojik faktörler arasındaki karmaşık etkileşim, doğuştan gelen ve adaptif immün yolların sürekli düzensizleşmesine yol açar (1). Otoantikorlar genellikle klinik belirtiler kronik, yaygın doku ve organ hasarı ile sonuçlanmadan çok önce oluşur (12). SLE'li hastalar, çeşitli klinik ve serolojik belirtilerle sonuçlanan akut alevlenmeler ve remisyonlar yaşarlar (13).

İlaçlara maruz kalmanın bir sonucu olarak SLE gelişebilir. SLE teşhisi konan hastaların %10'unda ilaca bağlı lupus olabileceği tahmin edilmektedir ve hastalık gelişiminde 80'den fazla ilacın rol oynadığı tahmin edilmektedir (14–16).

2.1.1. SLE Epidemiyolojisi

SLE çoğunlukla başlangıçta üreme çağındaki genç kadınlarda teşhis edilir, ancak 50 yaş ve üzerindekileri etkiler (17). Erken teşhis ve tedavi önemlidir. Tanı için ortalama süre iki yıldır (18). Tanı tekniklerindeki gelişmeler ve daha etkili tedavi yöntemleri, son yıllarda sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırmıştır (19). Sağkalım oranı, 1950'lerde %50 olan dört yıllık sağkalım oranından günümüzde yaklaşık %80 olan 20 yıllık sağkalım oranına yükselmiştir (20). Prevalans 100.000 kişide yaklaşık 15-40, insidans ise yılda 100.000 kişide 2-8 arasındadır. Kadınlarda erkeklerden daha yaygındır (9:1) ve Afrika kökenlilerde (100.000 kişide 200'den fazla prevalans) ve tipik olarak 25 ila 45 yaşları arasında başlangıç yaşıdır (16, 21–24).

2.1.2. SLE'de Klinik Belirtiler

SLE genellikle karakteristik bir nüks ve remisyon süreci vardır ve tipik olarak uzun bir süre boyunca devam eder (9). SLE'li hastaların bulguları yorgunluk, halsizlik, ateş, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Genellikle hastalık veya tedavi risklerinin bir sonucu

olarak sistemik enfeksiyon belirtileri gösterebilirler Hastalar ayrıca diskoid ve malar lezyonlar, ışığa duyarlılık, alopesi, periungual eritem, tırnak kıvrımı enfarktları ve kıymık kanamaları dahil olmak üzere bir dizi dermatolojik bulgu ile başvurabilirler (9, 25).

SLE'li hastaların yüzde otuz beşinde ilerleyen zamanlarda klinik muayenede bir tür glomerülonefrit veya nefrotik sendrom semptom ve bulguları görülür (26). Bu nedenle Şiddetinin derecesini tam olarak anlamak için böbrek komplikasyonları olan hastalarda sıklıkla böbrek biyopsisi önerilir (18).

En sık görülen kardiyak bulgular perikardit ve perikardiyal efüzyondur. Özellikle mitral kapak olmak üzere SLE hastalarında kapak anormallikleri sık görülür. Özellikle kortikosteroid kullanımı gibi tanımlanmış risk faktörleri olan SLE'li hastalarda transtorasik ekokardiyografi ile tarama endike olabilir (27). Ayrıca SLE aterosklerozun bir sonucu olarak artan koroner hastalık riski ile de ilişkilidir (28).

Nöronal hasar mekanizması, SLE'nin otoimmün doğasının bir sonucu olarak gelişir. Antinöronal antikorlar, nöron hasarı ve felç, nöbet ve periferik nöropati gibi nörolojik semptomlara neden olan nöronlara saldırır. Kognitif disfonksiyon, hastaların %80'ine kadar değişen oranlarda bulunduğundan, SLE'nin yaygın bir nöropsikiyatrik sonucudur (29).

2.1.3. SLE Tanısı

SLE'nin klinik heterojenliği, 1982'de sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesiyle ve 1997'de Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından revize edildi. Revizyon, SLE'nin resmi tanısı için dördünün bulunması gereken eşit ağırlıklı 11 kriterin oluşturulmasıyla sonuçlandı (Tablo 2.1) (30, 31).

İlk SLE şüphesi üzerine, en önemli laboratuvar taraması , antinükleer antikorlar (ANA) için kan testidir (32). Ancak, ANA, SLE dışındaki koşullarda bulunur; bu nedenle, tanıyı doğrulamaya yardımcı olmak için anti-dsDNA (anti-çift sarmallı DNA), anti-Sm (anti-Smith) ve antifosfolipid antikorları gibi daha spesifik testlere ihtiyaç vardır (31). Anti-dsDNA ve anti-Sm (Anti-Smith) serolojik testleri lupus için kesin kabul edilir. Hastalık aktivitesinin biyobelirteçleri olarak belirli B hücre alt kümelerinin izlenmesine de son zamanlarda yer verilmiştir (12).

Tablo 2.1: Amerikan Romatoloji Koleji SLE Teşhisi Için Kriterler

Diskoid döküntü: Kırmızı, kabarık, disk şeklinde yamalar olarak görünen bir döküntü.
Hematolojik bozukluk: Hemolitik anemi, lökopeni, lenfopeni veya trombositopeni.
İmmünolojik bozukluk: Anti-DNA, Anti-Smith antikorları veya testte pozitif antifosfolipid antikorları.
Sıtma döküntüsü: Burun ve yanaklarda kelebek şeklinde döküntü; Düz veya yükseltilmiş olabilir.
Nörolojik bozukluk: Rahatsız edici ilaçların veya bilinen metabolik durumların yokluğunda nöbetler veya psikoz.
Eroziv olmayan artrit: Eklem ağrısı ve iki veya daha fazla eklemin şişmesi.
Ağız ülserleri: Ağızda veya nazofarenkste görülen, genellikle ağrısız yaralar.
Işığa duyarlılık: Güneşe veya ışığa karşı kızarıklık oluşmasına neden olan olağandışı tepki.
İlaçların olmadığı herhangi bir zamanda pozitif antinükleer antikor.
Böbrek bozukluğu
Serozit: Plörit (akciğer çevresinde iltihaplanma) veya Perikardit (kalp çevresinde iltihaplanma)

2.1.4. SLE Tedavisi

SLE'nin spesifik bir tedavisi yoktur, bu nedenle disfonksiyonu ve komplikasyonları kontrol etmek için erken tanı ve tedavi önemlidir. Tedavi kişiye özeldir, semptomlara bağlıdır ve organ ve dokularda kalıcı hasar olasılığını azaltmaya yöneliktir. Geç başlangıçlı SLE'deki tedavi stratejileri, genç hastalarda görülenlerden çok farklı değildir SLE tedavisinde en önemli zorluk, klinik olarak aktif hastalığı uzun

vadeli sonuçlara neden olmadan inhibe etmektir (14). Klinisyenler, ilaç etkileşimlerinin ve advers reaksiyonların olası olduğunun farkında olmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda, birden fazla hastalık durumundan etkilenme ve birkaç ilaç alma olasılıkları daha yüksek olduğu için dikkatli olunmalıdır. Ek olarak, yaşlı hastalarda ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği sıklıkla değişir. SLE'de kullanılan ilaçlar için güvenlik profilleri ve izleme önerileri sağlanmaktadır (33–35).

Steroid olmayan anti-inflamatuar İlaçlar (NSAIDs):

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) SLE'li hastalarda artralji, inflamasyon, serozit ve ateşi gidermek için yaygın olarak kullanılır. Düşük dozlarda steroidler veya antimalaryal ajanlarla birlikte veya bunlar olmadan kullanılabilirler. (34–36). NSAID'ler siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) üretimini engeller.COX-1'in inhibisyonu, gastrointestinal (GI) kanalın kaplamasını koruyan prostaglandinlerin üretimini azaltır. COX-2'nin inhibisyonu, inflamasyonu ve ağrıyı hafifleten prostaglandinlerin üretimine aracılık eder. Bu nedenle celecoxib gibi seçici COX-2 inhibitörleri olan NSAID'ler, GI kanaması oluşumunu azaltmıştır (37). Siklooksijenaz seçiciliklerinden bağımsız olarak, NSAID'ler böbrek yetmezliğine, sıvı tutulmasına ve interstisyel nefrite neden olabilir (38). Lupus nefriti, NSAID'nin neden olduğu akut böbrek yetmezliği için bir risk faktörüdür; bu nedenle NSAID'ler, özellikle böbrek tutulumu, hipertansiyon veya kalp hastalığı olan hastalarda kısa süre için kullanılmalıdır (36, 39, 40).

Hidroksiklorokin:

Sıtma önleyici bir ilaç olan hidroksiklorokin, hafif SLE'li hastalarda sıklıkla birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılır. Yeni hafif SLE belirtilerinin ortaya çıkmasını önlemede etkilidir (41). Sistematik bir inceleme, antimalaryallerin hamile ve hamile olmayan hastalarda lupus aktivitesini %50'den fazla azalttığını ve mortalitede %50'den fazla iyileşme sağladığını buldu (33).

Glukokortikoidler:

Hafif SLE'de sistemik glukokortikoidler genellikle gereksizdir, ancak hastanın diğer tedavilere yanıt vermeyen kutanöz ve kas-iskelet semptomları varsa, 10 mg/gün veya daha düşük düşük dozlarda prednisone kullanılır (9). Sistemik glukokortikoidler,

önemli organ tutulumu veya dirençli semptomları olan hastalarda tek başına veya diğer immünosupresif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır (34, 35).

Methotrexate:

Bir antifolat olan metotreksat (MTX), dirençli artrit ve kutanöz SLE tedavisinde tercih edilebilir. MTX, orta derecede aktif lupuslu hastalarda daha düşük steroid dozlarına izin vererek ve lupus hastalığı aktivitesini hafifçe azaltarak önemli bir avantaj sağlar (41, 42).

Siklofosfamid:

Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid, lupus nefriti için standart bakımdır ve genellikle kortikosteroidlerle birlikte kullanılır (43). Siklofosfamidler ayrıca şiddetli nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda kortikosteroidlerle birlikte kullanılır (44).

Mycophenolate:

Mikofenolat, immünosupresif etkisini B ve T hücre proliferasyonunu inhibe ederek gösterir (34). Sistematik bir derleme ve meta-analizde, kortikosteroidlerle kombinasyon halinde mikofenolatın lupus nefriti tedavisinde siklofosfamid kadar etkili olduğu ve lökopeni riskinin daha az olduğu gösterilmiştir (45).

Azathioprine:

Azatioprin, DNA sentezini inhibe eder ve bağışıklık sisteminde lenfosit proliferasyonunu engeller. Orta şiddetli lupusta ve lupus nefritinin idame evresinde steroid tutucu olarak kullanılır (34, 41).

Belimumab:

Bir insan monoklonal antikoru olan Belimumab, B-lenfosit uyarıcısının (BLyS/BAFF) biyolojik aktivitesini bloke eder. Bu, vücuttaki antikor seviyelerini azaltır ve bu da SLE'nin otoimmün aktivitesini azaltmaya yardımcı olabilir (35). Belimumab, yetişkinlerde kullanılmak üzere 2011 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. İki faz III çalışmasında, BLISS-52 ve BLISS-76'da, belimumab 52 hafta sonra SLE'li hastalarda kayda değer gelişmeler gösterdi, ancak ilerlemeler 76. haftada istatistiksel olarak korunmadı (18, 41, 46).

Rituximab:

Rituximab, B hücresine özgü antijen CD20'yi hedefleyen hümanize bir kimerik fare/insan monoklonal antikorudur. SLE'li hastaların dolaşımında otoreaktif B hücrelerinin tükenmesine yol açar (34, 41).

2.2. SJÖGREN SENDROMU

Sjögren sendromu, otoimmün, kronik, sistemik bir bozukluktur. Ekzokrin (esas olarak tükürük ve gözyaşı) bezlerinin lenfositik infiltrasyonu ve dikkate değer B hücresi hiperaktivitesi ile karakterizedir (47). Menopoz sırasında en yüksek başlangıçlı olmak üzere kadınlarda erkeklere göre dokuz kat daha yaygındır (2). Prevelans çalışmaları , yaygınlığın %0,1 ile %4,8 arasında değiştiğini ve oranların ileri yaşla birlikte arttığını göstermektedir (48, 49) . Sjögren sendromu ekzokrin bezlerinin lokalize hastalığı olarak kabul edilse de, esas olarak oral ve oküler kuruluk ile kendini gösterir, ayrıca herhangi bir organ sistemini etkileyen çok çeşitli sistemik klinik belirtilere sahiptir (50).

2.2.1. Sjögren Sendromu'nda Klinik Özellikler

Sjögren sendromunun klinik özellikleri büyük ölçüde ekzokrin disfonksiyon (glandüler) ile ilgili olanlar ve ekzokrin bezler dışındaki organları etkileyenler (ekstragandüler veya sistemik) olarak ikiye ayrılabilir. Ayrıca parankimal organlarda periepitelyal infiltratlar ile karakterize edilenler ve B hücre hiperaktivitesinin bir sonucu olarak immünkompleks birikiminden kaynaklananlar olmak üzere spesifik olmayan özelliklere ayrılabilir (51, 52). Sjögren sendromlu hastaların çoğu (yaklaşık %90) yumuşak, iyi huylu bir seyir gösterir. Fakat ama önemli sayıda vaka (%5-10), yüksek mortalite ile ilişkili olan immünokompleks patoloji ve lenfoid neoplazi ile komplikedir (50, 52, 53).

2.2.2. Sjögren Sendromu Tanisi

Hızlı tanı koymak için, oral veya oküler kuruluk semptomları ile başvuran her hasta için klinik değerlendirmedir. Bu değerlendirme, ağız ve oküler kuruluğu değerlendirmek için sorular, klinik muayene ve ekzokrin bez işlev bozukluğunun derecesini, ilgili immünolojik anormalliklerin varlığını ve organ tutulumunun derecesini değerlendirmek için araştırmaları içeren eksiksiz bir sistem incelemesini içermelidir (54–56).

Klinik uygulamada, sicca semptomları olan hastalara lakrimal bez fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilmelidir (Schirmer testi kullanılarak gözyaşı üretiminin ölçülmesi [5 dakikada ≤ 5 mm kağıt şerit üzerinde ıslatma]; duyarlılık %76, 9; özgüllük %4-72) ve gül bengal veya lissamin yeşili boyası kullanılarak kornea ve konjonktiva muayenesi (keratokonjonktivit sicca için tipik olan noktasal veya filamentli keratit lezyonlarını ortaya çıkarır; duyarlılık %64,3; özgüllük %81,7). Uyarılmamış tükürük salgısı da ölçülmelidir (dereceli bir tüpte; 15 dakikada > 1.5 mL normal kabul edilir; duyarlılık %56,1; özgüllük %80,7). Tükürük bezi epiteli çevresinde lenfositik sızıntıların varlığını değerlendirmek için minör tükürük bezi biyopsisi yapılmalıdır (Sjögren sendromunun ayırt edici özelliği; duyarlılık %82,4; özgüllük %86.2) (57).

2.2.3. Sjögren Sendromu Tedavisi

Sistemik özellikler gösteren hastalarda sistemik tedavi düşünülmeli ve etkilenen organlara ve şiddetine göre uyarlanmalıdır. Kontrollü çalışmalardan elde edilen sağlam verilerin olmaması nedeniyle, ekstraglandüler belirtilerin yönetimi vaka serisi raporlarına, açık etiketli çalışmalara ve biyolojik gerekçeye ve diğer otoimmün hastalıklarla deneyime dayalı uzman görüşüne dayanmaktadır (58).

Artralji veya miyaljinin baskın semptom olduğu hastalarda, hidroksiklorokin tedavisinin artralji, miyalji ve eklem iltihabını iyileştirdiği gösterilmiştir, inflamatuar artrit vakalarında ise metotreksat kullanılabilir (59). Sitotoksik ilaçlar (örneğin, siklofosfamid), kutanöz vaskülit ve glomerülonefrit dahil olmak üzere şiddetli ekstraglandüler belirtiler için kullanılır (2, 50).

2.3. SİSTEMİK SKLEROZ

Sistemik skleroz (SSc), vasküler düzensizlik, bağışıklık sistemi aktivasyonu, doku fibrozu ve heterojen klinik profil içeren, belirgin patojenetik özelliklere sahip kronik, multisistem bir hastalıktır (60). SSc teşhisi konanların yarısından fazlası, sonunda hastalığın doğrudan bir sonucu olarak ölmektedir. Ayrıca, iç organ hastalığından kaynaklanan yüksek mortaliteye ek olarak, işlev ve yaşam kalitesini etkileyen ve bir dizi ciddi ve sakatlayıcı semptomlara neden olan çok önemli, ölümcül olmayan bir yük de vardır (61).

Sistemik skleroz çoğu doktor için nadir görülen bir hastalık olduğundanu zman merkezlerde bile, teşhis koyma ve hastalık ve aktivitenin kapsamını (yani, hastalığın

kötüleşme hızı) belirleme konusunda, tedaviye ilişkin karar vermeyi etkileyebilecek zorluklar mevcuttur (62).

2.3.1. Sistemik Sklerozda Epidemiyoloji, Risk Faktörler Ve Genetik

Sistemik sklerozun etyopatogenezi karmaşıktır. Küresel olarak, yaklaşık 10.000 kişiden birinin sistemik sklerozdan etkilendiği tahmin edilmektedir (63, 64). Genetik duyarlılığın yanı sıra birkaç çevresel faktörler hastalığın gelişimesinde rol oynar (65, 66).

Bazı organik kimyasalları veya pestisitleri sistemik skleroz gelişimi ile ilişkilendiren vaka raporları ve serileri, çevresel kimyasallara maruz kalmanın bazı sistemik skleroz vakalarıyla ilgili olabileceğini düşündürmektedir (67, 68).

2.3.2. Sistemik Sklerozun Klinik Belirtileri

Raynaud fenomeni ve gastroözofageal reflü gibi belirli kardinal belirtiler genellikle hastalığın erken döneminde ortaya çıksa da, sistemik sklerozun erken klinik belirtileri değişebilir bu nedenle herhangi bir değerlendirmenin sistemik skleroz tanısını gösterebilecek belirli özellikleri dikkate alması ve bunları hastalık evresi ve alt grubu ve antinükleer antikor (ANA) profili değerlendirilerek klinik bağlamda dikkate alması önemlidir (69, 70). Bazı hastalarda iltihabi cilt hastalığı, parmaklarda şişlik, kas-iskelet iltihabı veya yorgunluk gibi yapısal belirtiler görülür (71).

2.3.3. Sistemik Sklerozun Patofizyolojisi

Sistemik sklerosuz patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır fakat hastalığa yatkınlığın altında yatan olaylar muhtemelen hem genetik hem de çevresel faktörleri içerir. Erken sistemik sklerozun ana özellikleri mikrovasküler disfonksiyon ve otoimmün fenomenlerdir (72, 73).

Vasküler belirtiler, hastalığın immünoinflamatuar yönleriyle ilişkilidir; bunlara endotel hücrelerinin aktivasyonu ile mikrovasküler anormallikler ve proliferatif vaskülopati dahil makrovasküler değişiklikler dahildir. Ek olarak, soğuk algınlığı veya stres kaynaklı vazospazm eğilimi SSc'de tipiktir ve Raynaud fenomeni olarak kendini gösterir(64). Ayrıca pulmoner hipertansiyon (PAH), üç yıllık hastalık süresinden itibaren her yıl SSc vakalarının %1-2'sinde gelişir; bu risk 5 yılda yaklaşık %5, 10 yılda %10 ve 15 yılda %15 yaygınlık ile devam etmektedir(62). Hasta örnekleri, genetik ve

hayvan modelleri çalışmaları, SSc'nin patogenezini belirleyen olası yolaklarda teröpatik çalışmalar için IL-6 ve endoteline dikkat çekmiştir(74).

2.3.4. Sistemik Skleroz Tanısı

Sistemik skleroz tanısı genellikle parmaklarda başlayan tipik deri kalınlaşması ve sertleşmesinin (skleroz) varlığı ile düşündürür. Raynaud fenomeni genellikle cilt tutulumundan birkaç hafta ila birkaç yıl önce gelir. Tanı, ek ekstrakütanöz özelliklerin, kapilleroskopik anormalliklerin ve karakteristik otoantikorların varlığı ile desteklenir. Tanıyı doğrulamak için genellikle bir deri biyopsisi gerekmez, ancak bazen SSc'yi eozinofilik fasiit, skleredem veya skleromiksödem gibi diğer sendromlardan ayırt etmek için gerekli olabilir (75).

Hastalar genellikle değişken derecelerde cilt sklerozuna sahiptir. En fazla deri tutulumu parmaklarda, ellerde ve yüzde, özellikle hastalığın erken evrelerinde görülür. Hastalığın ilk birkaç ayında tanı koymak zor olabilir. Hastalığın bu erken evresinde cilt sertliğinden ziyade yumuşak doku şişmesi en belirgin özellik olabilir (kabarık parmaklar). Kalsinozis veya telenjiektazi gibi diğer kutanöz özellikler tanıyı doğrulamada yardımcı olabilir, ancak genellikle erken evrelerde yoktur (70).

Deri sertleşmesi ve aşağıdaki klinik özelliklerden bir veya daha fazlasının kombinasyonu SSc tanısını destekler:

– Distal özofagus dismotilitesine bağlı yeni başlayan mide ekşimesi ve/veya disfaji

- Akut başlangıçlı hipertansiyon ve böbrek yetmezliği

– İnterstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili eforda dispne

- Pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili eforda dispne

– Malabsorpsiyonlu ishal veya intestinal yalancı obstrüksiyon

- Yüz, dil, dudak veya el telenjiektazisi

– Dijital ülser ve/veya dijital çukurcuk izi

– Tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde tipik mikrovasküler değişiklikler.

Karakteristik otoantikorların varlığı SSc tanısını destekler. SSc hastalarının %90 kadarında antinükleer antikorlar mevcuttur. Spesifik otoantikorlar arasında

antisentromer (ACA), antitopoizomeraz-I (Scl-70), anti-RNA polimeraz veya U3-RNP (ribonucleoproteins) antikorları bulunur. Antinükleer antikor pozitifliği (nükleolar boyama paterni ile) de sıklıkla gözlenir (76). Bazı SSc hastalarında ayrıca sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve polimiyozit gibi tanımlanmış diğer bağ dokusu hastalıklarının belirtileri vardır. Buna örtüşme sendromu denir ve SSc hastalarının yaklaşık %10'unda görülür (77).

2.3.5. Sistemik Skleroz Tedavisi

Deri ve kas-iskelet sistemi tedavisi:

Deriyle ilişkili komplikasyonların yönetimi, bağışıklık düzenleyici tedavilerden oluşur. Klinik araştırmalar methotrexate veya mycophenolate mofetil ilaçlarının faydası olduğunu göstermiştir (78, 79).

Akciğer fibrozu tedavisi:

Araştırmalar Rutiximab ilacının umut vaat ettiğini gösteriyor (80).

Pulmoner hipertansiyon tedavisi:

Sistemik skleroz ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastaları içeren uzun süreli çalışmalardan elde edilen veriler, morbidite ve mortalite üzerinde hedefe yönelik tedavinin faydasını doğrulamaktadır. Genellikle nitrik oksit yolunu hedefleyen bir ilaç veya bir endotelin reseptör antagonisti kullanılır; daha sonra bu oral ajanlar sıklıkla kombinasyon halinde verilir. Prostanoid tedavisi, uygulama daha zor olduğu için çoğunlukla daha ileri veya ilerleyici vakalara verilir (81).

Skleroderma renal kriz tedavisi:

SRC, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılarak tedavi edilebilir ve bunlar dönüştürülmüş sonuçlara sahiptir. Risk farkındalığı ve hasta eğitimi önemlidir. Renal iyileşme SRC'den iki yıla kadar olabileceğinden, allogreftleme uzun süreli diyaliz hastaları için muhtemel bir fayda ve daha iyi sağkalım ve yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (82).

Gastrointestinal komplikasyonların tedavisi:

SSc'nin en yaygın iç organ komplikasyonu gastrointestinal sistemin tutulumudur. Hemen hemen tüm hastalarda sorunlu gastroözofageal reflü vardır, ancak bu genellikle asit baskılayıcı ilaçlarla, özellikle proton pompa inhibitörleriyle tedaviye

iyi yanıt verir. SSc'deki ek yaygın bağırsak komplikasyonları, kabızlık, anorektal inkontinans ve ince bağırsakta aşırı büyümeyi içerirbu durum, antibiyotikler kullanılarak tedavi edilebilir (83, 84).

2.4. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit, şimdi spondiloartritler olarak adlandırılan, birbiriyle ilişkili bir romatizmal hastalık grubunun ana alt tipidir. Bu grubun klinik özellikleri arasında inflamatuar sırt ağrısı, asimetrik periferik oligoartrit (ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde), entezit ve ön üveit, sedef hastalığı ve kronik inflamatuar bağırsak hastalığı gibi spesifik organ tutulumu yer alır. Klinik olarak beş alt grup ayırt edilir: ankilozan spondilit, psoriatik spondiloartrit, reaktif spondiloartrit, inflamatuar bağırsak hastalığı ile ilişkili spondiloartrit ve farklılaşmamış spondiloartrit ve alt gruplar genetik olarak bağlantılıdır hastalıkla ilgili bilinen en güçlü neden MHC sınıf I molekülü HLA B27'dir, ancak diğerleri hala tanımlanmayı beklemektedir (85).

2.4.1. Ankilozan Spondilit Epidemiyolojisi

Ankilozan spondilit, genellikle 26 yaş civarında ortaya çıkan gençleri etkileyen bir hastalıktır. Erkekler, kabaca 2'ye 1 oranında kadınlardan daha sık etkilenir (86). HLA B27 prevalansı ile belirli bir popülasyonda bu hastalığın insidansı ve prevalansı arasında kabaca bir korelasyon vardır. Farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda ankilozan spondilit insidansı yılda 100.000 kişide 0,5 ile 14 arasında olduğu rapor edilmektedir (87, 88).

2.4.2. Ankilozan Spondilitin Klinik Özellikleri

Spondiloartritin ana klinik özellikleri sakroiliitin neden olduğu iltihabi sırt ağrısı ve aksiyel iskeletin diğer yerlerindeki iltihaplanma, periferik artrit, entezit ve ön üveittir (85, 89). Ankilozan spondilitin karakteristik semptomları, spinal inflamasyon, yapısal hasar veya her ikisi ile açıklanan spinal sertlik ve spinal mobilite kaybıdır (90).

2.4.3. Ankilozan Spondilit Patogenezi

Ankilozan spondilit ve diğer spondiloartritlerin nedeni bilinmemektedir. Enflamasyonun yeni kemik oluşumunu tetiklediği varsayılmasına rağmen, enflamasyon ile osteoproliferasyon arasında yakın bir ilişki yoktur. Spondiloartritlerde, özellikle ankilozan spondilitte güçlü bir genetik etki vardır. Bu etkinin yaklaşık üçte biri HLA

B27 ile açıklanmaktadır (91). Bu hastalığı olan hastalarda mononükleer hücreler, sakroiliak eklemlerin ve intervertebral disklerin kıkırdaklı yapılarını istila ederek yıkım ve ankiloza yol açar (92). Agrekana T-hücresi tepkileri sadece spondiloartritlerde değil, aynı zamanda diğer artritlerde de görülmüştür. Ankilozan spondilitli hastaların periferik kan ve sinovyal sıvı örneklerinde agrekan ve kollajen türevli peptitlere hem CD4+43 hem de CD8+ T hücresi yanıtları bildirilmiştir (93–95).

Hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkileri spondiloartritlerde rol oynayabilir. Tümör nekroz faktörü (TNF)-α'nın sakroiliak eklemlerde aşırı eksprese edildiği bulgusu, spondiloartritlerde etkili olan TNF inhibitörlerinin kullanımı için güçlü bir gerekçe sağlamıştır (85).

Ankilozan spondilitli hastalara sıklıkla siklooksijenaz (COX)-2-selektif inhibitörler de dahil olmak üzere steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) verilir. COX-2, araşidonik asidi bir kemik metabolizması modülatörü olan prostaglandin E2'ye dönüştüren indüklenebilir bir enzimdir. NSAID'lerin sürekli alımı ile radyografik ilerlemenin inhibisyonu, bu ilaçlar tarafından prostaglandinlerin inhibisyonu ile açıklanabilir (96, 97).

2.4.4. Ankolizan Spondilit Tanı ve Sınıflandırılması

Radyografi:

Sakroiliak eklemlerin radyografileri hastalığın erken evresinde normal görünebildiğinden, yapısal değişiklikler ancak birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir (98). Sakroiliak eklemlerdeki kronik değişikliklerin radyografik olarak saptanmasındaki bu gecikme, ankilozan spondilitte tanısal gecikmeye neden olur. MRI tekniği, hiçbir kronik değişiklik saptanmadığında, hastalıklarının erken evrelerinde hastalarda sakroiliak eklemlerdeki iltihaplanmanın saptanmasına olanak tanır (86, 99) .

Klinik kriterler:

45 yaşından küçük, inflamatuar sırt ağrısı klinik semptomu olan, HLA B27 taşıyan veya sakroiliiti olan kronik (>3 ay) bel ağrısı olan her üç ila beş hastada bir spondiloartrit tanısı öngörülmüştür (85).

Laboratuvar testleri:

Spondiloartrit teşhisi için potansiyel olarak alakalı olan iki ana laboratuvar indeksi vardır: HLA B27 ve C-reaktif protein (98).

Görüntüleme:

Görüntüleme, spondiloartritlerin, özellikle ankilozan spondilitin teşhisi ve sınıflandırılması için çok önemlidir, çünkü hastaların %95'inden fazlasında sakroiliak eklemlerde yapısal değişiklikler olduğundan konvansiyonel radyografi yerleşik hastalıkta yeterince duyarlıdır (100).

2.4.5. Ankolizan Spondilit Tedavisi

NSAİD'LER:

Klinik deneyimler, aktif hastalığı olan hastalara ağrı ve sertliği kontrol etmek için yeterli bir dozda sürekli olarak NSAID verilmesi gerektiğini göstermektedir. Hatta bazı araştırmacılar, normal isteğe bağlı reçete yerine NSAID'lerle sürekli dozlamanın 2 yıl boyunca radyografik ilerlemeyi yavaşlattığını öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, COX-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAID'lerin, kullanımlarını kısıtlayabilecek gastrointestinal ve olası kardiyovasküler toksik etkileri olduğu bilinmektedir (101).

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar:

Romatoid artritte hastalık aktivitesinin baskılanmasında ve progresyonun yavaşlatılmasında etkili olan tedaviler, spondiloartritli hastaları, özellikle de spinal hastalığı olan hastaları etkilemede özellikle başarısız olmuştur (102).

TNF blokerleri:

Ankilozan spondilitte TNF blokerlerinin rapor edilen uzun vadeli etkinlik ve güvenliğinin yanı sıra, 3 yıl süreyle infliksimab ile sürekli tedavinin kesilmesinden sonra yanıt kaybı görülmüştür, ancak yeniden uygulama başarılı olmuştur ve sorunlara neden olmamıştır. İnfliksimab ile tedavi, MR ile tespit edilen aktif spinal inflamasyonu azalttığı görülmüştür (103).

2.5. ROMATOİT ARTİRİT

Romatoit artirit genel popülasyonda görülme sıklığı % 0,5-1 olan, fiziksel işlevi ve yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilen ağrılı, şişmiş eklemlerle karakterize, sistemik inflamatuar otoimmün bir hastalıktır (104, 105). Romatoit artiritin etiyolojisi tam olarak bilinmemesine karşın birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi etiyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik yatkınlık RA riskinin yaklaşık %50'sinden sorumludur (106). Bunun dışında sigara kullanımı ileri yaş,ve kadın cinsiyete sahip olmanın RA riskini arttırdığı bilinmektedir (104).

2.5.1. Romatoit Artiritin Epidemiyolojisi

Romatoir artirit yüzyıllardır var olmuştur. Hastalığın ilk kapsamlı tanımlarından birini 1800'de Landré- Beauvais yapmıştır. Ancak daha eski yüzyıllara ait resimlerde romatizmal eklemlerin varlığı görülmüştür.1950'lere kadar gut ve spondiloartirit de RA olarak kabul ediliyordu. Daha sonraki yıllarda RA'nın klasik tanımı ve sınıflandırma kriteri değişmeye başladı (107).

RA yetişkin popülasyonunun yaklaşık %1-3'ünü etkiler ve prevelans yaşla birlikte artar. Kadınlarda hastalığın gelişme oranı erkeklerinkinden yaklaşık 2 kat daha fazladır (108, 109).

Türkiye'de RA prevelansını belirlemek için 2001-2002 yıları arasında İzmir'in Narlıdere ve Balçova ilçelerinde 84504 kişi ile küme örneklem yöntemi yapılan bir çalışma 2835 kişi ile yüzyüze görüşülerek gerçekleştirilmiştir. Çalışmada RA prevelansı kadınlar için %0,77 iken erkeklerde %0,15 olarak bulunmuştur. Çalışmada 2000 yılındaki ülke nufüsu göz önüne bulundurulmuş, yaş ve cinsiyete göre standardize edilerek Türkiye geneli prevelans %0.36 olarak hesaplanmıştır (110). Türkiye'de RA prevelansını belirlemek için başka bir çalışma 2000-2001 yılları arasında Antalya'da yapılmış ve prevelans %0,35 bulunmuştur fakat çalışmada bu oran üke nüfusuna göre standardize edilmediğinden kaba prevelans olarak bildirilmiştir (111, 112)

Diğer ülkelerde ve coğrafyalarda RA prevelansı Kuzey Amerika'da %0,9-1,1, Kuzey Avrupa'da %0,5-1,1 ve Güney Avrupa'da 0,2-0,7, İtalya'da %0,48, Çin'de

%0,37, Güney Kore'de %0,27 ve Fransa'da %0.3 olarak bildirilmiştir (108, 113–117). Düşük ve orta gelirli ülkelerde RA prevelansının araştırıldığı bir meta analiz çalışmasında ise Güneydoğu Asya'da prevelans%0,40, Doğu Akdeniz'de %0,37, Avrupa'da %0,62, Amerika'da %1,25 ve Batı Pasifik %0,42 saptanmıştır (118).

Prevelans tahminleri, tahminleri bildiren ülkenin yaş dağılımı, rapor eden ülkelerdeki sağlık kuruluşlarındaki farklılıklar, bilgi kaynağı ve çalışmanın yapıldığı zaman aralığı gibi çeşitli faktörlerin bir sonucu olarak değişkenlik gösterebilir (114).

2.5.2. Romatoid Artrit Patofizyolojisi

Romatoit artirit, sinoviyal membranın T, B hücreleri ve monositlerle çoklu eklemlerde infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu süreçten önce endotelyal hücrelerin aktivasyonu gelir; neovaskülarizasyon (yeni kan damarlarının büyümesi) RA sinovitinin bir başka ayırt edici özelliğidir. Sinovyal fibroblast benzeri ve makrofaj benzeri hücrelerin genişlemesi, hiperplastik sinovyal astar tabakasına yol açar. Çoğunlukla "pannus" olarak adlandırılan bu genişlemiş sinoviyal membran, kıkırdak-kemik birleşiminde periartiküler kemiği işgal eder ve kemik erozyonlarına ve kıkırdak bozulmasına yol açar (119). Nükleer faktör κB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), prostaglandinler ve matriks metaloproteinazlar gibi moleküller, tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin (IL) -6 dahil olmak üzere proinflamatuar sitokinler tarafından indüklenir ve hastalığın belirti ve semptomları olan ağrı, şişlik, kıkırdak ve kemik yapısının bozlulmasına neden olur ve klinik tablo ortayu ortaya çıkarır (120).

Romatoit artiritin nedeni tam olarak bilinmesede, hem genetik hem de çevresel faktörlerin RA'nın oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir. RA ile ilişkili olduğu bilinen birçok gen lokusu bilinmektedir (121). Bununla birlikte, HLA-DRB1 * 01 ve HLA-DRB1 * 04 gibi belirli HLA sınıf II antijenleri, paylaşılan epitopu - T lenfositlerine antijen sunumundan sorumlu bölgede 5 amino asitlik bir uzantı- içerir ve RA ile yakından ilişkilidir (122). RA ayrıca, serumda ve sinovyal sıvıda, hastalığın başlangıcından yıllar önce ortaya çıkabilen çeşitli otoantikorların üretimi ve varlığı ile karakterize edilir (123). Otoantikorlar arasında romatoid faktör (RF), immünoglobulin bağlayıcı protein ve antisitrüline protein antikoruna (ACPA) karşı antikorlar, RA tanısında klinik olarak tanı için duyarlılığa ve özgünlüğe sahiptir (124). RF ile karşılaştırıldığında, ACPA, RA için daha yüksek duyarlılığa ve daha iyi tanı değerine sahiptir(125). RA, ACPA'nın varlığına veya yokluğuna bağlı olarak en az iki farklı

hastalık alt grubundan oluşur (126). Seropozitiflik veya ACPA varlığı, daha şiddetli eklem iltihabı ve eklem dışı belirtiler ve artan mortalite ile ilişkilidir (127).

2.5.3. Romatoid Artritin Klinik Belirtileri ve Tanı Kriterleri

Romatoid artrit için hiçbir tanı kriteri yoktur. Hastalar genellikle , yakın zamanda ağrısı başlayan hassas ve şiş eklemler, sabah eklem sertliği ve yüksek konsantrasyonlarda C-reaktif protein veya eritrosit sedimantasyon hızı gibi anormal laboratuar testleri ile başvurur (128).

1987'de Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), RA'yı diğer romatizmal hastalıklardan ayırmak için sınıflandırma kriterleri önermiştir (129). ACR 1987 sınıflandırma kriterlerine göre, hastaların RA tanısı alabilmesi için yedi hastalık özelliğinden dördüne sahip olması gerekir. (130). ACR 1987 kriterleri, hastalığın erken evrelerinde teşhis için duyarlı olmadıkları için eleştirildi. Bu nedenle, RA için yeni sınıflandırma kriterleri, ACR ve Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği (EULAR) tarafından ACR / EULAR 2010 sınıflandırma kriteri olarak puan bazlı algoritmaya dayalı olarak geliştirilmiştir (Tablo 2.2) ve hastanın kesin RA tanısı için ≥6/10'luk bir puan gereklidir. RA'nın yeni ACR-EULAR sınıflandırma kriterlerinin önemli bir kriteri, otoantikorların yani RF ve ACPA'nın varlığı ve C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) gibi akut faz reaktanlarının dahil edilmesidir (131).

Tablo 2.2: Amerikan Romatoloji Derneği/Avrupa Romatizma Birliği tanı kriterleri ve puanlaması (2010).

Hedef popülasyon (Kimler test edilmelidir?):	**skor**
1) Kesin klinik sinovitli (şişlik) en az 1 eklemi olan hastalar	
2) Başka bir hastalıkla iyi açıklanamayan sinoviti olan hastalar	
A. Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	0
2 -10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklemlerin tutulması ile veya olmadan)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklemlerin tutulması içeren veya içermeyen)	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B. Seroloji (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gereklidir)	
Negatif RF ve negatif ASPA	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ASPA	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ASPA	3
C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Anormal CRP veya anormal ESR	1
D. Semptomların süresi	
<6 hafta	0
≥6 hafta	1

2.5.4. Romatoit Artirit Risk Faktörleri

Genetik Risk Faktörleri

Romatoit artiritte genetik faktörler oldukça önemlidir: ailede RA öyküsü olması RA riskini üç ila dokuz katına çıkarır (132). İkizler üzerine yapılan çalışmalar, genetik risk faktörlerinin RA geliştirme riskinin % 50-60'ını belirlediğini ortaya koymuştur (133). HLA-DRB1 bölgesi, RA ile, özellikle ACPA-pozitif RA ile güçlü ilişki göstermiştir (134). HLA bölgesine ek olarak, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından elde edilen 100'den fazla doğrulanmış RA duyarlılık lokusu bulunmaktadır (135). Bu çalışmalar, PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase non-receptor type) geni ile ACPA-pozitif RA arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. PTPN22, T ve B hücre sinyallemesinde yer alan bir protein tirozin fosfatazı kodlar (136). Bir başka ilgi çekici bulgu da RA ile PADI4 (Peptidyl arginine deiminase 4) lokusu arasındaki bağlantıdır. PADI4, arginini post-translasyonel olarak sitrulin kalıntılarına dönüştüren protein arginin deiminaz (PAD) enzimlerini kodlar. RA'ya duyarlılıkla ilişkili olan PADI4 haplotipinin PADI4 mRNA transkriptlerinin stabilitesini arttırdığı gösterilmiştir ve özellikle ACPA-pozitif RA ile ilişkilidir (137).

Çevresel Risk Faktörleri

Genetik faktörler, çevresel risk faktörleriyle etkileşime girerek RA geliştirir. Bunlardan sigara içimi, silikaya maruz kalma ve epigenetik risk faktörleri, anti-sitrüline protein antikorlarının (ACPA) üretimini ve ACPA seropozitif RA'nın gelişimini tetikleyebilir (138). Sigara içmek RA patogenezine sinoviyalde protein sitrülinasyonu ve dolayısıyla ACPA üretimi yoluyla katılabilir. Batı ve Kuzey Avrupa'da yapılan kohort çalışmalarında, bir veya iki SE aleli olan sigara içen hastalar, ACPA seropozitif RA gelişimi için daha yüksek riske sahip bulunmuştur (3, 139, 140).

Diyet, takviyeler, gıda takviyeleri ve ilaçlar gibi diğer faktörler de RA riskiyle değişken şekilde ilişkilendirilmiştir. D vitamini ve antioksidanların daha düşük alımı ve yüksek şeker, sodyum, kırmızı et, protein ve demir alımı ve RA riskini arttırır (104). Ek olarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hemşirelerin geniş çaplı ileriye yönelik bir çalışmasında, spesifik diyet faktörleri tanımlanmamasına rağmen, genel olarak sağlıklı bir diyet, seropozitif RA riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (141). Ayrıca, birçok

çalışmada, daha yüksek balık tüketiminin ve omega-3 yağ asitleri alımının RA olayından önce diyet verilerinin toplandığı çalışmalar da dahil olmak üzere, bir dizi çalışmada sürekli olarak düşük RA riski ile bağlantılı bulunmuştur (142, 143).

2.5.5. Romatoit Artiritin Tedavisi

İnflamasyon klinik olayların başlıca nedeni olduğu için (klinik semptomlara neden olmak, eklem hasarı, sakatlık ve komorbidite), bunun tersine çevrilmesi ana terapötik hedeftir; inflamasyon hızla azalırsa, hasar veya ilerleme önlenir ve fiziksel işlev daha fazla engellenmeden olmadan maksimum düzeyde iyileştirilebilir (144, 145).

Birinci basamak tedavi: NSAID (steroid olmayan antiinflamatuar İlaçlar) ve kortikosteroidler:

Birinci basamak tedavinin genel amacı ağrıyı hafifletmek ve inflamasyonu azaltmaktır. Hızlı etkili olduğu düşünülen ilaçlar, asetilsalisilat (Aspirin), naproksen (Naprosin), ibuprofen (Advil ve Motrin) ve etodolac (Lodine) dahil olmak üzere steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlardır (NSAID). Aspirin, prostaglandinlerin inhibisyonu nedeniyle yüksek dozlarda kullanıldığında RA için etkili bir antiinflamatuardır ve eklem ağrısı için kullanılan en eski NSAID'lerden biridir (146). NSAID'ler, prostaglandinlerin, prostasiklinlerin ve tromboksanların sentezini önlemek için siklooksijenazı (COX) inhibe ederek çalışır. Yaygın yan etkiler mide bulantısı, karın ağrısı, ülserler ve gastrointestinal (GI) kanamadır. Bu semptomlar gıda, antasitler, proton pompası inhibitörleri veya misoprostol (Cytotec) ile alındığında azaltılabilir (147). Celecoxib (Celebrex) adı verilen daha yeni bir NSAID, daha az GI yan etkisi riski olan seçici bir COX-2 inhibitörüdür.

Kortikosteroidler, NSAID'lerden daha güçlü bir antiinflamatuar ilaçtır, ancak daha büyük yan etkileri vardır. Bu nedenle, düşük dozlarda, RA'nın alevlenmeleri sırasında yalnızca kısa bir süre için endikedirler. Kortikosteroidlerin eklem içi enjeksiyonları, inflamasyonun lokal semptomları için kullanılabilir (5). Kortikosteroidler fosfolipidlerin salınımını önleyerek ve eozinofillerin etkilerini azaltarak çalışırlar, böylece infamasyonu azaltırlar. Yan etkileri arasında kemik incelmesi, kilo alımı, diyabet ve bağışıklık sistemi baskılanması bulunur. Hastaya kalsiyum ve D vitamini takviyesi almasını tavsiye etmek kemiğin incelmesini

önleyebilir. Hastanın durumu iyileştikçe, dozların kademeli olarak azaltılmasıyla yan etkiler azaltılabilir (148).

İkinci basamak yönetimi: hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD):

İkinci basamak tedavinin genel amacı eklem yıkımı ve deformitesinin ilerlemesini yavaşlatarak veya durdurarak remisyonu arttırmaktır. Etkili olmaları haftalar ila aylar sürdüğü için ilaçların yavaş etki ettiği düşünülmektedir (149).

Metotreksat (MTX), ikinci basamakta en çok kullanılan ilaçtır. MTX, karaciğer problemleri, siroz ve kemik iliğinin bozulması gibi yan etkileri nedeniyle düzenli kan testleri gerektiren ve bağışıklık sistemini baskılayan bir ilaçtır. Folik asit takviyesi, yan etki riskini azaltabilir. Etkili bir DMARD olan MTX diğer DMARD'lara göre daha düşük yan etki insidansına ve dozaj esnekliğine sahiptir, bu da dozların gerektiği gibi ayarlanabileceği anlamına gelir (150). Sıklıkla kullanılan sentetik DMARD kombinasyonlarının MTX monoterapisine göre faydalarını gösteren çalımalar olsada biyolojik ve sentetik DMARD'ların kombinasyon halinde MTX'ten daha iyi olduğu, ancak daha fazla yan etkiye ve daha yüksek maliyete sahip olduğu bildirilmektedir (148, 151).

Hydroxychloroqyine (Plaquenil) antimalaryal bir ilaçtır ve RA'nın uzun süreli tedavisi için kullanılabilir. Bu ilaç, monosit kaynaklı proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasını azaltır. Yaygın yan etkiler arasında gastrointestinal sistem, deri ve merkezi sinir sistemindeki sorunlar yer alır. Bu ilaç yüksek dozlarda alındığında özellikle gözler etkilenebilir. Bu ilacı kullanan hastalar, bir göz doktoruna rutin konsültasyon gerektirir (152).

Sulfasalazine (Azulfidine), genel olarak irritabl bağırsak hastalığının tedavisinde kullanılan bir DMARD'dır. Antiinflamatuar ilaçlarla birlikte bu DMARD, RA'yı tedavi etmek için kullanılabilir. Bu ilacın RA tedavisinde etki mekanizması belirlenmemiştir. Tedaviden sonra azaltılmış bir ilaç formu olan sülfapiridinin, interlökin (IL) -8 ve monosit kemoatraktan protein (MCP) sekresyonlarını azaltabileceği düşünülmektedir. Bu ilacın GI ve merkezi sinir sistemi semptomlarının yanı sıra döküntü gibi yan etkileri

vardır. Genellikle hastalar arasında iyi tolere edilir, ancak sülfa ve salisilat bileşikleri içerdiğinden sülfa alerjisi olan hastalarda kaçınılmalıdır (146).

Aurotioglukoz (Solganal), auranofin (Ridaura), altın sodyum tiyomalat (Myochrysine) ve D-penisilamin (Depen ve Cuprimine) gibi altın tuzları RA tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu DMARD'lar, kemik iliği ve böbreklerde yaptığı hasar nedeniyle sık kan ve idrar testleri gerektirir. Daha etkili tedaviler ve özellikle MTX nedeniyle son zamanlarda kullanımları azaldı (153).

Azathioprin (Imuran), cyclophsphamide (Cytoxan), chlorambucil (Leukeran) ve cyclosporine (Sandimmune) gibi diğer immünosüpresif ilaçlar kullanılabilir, ancak tipik olarak agresif RA veya komplikasyonları olan hastalarda kulanılır (4).

2.6. HALK ARASINDA ROMATİZMAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE SIKLIKLA KULLANILAN BİTKİLER

2.6.1. Mürver (*Sambucus nigra*)

Sambucus nigra L., Adoxaceae familyasına ait kuzey yarımküreye özgü ve bol miktarda bulunan bir bitkidir (154). Bu bitkinin tüm kısımları, özellikle meyve ve çiçekleri, karbonhidrat, lipid, flavonoid, fenolik asit, terpenoid ve alkaloid gibi diyet fitokimyasallarının kaynağıdır ve gıda endüstrisinde, turta, jöle, reçel, dondurma, yoğurt ve farklı alkollü içeceklerin üretiminde yüzyıllardır yoğun bir şekilde kullanılmakta bu yüzden yüksek bir ticari değere sahiptir (155). Halk tıbbında antioksidan, anti-kanserojen, bağışıklık sistemini güçlendirici, anti-alerjik, anti-viral ve anti-bakteriyel özellikleri sayesinde birçok hastalık ve rahatsızlığın tedavisinde kullanılmaktadır (156). Bu hastalıkların başında özellikle soğuk algınlığı ve grip gibi solunum yolu hastalıkları, yanıklar, şişlikler, kesik, burkulma, çıkık, deri döküntüsü, hemoroid, böcek ısırıkları ve sokmaları, romatizmal semptomlar, diş ağrısı, hepatit, dispepsi, böbrek ve göz problemleri gelir (157). Mürver birçok ülkede halk arasında romatizma ağrı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılır (158–160).

Mürver iyi bir protein kaynağıdır, meyvelerde% 2.7-2.9, çiçeklerde% 2.4 ve yapraklarda% 3.3 oranında bulunur. Meyvelerde, yapraklarda ve çiçeklerde amino asitler serbest veya konjuge formda bulunur (161). Mürver meyvelerindeki lipidlerdaha çok tohumlarda bulunur. Tohumlarda yağ içeriği% 22,4 ve tohumlardan üretilen küspe% 15,9 olarak tahmin edilmiştir (162, 163).Toplamda lipidlerin yağ asidi profiline

doymamış yağ asitleri hakimdir, yani linolenik (40.7 g / 100 g yağ), linoleik (34.3 g / 100 g yağ) ve oleik asit (13.8 g / 100 g yağ). Mürver meyvelerin karbonhidrat içeriği% 18,4'dür ve bunun% 7,4'ü diyet lifidir(164). Meyvede şekerler% 6,8-11,5 olup, bunların% 95'inden fazlası glikoz ve fruktoz şeklinde indirgen şekerdir. Glikoz ve fruktoz benzer miktarlarda bulunur. Sakkaroz, meyvelerin %0.33'ünden daha azını oluşturur (165). Mürverde bulunan vitaminler B grubu vitaminler, A grubu vitaminler, tokoferoller ve C vitaminidir. Taze mürver meyvelerindeki C vitamini içeriği 6-35 mg / 100 g'dır (161). Mürver tohumu yağındaki tokoferoller arasında, α-tokoferol ve γ-tokoferol, 0.49 ve 2.63 μg / g yağda tespit edilmiştir (166). Mürver meyvesindeki kül ise meyvenin %0.99'unu oluşturur ve mineraller: K, Ca, Fe, Mg, P, Na, Zn, Cu, Mn, Se, Cr, Ni, Cd'dir (167).

Mürver, meyveye karakteristik siyah-mor rengini veren flavonoller, fenolik asitler, proantosiyanidinler ve antosiyaninler gibi yüksek biyolojik aktiviteye sahip bileşenlere sahiptir (168). Mürver meyvelerinde antosiyaninlerin varlığı değişkendir. S. nigra'nın baskın antosiyanini, çeşide ve meyveye bağlı olarak siyanidin- 3 glukozit, ikinci antosiyanin, siyanidin 3-sambubiosittir (169).

Mürver iyi bir flavonol ve fenolik asit kaynağıdır. Baskın flavonoller quercetin, kaempferol ve isorhamnetin, rutin ve glukoz glikozitleri ve ayrıca asillenmiş quercetinleri de içerir (170). Mürver meyvelerindeki fenolik asitler, çiçeklerde bulunanlardan daha az çeşitlidir. Meyveler klorojenik, kripto-klorojenik ve neoklorojenik asitler içerirken, ek olarak küçük miktarlarda elajik asit de belirlenmiştir (163, 169).

Mürver meyvelerinin, çiçeklerinin ve yapraklarının antioksidan aktivitesi, in vitro antiradikal aktivite deneylerinde etkili bulunmuştur (171). Ayrıca yapulan bir çalışmada *S. nigra* ekstraktı, nitrik oksit radikalini (NO) etkili bir şekilde süpürmüş ve α-linolenik asidin peroksidasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir (172). 2016'da yapıla başka bir çalışmada ise, in vitro kültürlenmiş insan kolon mukoza hücrelerinde 1 mg/ml konsantrasyonundaki bir mürver ekstraktı, kolonik hücrelerde aşırı hücre içi reaktif oksijen türlerinin üretimini %22 ve oksidatif DNA hasarını %46 oranında azaltmıştır ve ek olarak, Salmonella typhimurium suşunda oksidan kaynaklı mutajenitenin %26 oranında inhibisyonu gözlenmiştir. Bu sonuçlar mürver meyvesinin kolon hücrelerini oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı koruyabildiğini göstermektedir (173). Duymuş

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *S. nigra*'nın etanol ve aseton ekstraktlarının (her ikisi de %70) serbest radikal aktivite ve β-karoten oksidasyonu deneylerinde su ve methanol ekstrelerine göre daha etkili bulunmuş ve su özütü, askorbik asit ile karşılaştırıldığında iyi ABTS radikal süpürme aktivitesi göstermiştir (174).

Mürver ekstraktının proinflamatuar sitokinler IL-1β, IL-6, IL-8 ve TNF-α (tümör nekroz faktörü) üretimini ve ayrıca antiinflamatuar sitokin IL-10 üretimini uyardığı bilinmektedir (157). Yapılan deneylerde kronik hastalıklarda uzun süreli inflamasyondan sorumlu olan ve iç organ hasarına yol açan IL-1β düzeyi, mürverden elde edilen polifenollerin etkisiyle %50'den fazla azalttığı gözlemlenmiştir (175). 2015 yılında yapılan bir çalışmada *Sambucus nigra* meyve ekstraktının terapötik özelliklerini değerlendirmek için lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan RAW264.7 makrofajlarında antiinflamatuar etkileri araştırmıştır, bağırsak epiteli boyunca taşınmış ve sindirilmiş ekstrakt, IL-1β, IL-6, TNF-a ve COX-2 gibi inflamatuar yolun ana genlerin ekspresyonunu azaltmış ve prostaglandin E2 salgılanmasını azaltmıştır (176).

2.6.2. Atkuyruğu (*Equisetum arvense* L.)

Halk arasında Atkuyruğu olarak bilinen *Equisetum arvense L.*, kuzey yarımküreye özgü gür, çok yıllık bir bitkidir (177). *E. arvense*, halk arasında romatizmal hastalık, deri ve saç dökülmesi, uzun süren adet kanamaları, kemik kırıklıkları, böbrek taşı, ülser ve yara iyileşmesinde tedavi edici olarak kullanılır (178–180). Atkuyruğunun bu farmakolojik aktiviteslerinin, fenolikler (flavonoidler, stirilpironlar ve fenolik asitler), alkaloidler (equisetin, nikotin, palustrin ve palustrinin), fitosteroller (kampesterol), mineraller (silika, kalsiyum, magnezyum, selenyum, demir, potasyum, çinko vb.), vitaminler (C, E, K, B1, B2, B6) den kaynaklandığı belirtilmiştir (181).

Steril sapların toplam flavonoidlerin %0.3-0.9'unu içerdiği bildirilmektedir. Mevcut olan çeşitli flavonoidler, kaempferol 3-Osophoroside 7-O-glukozit, kaempferol 3-O-(6"-O malonilglucoside)-7-O glukozit, kaempferol 3-O-sophoroside, quercetin3-O-glucoside, apigenin, apigenin 5-O-glucoside, luteolin, luteolin 5-O-glucoside, genkwanin 5-O-glucoside ve isoquercitrindir (182). Steril gövdeler izobauerenol, tarakserol, germanikol, ursolik asit, oleanolik asit ve betulinik asit gibi triterpenoidler içerir (183). Steril gövdeler ayrıca kolesterol, epikolestanol, 24-metilenekolesterol, izofucosterol (% 5,9), kampesterol (% 32,9) ve β-Sitosterol (% 60) gibi fitosteroller açısından zengindir (177).

*E. arvense'*nin antiinflamatuar etkisinin araştırıldığı bir çalışmada karagenan kaynaklı pençe ödeminde, 50 mg/kg'daki ekstrakt, karagenan uygulamasından 2 saat sonra (%25) ve 4 saat sonra (%30) pençe ödemini azaltmıştır (184). 2013 yılında yapılan bir çalışmada ise *E. arvense* ekstratının E. arvense özütünün , TNF-α 'nın neden olduğu NF-κB aktivasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (185). Gründemann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise *E. arvense* ekstratının T hücresi proliferasyonu, apoptoz veya nekroz indüksiyonu olmaksızın doza bağlı olarak inhibe ettiği ve bu etkinin, özellikle CD69 ve IL-2 yüzey reseptörü ekspresyonunu ve hücre içi IL-2 üretimini azaltarak, lenfosit aktivasyonunu inhibe ettiği kaydedilmiştir (186). Bunlara ek olarak yapılan deneylerde quercetin ve kaempferolun antiinflamatuar mekanizmayı aktive ederek osteoklast farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe ettiği görülmüştür (187). Ayrıca Quercetin'in, osteoklast oluşumunu inhibe ettiği bir mekanizma olan nükleer faktör kappa B ve aktivatör protein-1'in RANKL ile indüklenen aktivasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (188).

E. arvense fenolik içeriğinden dolayı antioksidan özellik gösterir, atkuyruğunun etanol ve su ekstresinin antioksidan özelliğinin araştırıldığı bir çalışmada *E. arvense* 'nin su ekstraktı yüksek süperoksit anyon radikal süpürme aktivitesi gösterirken, etanol ekstraktı ise hidroksil radikallerini etkili bir şekilde temizlemiştir (181). Farklı çözücüler kullanılarak hazırlanan E. arvense ekstraktlarının antioksidan aktivitesi, 1, 1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikali, elektron spin rezonansı (ESR) ve nitrik oksit radikal inhibisyon testi gibi çeşitli yöntemler kullanılarak değerlendirilen başka çalışmalarda ise en yüksek serbest radikal temizleme kapasitesini gösteren metanol ekstraktı ile birlikte, diğer ekstraktların da önemli antioksidan aktiviteye sahip olduğun rapır edilmiştir (180, 189–192).

2.6.3. Çınar Yaprağı (*Platanus orientalis*)

Platanus orientalis (Platanaceae), güneybatı Asya'ya özgü, yaprak döken, odunsu ve çok yıllık bir ağaçtır. Platanus cinsi, ikisi Asya ve Avrupa'da bulunan dokuz türden oluşur. kalan türler Kuzey Amerika'dan güney Meksika'ya kadar bulunur. *P. orientalis* ve *P. occidentalis* türleri Türkiye'de yayılış göstermektedir (193). *P. orientalis*'in çeşitli tıbbi özellikleri arasında en önemlileri antioksidan, antimikrobiyal, antiseptik, analjezik, antinosiseptif, antihepatotoksik, antiinflamatuar ve antikanser aktiviteleridir. Yaygın olarak dizanteri, diz ağrısı, diş ağrısı, oftalmi, blefarit,

konjunktivit, kanama, dermatolojik ve gastrointestinal hastalıklar, böbrek taşları, kaşıntı, romatizmal ve iltihaplı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (194–198).

İbn Sina ve Hekim Momen gibi bazı İranlı bilim adamları ve hekimler kitaplarında diş ağrı kesici ve diz ağrısı ve iltihaplanma için ağrı kesici ve iltihap önleyici etkileri gibi tıbbi kullanımlarından bahsetmiştir (194). *P. orientalis*'in fitokimyasal bileşenlerini, kaempferol 3-O-α-l- rhamnopyranoside, kaempferol 3-O-β-d-glucopyranoside, kafeik asit, platanosid, tiliroside, flavonol glikozitler, proantosiyanidin glikozitler, yağ asitleri, fitol türevleri gibi birçok metabolit oluşturur (195, 199–202).

P. orientalis'in antioksidan etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 1 mg/ml konsantrasyonda DPPH radikalini %80.5 inhibe ettiği rapor edilmiştir (203). 2014 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, alloxan ile indüklenen diyabetik sıçanlarda *P. orientalis*'in tüm ekstraktları güçlü antioksidan aktivite göstermiştir (204). *P. orientalis*' ten izole edilen Tiliroside ve Platanoside fenolik bileşiklerinin antioksidan ve yaşlanmayı geciktirici etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir (205).

Eklem içi mono-iyodoasetat (MIA) enjeksiyonu yoluyla osteoartiritin uyarıldığı bir deneyde *Platanus orientalis* ekstraktının, iltihaplı pençenin hacmini önemli ölçüde ($P<0.05$) azalttığı görülmüş ve antiinflamatuar etkisi rapor edilmiştir (206). 2012 yılında *Platanus orientalis*'in antiinflamatuar etkisinin araştırıldığı bir çalışmda karagenan kaynaklı arka pençe ödeminde 3 saat sonra standart ilaç Ibuprofen (%66.66) ile karşılaştırıldığında, *Platanus orientalis* kloroform fraksiyonu 200 mg/kg dozajda daha iyi inhibisyon (%68.33) sergilediği görülmüştür (197).

2.6.4. Defne (*Laurus nobilis* L.)

Laurus nobilis L., yaklaşık 2500 tür içeren Lauraceae familyasına ait bir bitkidir. Laurus cinsi Avrupa'da bulunur ve *Laurus azorica* ve *Laurus nobilis* adlı iki türden oluşur. *Laurus nobilis* ağacı 3-10 m boyları arasında büyür ve çiçekleri sarıdır. Kışın dökülmeyen yaprakları 5-10 cm uzunluğunda, 2-5 cm genişliğinde ve yeşil renklidir, meyveleri küçük ve zeytine benzer (207). Şifalı bir bitki olarak defne yaprağı ve meyveleri romatizma, deri döküntüleri, kulak ağrısı mide rahatsızlıkları, damar büzücü, gaz giderici, terletici, kusturucu, ve böcek kovucu olarak kullanılmıştır. Ek olarak uçucu yağ kozmetik endüstrisi tarafından krem, parfüm ve sabunlarda kullanılır (208).Türk halk tıbbında ise yapraklarından yapılan infüzyon midevi rahatsızlıklarda, terletici ve

antiseptik olarak kullanıllır, meyvelerinden elde edilen sabit yağ ise romtizmal ağrılarda kullanılır (209).

L. nobilis'in fenolik içeriği oldukça zengindir, yapısında 10-epigazaniolide, gazaniolide, spirafolide, costunolide, reynosin ve santamarine gibi çeşitli seskiterpen laktonları, yapraklarında ve tohumlarında α, β, γ, σ tokoferolleri, alkolloidler, epikateşin, epigallaktokateşin, kateşin, apigenin, kamferol, quercetin gibi flavonoidleri ve bunların glikozitlerini, fenolik asitleri ve antosiyaninleri bulundurur (210, 211). *L. nobilis* yaprak, meyve ve çekirdeğinde uçucu yağ bulunur, uçucu yağınana bileşenleri en yüksek oranda 1,8- cineole olmak üzere, tricyclene, limonene, γ-Terpinene, Sabinene, α- Pinene, eugenol, linalool, p-Cymene, α-Phellandrene, camphene, β-Pinene, camphor, terpinene- 4-ol, α-Terpineol, α-Thujene, myrcene, α-terpinene, terpineolene, sabinol, borneol, γ-Cadinene, β-Elemene, germacrane A, germacrane D-4-ol, α-Humulene bulunur (212). Defne sabit yağı Lauric ve Palmitic doymuş yağ asitleri ve Palmitoleic, Linoleic, Linolenic ve Oleic doymamış yağ asitlerini içerir (213). Defne sabit yağının yağ asidi komposizyonu yetiştiği yere ve bitkinin farklı kısımlarından (meyve ve çekirdek) elde ediliş faktörlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (214–216). 2013 yılında defne yaprağından elde edilen uçucu yağın antioksidan etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada DPPH, hidroksil ve süperoksit radikalinin yanı sıra hidrojen peroksit temizleme aktivitelerinin pozitif kontrollerden daha etkili olduğu gözlemlenmiştir (207). *L. nobilis* yapraklarının su, methanol, etanol ekstresi ve infüzyon formunun antioksidan etkinliği de yapılan birçok çalışmada anlamlı sonuçlar göstermiştir (217–220). 2019 yılında *L. nobilis*'den izole edilen seskiterpen laktonlarının, RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde lipopolisakarit (LPS) tarafından indüklenen NF-κB transkripsiyonel aktivite üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada, L. nobilis kaynaklı seskiterpen NF-κB transkripsiyonel aktivitesini inhibe ederek antiinflamatuar etki gösterdiği rapor edilmiştir (221). Küpeli ve arkadaşları tarafından farelerde karagenan kaynaklı arka pençe ödem modeli oluşrurularak yapılan çalışmada ise *L. nobilis*'in yaprak ve tohumlarından elde edilen etanol ve su ekstresinin anti-inflamatuar aktivitesi olduğu gözlemlenmiş ve özellikle tohumlarından elde edilen etanol özütü, belirgin anti-inflamatuar aktivite göstermiştir (222). Bunlara ek olarak *L. nobilis*'in uçucu yağı da yapılan birçok çalışmada antioksidan özellik göstermiştir (207, 216).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. BİTKİ MATERYALİ

Çınar yaprağı (*Platanus orientalis*) ve atkuyruğu (*Equisetum arvense*) bitki materyalleri yerel market, eczane veya aktarlarda standardize edilmiş (üreten firma etiketi bulunan ve türü belli olan) ürünler temin edildi. Defne bitkisi (*Laurus nobilis* L.) Ekim 2019 tarihinde İzmir ilinden temin edilmiştir. Mürver (*Sambucus nigra* L.) bitkisi Tokat ilinden 2020 Ağustos ayında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Resul Gerçekçioğlu tarafından sağlanmıştır.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Etanol ve hekzan (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), DPPH• (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), Trolox (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), Bakır (II) klorür çözeltisi (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), Neokuproin (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin) (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), HCl (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), 2,4,6-Tripyridyl-S-triazine (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), FeSO4 (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), FeCl3 (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), ABTS• (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), COX Colorimetric Inhibitor Screening Assay Kit testinin (Cayman Chemical, ABD).

3.3. KULLANILAN CİHAZLAR

Orbital çalkalayıcı (Onilab, ABD), sonikatör (Isolab, İstanbul, Türkiye), liyofilzatör (HyperCOOL), SK- O3300-Pro model çalkalayıcı (Onilab, ABD), UV-1900i spektrofotometre (Shimadzu, Kyoto, Japonya).

3.4. EKSTRAKSİYON

Bitkiler laboratuvar ölçekli bir öğütücü kullanılarak öğütüldü. Toz haline getirilen bitkilerin etanol, hekzan, ve su ekstreleri hazırlandı. Su ekstreleri, halk arasında kullanım şekli olan infüzyon ve dekoksiyon yöntemleri ile yapıldı. Bitkilerin ekstrelerini hazırlamak için öğütülmüş numuneden 5'er gram alınarak 100 mL çözücü

ile ekstraksiyon işlemleri yapıldı. Ekstraksiyon işlemleri 2 saat üre ile orbital çalkalayıcı kaıştırıldı. Polar çözücü ile yapılan ekstraksiyon işlemlerinde çalkalama sonrası 30 dakika sonikatörde bekletildi. Etanol ve hekzan ekstraksiyonlarından sonra çözücüler rotary evaporatörde düşük basınç altında uzaklaştırılırken su ekstrelerinin çözücüleri liyofilzatör ile su uzaklaştırıldı. Ekstre verimleri hesaplandıktan sonra aktivite analizleri için buzdolabında bekletildi.

3.5. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ANALİZLERİ

3.5.1. 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH•) Radikal Giderme Aktivitesi

Bu deneyde oluşturulan prosedür 1,1-diphenyl-2 picrylhydrazil (DPPH) radikal giderme aktivitesi ilk olarak 1995 yılında Brand-Williams ve arkadaşları tarafından oluşturulan metod baz alınarak modifiye edildi. (223). DPPH (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya) çözeltisi etil alkolde 0.1mM olacak şekilde hazırlandı ve bu çözeltiden 3 mL'lik bir miktar 1 mL ekstrelerin farklı konsantrasyonlarına ilave edildi. Karışım çalkalandıktan sonra 30 dakika boyunca oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edildi. UV-1900i spektrofotometresi (Shimadzu, Kyoto, Japonya) kullanarak bu karışımların ve pozitif kontrolün (DPPH) negatif kontrole (etanol) karşı absorbansları 517 nm'de ölçüldü (224). Karşılaştırma adına Trolox standardı 6 farklı konsantrasyonda ölçüldü Örneklerin ve standardın DPPH radikalleri giderici kapasiteleri aşağıdaki denklem ile hesaplandı.

$$DPPH\bullet \text{ radikal giderme aktivitesi: } \left(\frac{A0 - A1}{A0}\right) \times 100$$

A0: Kontrol ($DPPH^{\bullet}$) absorbansı; A1: Numune (ekstreler) ve standardın (Trolox) absorbansı. Grafik eğrisi denkleminden %50 radikal gidermeyi (inhibisyon) sağlayan konsantrasyon belirlenerek IC_{50} değerleri hesaplandı.

3.5.2. 2,2′-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS•+) Katyon Radikali Giderme Aktivitesi

2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) radikali giderme aktivitesi, ABTS bileşiğinin potasyum persulfate ile ortalama 12 saat inkübe edildikten sonra ortaya çıkan $ABTS^{\bullet+}$ radikalinin giderilmesi timeline dayanmaktadır. Bu radikal oldukça karalıdır ve koyu bir renk verir. Bu çözelti su ile seyreltilerek 734

nm'de absorbansı 0.7±0.05'i geçmeyecek şekilde ayarlandı. Örnekler bu çözelti ile karıştırıldığında oluşan renk açılması $ABTS^{\bullet+}$ radikali gidermesinin göstergesidir (225). Troloks standardı ve ekstrelerin farklı konsantrasyonları $ABTS^{\bullet+}$ çözeltisine iilave edildikten sonra 30 dakika inkübe edildi ve absorbansları 734 nm'de ölçüldü. Sonuçlar $ABTS^{\bullet+}$ radikalinin %50'sini gideren konsantrasyonu (IC_{50} değeri) olarak verilmiştir.

$$\text{ABTS radikal giderme aktivitesi}: \left(\frac{A0 - A1}{A0}\right) \times 100$$

A0: Kontrol ($ABTS^{\bullet+}$) absorbansı; A1: Numune (ekstreler) ve standardın (Trolox) absorbansı.

3.5.3. Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite (CUPRAC)

Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Apak ve arkadaşları tarafından geliştirilen kromojenik bir yükseltgen olan bakır (II)'nin neokuproin reaktifi kullanılarak antioksidan kapasite analizi yapılmıştır (226). 10 mM'lık Bakır (II) klorür çözeltisi ve pH'sı 7.0 olan 1 M amonyum asetat tamponu suda hazırlanır. 7,5 mM'lık Neokuproin (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin) çözeltisi etanol içinde hazırlandı. Bir cam tüp içerisine bakır (II) çözeltisi, neokuproin çözeltisi ve amonyum asetat tamponundan sırasıyla 1'er mL eklendi. Üzerine farklı konsantrasyonlarda ekstre çözeltileri ilave edilerek toplam hacim 4,1 mL olacak şekilde ayarlandı. Oda koşullarında ağzı kapalı olarak 30 dakika boyunca bekletildi. Bu süre sonunda içinde örnek bulunmayan referans çözeltiye karşı 450 nm'de absorbans değerleri ölçüldü. Pozitif kontrol için Trolox kullanıldı. Sonuçlar gram kuru madde başına mmol troloks eşdeğeri (mmol TEAC/g kuru doku) olarak hesaplanmıştır.

3.5.4. Demir (III) İyonu İndirgeyici Gücü Antioksidan Aktivitesi (FRAP)

Benzei ve Strain tarafından geliştirilen bu yöntem ile demir (III)'ün indirgenme kapasitesi tayini yapılmıştır (227). Düşük miktarlarda oluşan Fe (III)'ün, 2,4,6-Tripyridyl-Striazine (TPTZ) ile reaksiyonu sonucu oluşan [Fe (III)-TPTZ] kompleksi antioksidanların etkisiyle Fe(II)-tripiridiltriazin [Fe(II)-TPTZ] kompleksine indirgenmektedir. Meydana gelen Fe (II)-TPTZ kompleksinin rengi koyu mavi olup 593 nm'de maksimum absorbans verir. FRAP reaktifi; 40 mM HCl içinde hazırlanmış 10 mM 2,4,6-Tripyridyl-S-triazine çözeltisi ile suda hazırlanmış 20 mM'lık $FeCl_3$ çözeltisinden 1'er mL ve 300 mM'lık asetat tamponundan (pH 3.6) 10 mL karıştırılarak

hazırlanır. Her bir ekstrenin farklı konsantrasyonları 3 mL taze hazırlanmış FRAP reaktifi ile karıştırılır ve reaksiyon karışımları 37 °C'de 4 dakika süreyle inkübe edilir. UV spektofotometrede 593 nm'de absorbans okunur. Pozitif kontrol demir sülfat ($FeSO_4$) kullanılmıştır. Sonuçlar gram kuru madde başına mmol $FeSO_4$ eşdeğeri (mmol $FeSO_4$/g KB) olarak hesaplanmıştır.

3.6. ANTİENFLAMATUAR AKTİVİTE ANALİZLERİ

3.6.1. Siklooksigenaz (COX) Enzim İnhibisyonu

COX'un peroksidaz aktivitesini ölçüm metoduna dayanmaktadır. Peroksidaz aktivitesi, 590 nm'de yükseltgenmiş N,N,N',N'-tetrametil-p-fenilendiamin (TMPD)'nin kolorimetrik olarak ölçümü ile yapıldı (228). Ticari olarak alınacak test kiti kullanıldı. COX-2 avtivitesini COX-1 aktivitesinden ayırt etmek için izoenzimlere özgü inhibitörler kullanılır. Analiz, COX Colorimetric Inhibitor Screening Assay Kit testinin (Cayman Chemical, ABD) belirtilmiş prosedürüne göre yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. EKSTRAKSİYON VERİMLERİ

Çalışmamızda analiz edilen bitkilerin önce farklı polaritedeki çözücüler ile ekstreler elde edildi. Bu ekstrelerin hazırlanmasında halk arasında kullanılan şekli ile veya ona en uygun şekli olan ekstraksiyon sistemleri tercih edilmiştir. Elde edilen ham ekstrelerin ekstraksiyon verimleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Ham ekstrelerin ekstraksiyon verimleri (%)

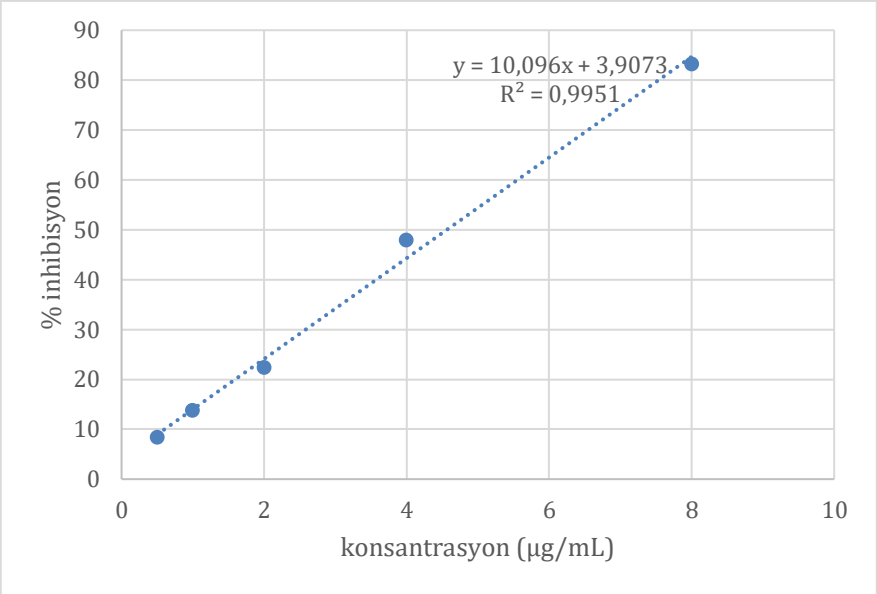
Bitkiler	Ekstraksiyon Çözücüsü	% Verim
Defne yaprak	Etanol	21
	Hekzan	4,9
	İnfüzyon	9,6
Mürver	Etanol	29
	Hekzan	26
	İnfüzyon	30
Çınar yaprağı	Etanol	7,8
	Hekzan	0,8
	Dekoksiyon	6,8
Atkuyruğu	Etanol	8,4
	Hekzan	1,2
	İnfüzyon	5,6
Defne meyve	Etanol	27,8
	Hekzan	23,8
	Dekoksiyon	11
Defne çekirdek	Etanol	22,7
	Hekzan	12,3
	Dekoksiyon	9

4.2. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE BULGULARI

4.2.1. 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH•) Radikal Giderme Aktivitesi Bulguları

Her bir ekstrenin farklı konsantrasyonlarda DPPH• radikali giderme aktiviteleri anliz edilerek aynı konsantrasyondaki Troloks aktivitesi ile karşılaştırılmıştır. Troloks bileşiğinin 0,5-8 µg/mL konsantrasyonlarında ölçülen DPPH• radikal giderme aktivitesinin yüzde inhibisyon grafiği kullanılarak IC_{50} değeri hesaplanmiştir (Şekil 4.1). Aynı hesaplanma her bir ekstre için yapıları sonuçlar Tablo 4.2'de verilmiştir. Bitki ekstrelerinin DPPH• radikali giderme aktiviteleri Troloks ile kıyaslandığında tüm esktrelerin aktivitesi Trolokstan daha düşük bulunmuştur. Ancak bitki ekstreleri birbirleri ile kıyaslandığında en yüksek aktiviteye sahip olan defne yaprak infüzyon ekstresi (IC_{50} 15,9 µg/mL) ile defne yaprak etanol estresi IC_{50} 31,6 µg/mL olduğu görülmüştür (Tablo 4.2). Defne yaprak hekzan ekstresinin IC_{50} ise 733 µg/mL olarak bulunmuştur. Defne bitkisinin hem çekirdek hem de meyve ekstrelerinin DPPH• radikal giderme aktiviteleri Troloks ile kıyaslandığında çok düşük olarak bulunmuştır (Tablo 4.2). Defne çekirdek ekstrelerinde IC_{50} değerleri, etanol ekstresinde, 20075 µg/mL, dekoksiyon ile hazırlanmış su ekstresinde 931 µg/mL ve hekzan ekstresinde ise 4654 µg/mL olarak bulunmuştur. Defne meyve ekstrelerinde IC_{50} değerleri, etanol ekstresinde 1075 µg/mL, dekoksiyon ile hazırlanmış su ekstresinde, 129 µg/mL ve hekzan ekstresinde ise 12843 µg/mL olarak bulunmuştur (Tablo 4.2).

Çınar yaprağı ekstrelerinde IC_{50} değerleri, etanol ekstresinde 58 µg/mL, dekoksiyon ile hazırlanan su ekstresinde 50,7 µg/mL ve hekzan ekstresinde ise 424 µg/mL olarak bulunmuştur. Çınar yaprağının etanol ve dekoksiyon ile elde edilen ekstrelerinin DPPH• radikal giderme aktiviteleri defne yaprağından sonra en yüksek aktivite gösteren ekstreler olduğu görülmüştür. Ancak troloks ile kıyaslandığında aktivitleri düşük olarak bulunmuştur.



Şekil 4.1: Troloks bileşiğinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)

4.2.2. 2,2′-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS•+) Katyon Radikali Giderme Aktivitesi Bulguları

Her bir bitki ekstresinin $ABTS^{\bullet+}$ katyon radikali giderme aktivite analizleri için farklı konsantrasyonlarda bitki ekstreleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada elde edilen bulguların yüzde inhibisyon aktiviteleri hesaplanarak veriler IC_{50} şeklinde verilmiştir (Tablo 4.2). Sonuçlar standard bir antioksidan madde olan BHT ile kıyaslanmıştır. Tez çalışmamızın kapsamında kullanılan tüm bitkilerin hekzan ekstrelerinin $ABTS^{\bullet+}$ katyon radikali giderme aktivitesi gözlemlenememiştir.

Defne yaprak ekstrelerinde IC_{50} değerleri, etanol ekstresinde, infüyon ile hazırlanmış su ekstresinde 0,77 µg/mL bulunmuştur. Etanol ekstresinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi BHT (IC_{50} 0,66 µg/mL) stanadardında daha yüksek bir aktivite gözlemlenmiştir. Infüzyonunun aktivitesi ise BHT'nin aktivitesinden daha düşük ancak yakın bulunmuştur (Tablo 4.2). Defne yaprak hekzan ekstresinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi gözlemlenememiştir.

Defne meyve ekstrelerinde IC_{50} değerleri, etanol ekstresinde 15,6 µg/mL, dekoksiyon ile hazırlanmış su ekstresinde 6,8 µg/mL bulunurken hekzan ekstresinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi gözlemlenememiştir. Defne meyve etanol ve

dekoksiyon ile elde edilen ekstrelerin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi BHT'nin aktivitesinden daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.2).

Defne çekirdek ekstrelerinde su ekstresinde 44,34 µg/mL bulunurken hekzan ve etanol ekstrelerinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi gözlemlenememiştir. Defne çekirdeği etanol ekstresinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi BHT'nin aktivitesinden daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.2).

Mürver meyvesinden hazırlanan ekstrelerin IC_{50} değerleri etanol ekstresinde 16,8 µg/mL, infüzyon ile hazırlanış su ektresinde 42,7 µg/mL bulunurken hekzan ekstresinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi gözlemlenememiştir. Mürver meyvesinin hem etanol ekstresinin hem de infüzyon ile elde edilen su ekstresinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi BHT'nin aktivitesinden daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.2).

Atkuyruğu ekstrelerinde IC_{50} değerleri, etanol ekstresinde 2,82 µg/mL, infüzyon ile hazırlanan su ekstresinde 11,8 µg/mL bulunurken hekzan ekstresinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi gözlemlenememiştir. Atkuyruğunun etanol esktresinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktivitesi; çınar yaprağı su ekstresi, defne yaprak su ve etanol ekstrelerinden daha düşük diğer ekstrelerden daha yüksek bulunmuştur. Atkuyruğunun etanol ve su esktresinin $ABTS^{\bullet+}$ radikal giderme aktiviteleri BHT'nin aktivitesinden daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.2).

Çınar yaprağı ekstrelerinde IC_{50} değerleri, etanol ekstresinde 1,9 µg/mL, dekoksiyon ile hazırlanan su ekstresinde 1,33 µg/mL bulunurken hekzan ekstresinde $ABTS^{\bullet+}$ katyon radikali giderme aktivitesi gösterememiştir. Çınar yaprağı hekzan ekstresinin $ABTS^{\bullet+}$ katyon radikal giderme aktivitesi gözlemlenememiştir. Çınar yaprağı etanol ve su ekstrelerinin $ABTS^{\bullet+}$ katyon radikal giderme aktivitesi BHT standardından düşük bulunmasına karşın analiz edilen bitkiler içerisinde, defne yaprak ekstresinden sonra en iyi $ABTS^{\bullet+}$ katyon radikal giderme aktivitesi gösterdiği görülmüştür (Tablo 4. 2).

Tablo 4.2: $ABTS^{\bullet+}$ ve $DPPH^{\bullet}$ Radikalleri Giderme Aktivite Bulguları (IC_{50} µg/ mL).

Bitkiler	Bitki ekstreleri	$DPPH^{\bullet}$ IC_{50}	$ABTS^{\bullet+}$ IC_{50}
Defne yaprak	Etanol	31,6	0,52
	İnfüzyonu	15,9	0,77
	Hekzan	733	Aktivite yok
Mürver meyvesi	Etanol	382	16,8
	İnfüzyon	131	42,7
	Hekzan	9555	Aktivite yok
Çınar yaprağı	Etanol	58	1,9
	Dekoksiyonu	50,7	1,33
	Hekzan	424	Aktivite yok
Atkuyruğu	Etanol	61,8	2,82
	İnfüzyonu	192,6	12,1
	Hekzan	1606	Aktivite yok
Defne meyve	Etanol	1075	15,6
	Dekoksiyon	129	6,8
	Hekzan	12843	Aktivite yok
Defne çekirdek	Etanol	20075	Aktivite yok
	Dekoksiyonu	931	44,34
	Hekzan	4654	Aktivite yok
Standartlar	Troloks	4,56	
	BHT		0,66

4.2.3. Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Deneyi Bulguları

Bakır (II) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite (CUPRAC) analizi ile kromojenik bir yükseltgen olan bakır (II)'nin neokuproin reaktifi kullanılarak, bakır

(II)'nin bakır (I) haline dönüşümü ile indirgeme gücü analizi yapılmıştır. Ekstrelerin neocuprin bakır (II) kompleksini neokuprin bakır (I) kompleksine dönüştürülmesi ile oluşan renk değişiminin 450 nm de spektorfotmetik olark ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Antioksidan kapasite ölçümleri iki temel üzerine bina edilmektedir. Bunlardan biri radikal giderme aktivitesi ($DPPH^{\bullet}$, $ABTS^{\bullet+}$, vb) diğeri ise metal iyonlarının indirgeme (FRAP, CUPRAC, vb) kapasitesidir. Bu analizde sonuçların gram kuru madde başına mmol troloks eşdeğeri (mmol TEAC/g kuru bitki) olarak verilmiştir.

CUPRAC analizinde defne yaprak etanol ekstresinde 0,827 mmol TEAC/g KB, defne yaprağının infüzyon ile hazırlanmış su ekstresinde 0,33 mmol TEAC/g KB olarak bulunurken defne yaprak hekzan ekstresinde 0,038 mmol TEAC/g KB olarak bulunmuştur. Bu çalışmada defne yaprağı için en yüksek aktivitenin gözlendiği ekstrenin etanol ekstresi olduğu görülmüştür (Tablo 4. 3.).

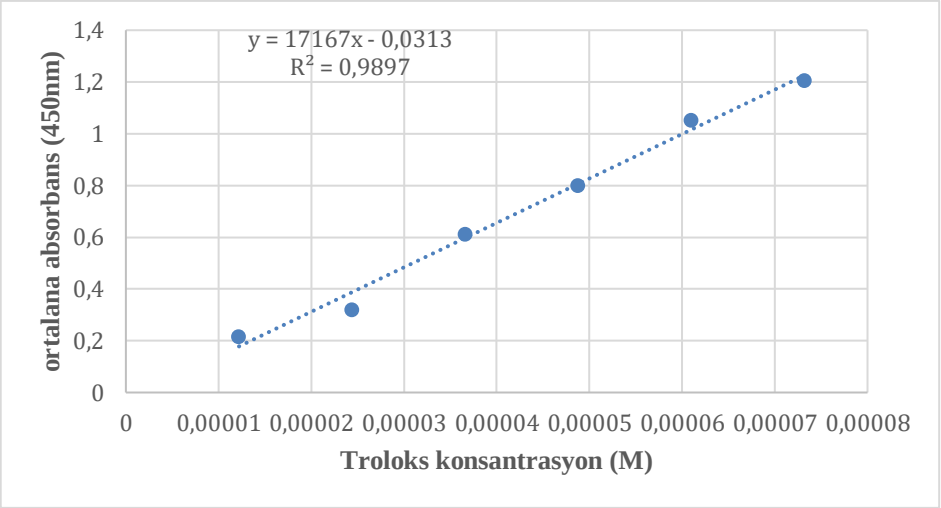
Defne meyve etanol ekstresinde 0,271 mmol TEAC/g KB, defne meyvesinin dekoksiyon metodu ile hazırlanmış su ekstresinde 0,13 mmol TEAC/g KB bulunurken hekzan ekstresinde 0,174 mmol TEAC/g KB olarak bulundu (Tablo 4. 3.).

Defne çekirdek etanol ekstresinde 0,16 mmol TEAC/g KB, defne çekirdeğinin dekoksiyonu ile hazırlanmış su ekstresinde 0,074 mmol TEAC/g KB bulunurken hekzan ekstresinde 0,087 olarak bulundu (Tablo 4. 3.).

Mürver meyvesinin etanol ekstresinde 0,285 mmol TEAC/g KB, infüzyon ile hazırlanmış su ekstresinde 0,327 mmol TEAC/g bulunurken hekzan ekstresinde 0,282 mmol TEAC/g KB olarak bulundu. Mürver meyvesinin en yüksek CUPRAC aktivitesi infüzyon ile hazırlanan su ekstresinde tespit edilmiştir (Tablo 4. 3).

Atkuyruğunun etanol ekstresinde 0,25 mmol TEAC/g KB, infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresinde 0,103 mmol TEAC/g KB bulunurken hekzan ekstresinde 0,011 mmol TEAC/g KB olarak blundu. Atkuyruğu bitkisininin en yüksek CUPRAC aktivitesi etanol ekstresinde tespit edilmiştir (Tablo 4. 3).

Çınar yaprağının etanol ekstresinde 0,23 mmol TEAC/g KB, dekoksiyon ile hazırlanmış su ekstresinde 0,1 mmol TEAC/g KB bulunurken hekzan ekstresinde 0,007 mmol TEAC/g KB olarak bulundu.



Şekil 4.2: Troloks varlığında oluşan Cu(I)-Nc kelatının görünür bölge spektrumu

CUPRAC anlizinde değerlendirmelerin yapılması için kullanılan troloks'un kalibrayon eğrisi Şekil 4.2'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3: İndirgeme Gücü Antioksidan Kapasite Verileri (CUPRAC ve FRAP)

Bitkiler	Bitki Ekstraksiyonları	CUPRAC (mmol TEAC/g KB)	FRAP (mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB)
Defne yaprak	Etanol	0,83	5152
	İnfüzyonu	0,33	11653
	Hekzan	0,04	105
Mürver meyve	Etanol	0,29	1947
	Dekoksiyon	0,33	7272
	Hekzan	0,28	868
Çınar yaprağı	Etanol	0,23	2833
	Dekoksiyon	0,10	464
	Hekzan	0,01	64
Atkuyruğu	Etanol	0,25	2666
	İnfüzyon	0,10	109
	Hekzan	0,01	92,25
Defne meyve	Etanol	0,27	511
	Dekoksiyon	0,13	2344
	Hekzan	0,17	614
Defne çekirdek	Etanol	0,16	164
	Dekoksiyon	0,07	1230
	Hekzan	0,09	572

CUPRAC antioksidan aktivite analizleri bir bütün olarak değerlendirildiğinde en yüksek CUPRAC aktivitesinin defne yaprak etanol ekstresinde gözlemlenirken en düşük CUPRAC aktivitesinin çınar yaprağı ve atkuyruğu hekzan ekstrelerinde olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.3).

4.2.4. Demir (III) İyonu İndirgeyici Gücü Antioksidan Aktivitesi (FRAP) Bulguları

Demir (III) İyonu İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite (FRAP) analizi ile demir (III)'nin demir (II)'ye indirgenme esasına dayanan indirgeme gücü analizi (FRAP) ile yapılmıştır. Bu yöntem ile demir (III)'ün indirgenme kapasitesi tayini için Fe (III)'ün, 2,4,6-Tripyridyl-Striazine (TPTZ) ile reaksiyonu sonucu oluşan [Fe (III)-TPTZ] kompleksi antioksidanların etkisiyle Fe (II)-tripiridiltriazin [Fe(II)-TPTZ] kompleksine indirgenmektedir. Meydana gelen Fe (II)-TPTZ kompleks spektrofotometre ile 593 nm'de absorbans ölçülür. Bu analizde sonuçlar kuru madde başına mmol Fe^{+2} eşdeğeri (mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB) olarak verilmiştir. Pozitif kontrol için demir sülfat ($FeSO_4$) kullanılmıştır.

FRAP anlizinde defne yaprak etanol ekstresinde 5152 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB, infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresinde 11653 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB bulunurken hekzan ekstresinde 105 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB olarak bulunmuştur. Defne yaprağının FRAP aktivitesinin en yüksek olduğu ekstrenin infüzyon ile hazırlanan su ekstresinde olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.3.).

Defne meyvesinin FRAP aktivitesi; etanol ekstresinde 511 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB, dekoksiyon yöntemiyle hazırlanan su ekstresinde 2344 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB bulunurken hekzan ekstresinde bu değer 614 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB olarak bulundu (Tablo 4.3).

Defne çekirdeğinin FRAP aktivitesi etanol ekstresinde 164 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB, dekoksiyon yöntemiyle hazırlanan su ekstresinde 1230 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB bulunurken hekzan ekstresinde 572 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

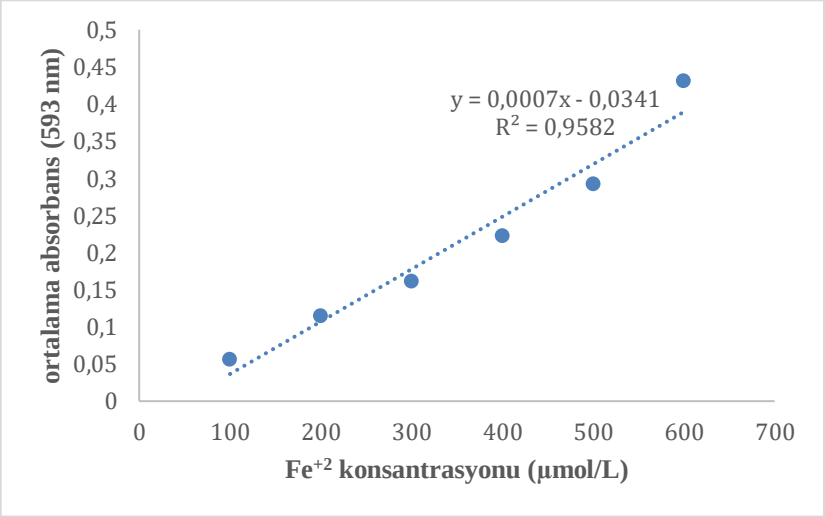
Mürver meyvesinin demir (III) indirgeme kapasitesi etanol ekstresinde 1947 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB, infüzyon ile hazırlanan su ekstresinde 7272 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB bulunurken hekzan ekstresinde 868 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB olarak

bulunmuştur. Mürver meyvesinin en yüksek FRAP aktivitesi infüzyon ile elde edilen ekstrede olduğu tepit edilmiştir (Tablo 4.3).

Çınar yaprağının FRAP aktivitesi etanol ekstresinde 2833 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB, dekoksiyon ile hazırlanan su ekstresinde 464 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB bulunurken hekzan ekstresinde 64 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB olarak bulunmuştur. Çınar yaprağının en yüksek FRAP aktivitesinin etanol ekstresinde olduğu görülmüştür (Tablo 4.3).

Atkuyruğu bitkisinin FRAP aktivitesi etanol ekstresinde 2666 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB, infüzyon ile hazırlanan su ekstresinde 109 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB bulunurken hekzan ekstresinde 92,25 mmol Fe^{+2} eşdeğer/g KB olarak bulunmuştur (Tablo 4.3).

FRAP analizlerinde pozitif kontrol kullanılan ve hesaplamalarin yapılmasında kullanılan Fe^{+2} için kalibrasyon grafiği Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Fe^{+2} kalibrasyon eğrisi

FRAP antioksidan aktivite analizleri bir bütün olarak değerlendirildiğinde en yüksek FRAP aktivitesinin defne yaprak infüzyon ekstresinin ve akabinde mürver meyvesinin dekoksiyon ekstresinin olduğu gözlemlenirken en düşük FRAP aktivitesinin çınar yaprağı ve atkuyruğu hekzan ekstrelerinde olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.3).

4.3. ANTİENFLAMATUAR AKTİVİTE BULGULARI

4.3.1. Siklooksigenaz (COX) Enzim İnhibisyonu Bulguları

Romatizmal hastalıklarırn tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden biri antienflamtuar ürünlerdir. Bu nedenle de halk arasında yaygın bir şekilde kullanılan bazı bitkilerin antioksidan kapasiteleri analizi yanında çalışmamızda bitkilerden elde edilen ekstrelerin COX enzim inhibiyonu da analiz edildi. Çalışmada hem COX-1 hem de COX-2 enzim inhibisyonları analiz edildi. Çalışmamızda her bir ekstrenin test ortamının 1 mL'sinde 10 µg ekstre (10 µg/mL) içerecek şekilde üç tekrarlı yapılarak deney yapılmıştır.

COX-1 Bulguları

Defne yaprak etanol ekstresi belirlenen konsantrasyonda %80 inhibisyon, infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi %92 inhibisyon sağlarken hekzan ekstresinin %18 inhibisyon sağladığı görülmüştür (Tablo 4.4).

Defne meyve etanol ekstresi belirlenen konsantrasyonda %70 inhibisyon, dekoksiyon metodu ile hazırlanan su ekstresi %28 inhibisyon sağlarken hekzan ekstresinin %29 inhibisyon sağladığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.4).

Defne çekirdek etanol ekstresi belirlenen konsantrasyonda %64 inhibisyon, dekoksiyon metodu ile hazırlanan su ekstresi %16 sağlarken hekzan ekstresi %65 inhibisyon sağladı (Tablo 4.4).

Çınar yaprağı etanol ekstresi belirlenen konsantrasyonda %55 inhibisyon, dekoksiyon metodu ile hazırlanan su ekstresi %98 inhibisyon sağlerken hekzan ekstresi %74 inhibisyon sağladı (Tablo 4.4).

Atkuyruğu etanol ekstresi belirlenen konsantrasyonda %40 inhibisyon, infüzyon ile hazırlanmış su ekstresinde %81 inhibisyon sağlarken hekzan ekstresinde %30 inhibisyon gerçekleştiği görüldü (Tablo 4.4).

Mürver meyvesi etanol ekstresi belirlenen konsantrasyonda %58 inhibisyon, infüzyon metodu ile hazırlanmış su ekstresi %88 inhibisyon sağlarken hekzan ekstresi %71 inhibisyon sağladı (Tablo 4.4).

COX-2 Bulguları

Defne yaprak etanol ekstresi 10 µg/mL konsantrasyonundaki COX-2 inhibisyonu %10, infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi %23 sağlarken hekzan ekstresi %56 inhibisyon sağladı (Tablo 4.4).

Defne meyvesinin dekoksiyon metodu ile hazırlanan su ekstresi %31 inhibisyon sağlarken hekzan ekstresi %20 inhibisyon sağladı (Tablo 4.4).

Çınar yaprağı etanol ekstresi belirlenen konsantrasyonda %10, dekoksiyon metodu ile hazırlanan su ekstresi %9 inhibisyon sağladı (Tablo 4.4).

Atkuyruğu etanol ekstresi belirlenen konsantrasyonda %37, infüzyon ile hazırlanmış su ekstresinde %34 inhibisyon sağladı (Tablo 4.4).

Mürver meyvesi etanol ekstresi belirlenen konsantrasyonda %15 inhibisyon, infüzyon metodu ile hazırlanmış su ekstresi %16 inhibisyon sağlarken hekzan ekstresi %15 inhibisyon sağladı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Ekstrelerin COX-1 ve COX-2 Enzimleri Üzerine İnhibisyon Etkileri (%)

Bitkiler	Bitki Ekstreleri	COX-1 inhibisyon (10 µg ekstre/mL)	COX-2 inhibisyon (10 µg ekstre/mL)
Defne yaprak	Etanol	80	10
	Hekzan	18	56
	İnfüzyon	92	23
Mürver meyve	Etanol	58	15
	İnfüzyon	88	16
	Hekzan	71	15
Çınar Yaprağı	Etanol	55	10
	Dekoksiyon	98	9
	Hekzan	74	
Atkuyruğu	Etanol	40	37
	İnfüzyon	81	34
	Hekzan	30	
Defne Meyve	Etanol	70	
	Dekoksiyon	28	31
	Hekzan	29	20
Defne Çekirdek	Etanol	64	
	Dekoksiyon	16	
	Hekzan	65	

5. TARTIŞMA

Antioksidan aktivite bulgularından $DPPH^{\bullet}$ radikalini giderme aktivitesi IC_{50} değerleri hesaplanarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda en yüksek $DPPH^{\bullet}$ radikali giderme aktivitesi gösteren ekstreler sırasıyla 15,94 µg/mL IC_{50} değeri ile defne yaprağının infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi, 31,6 µg/mL IC_{50} değeri ile defne yaprak etanol ve 50,7 µg/mL IC_{50} değeri ile çınar yaprağının dekoksiyon yöntemi ile hazırlanan su ekstresi olduğu görülmüştür (Tablo 4.2).

$ABTS^{+\bullet}$ katyonun radikali giderme aktivitesinde en yüksek aktivite gösteren ekstreler sırasıyla 0,52 µg/mL IC_{50} değeri ile defne yaprak etanol, 0,77 µg/mL IC_{50} değeri ile defne yaprağının infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi ve 1,33 µg/mL IC_{50} değeri ile çınar yaprağının dekoksiyon yöntemi ile hazırlanan su ekstresi olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4.2).

$DPPH^{\bullet}$ radikalini giderme aktivitesi ve $ABTS^{+\bullet}$ katyonun radikali giderme aktivitesi bulguları değerlendirildiğinde radikal giderme aktivitesi en yüksek olan bitkilerin defne yaprağı ve çınar ağacı yaprağı olduğu açıkça görülmüştür. Defne yaprağının her iki radikali de yüksek bir aktivite ile giderdiği ekstreler infüzyon ve etanol ekstreleri iken çınar ağacı yaprağınıda dekoksiyon ile elde edilen su ekstresi olduğu görülmüştür.

$DPPH^{\bullet}$ sonuçlarından elde edilen bulgulardan defne yaprağınının etanol ve infüzyon metodu ile elde edilen su ekstresi daha önce yapılan çalışmalarla kıyaslandığında benzer bulunmuştur (207, 218, 219, 229). Bu çalışmada defne yaprağının apolar çözücü kullanılan hekzan ekstresinde DPPH deneyinde IC_{50} değeri 733 µg/ mL bulunurken Kıvrak Ş. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada defne yaprağının hekzan ekstresinin DPPH deneyindeki IC_{50} değeri 201 µg/ mL (230), Speroni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada apolar bir çözücü olan kloroform kullanılan ekstrede IC_{50} değeri 155 µg/ mL olarak bulunmuştur, Pacifico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yine apolar bir ekstre olan kloroform ekstresinde IC_{50} değerinin 100 µg/ mL'dan daha yüksek bulunduğu ve polar ekstrelerin daha iyi inhibisyon sağladığı rapor edilmiştir (231). Bu çalışmalarda defne yaprağının apolar ekstrelerindeki $DPPH^{\bullet}$ radikal giderme aktivitesi bizim çalışmamızda elde edilen aktiviteden daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak her üç çalışmada da $DPPH^{\bullet}$ radikal giderme aktivitelerinin IC_{50}

değerleri 100-201 µg/ mL arasında değişiklik gösterdiği görülmektedir. Fakat sonuçlar standart bir antiokisdan olan Troloks'un aktivitesi ile karşılaştırıldığında bu çalışma dahil diğer çalışmaların da apolar çözücü ile elde edilen defne yaprak ekstrelerde $DPPH^{\bullet}$ radikal giderme aktivitelerinin çok düşük olduğu görülmektedir (Tablo 4.2).

Çalışmada defne meyve ve çekirdek ekstrelerinin $DPPH^{\bullet}$ radikal giderme aktivitesi daha önce yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlar ile kıyaslandığında benzer olduğu görülmüştür. (232).

Çalışmada, çınar yaprağı ekstrelerinden elde edilen $DPPH^{\bullet}$ radikali giderme aktivite sonuçları literatürdeki çalışmalar ile kıyaslandığında benzer sonuçların elde edildiği göürlmüştür (194, 203, 233). Mürver meyvesi ekstrelerinden elde edilen $DPPH^{\bullet}$ radikali giderme aktivitesi daha önce yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında uyum içerisinde olduğu görülmektedir elde edilen DPPH sonuçları diğer çalışmalarla kıyaslandığında benzer bulunmuştur (154, 163, 168, 171).

Atkuyruğu su ve etanol ekstrelerinin bu çalışmadaki $DPPH^{\bullet}$ radikali giderme aktivite daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir (191, 234–236). Ancak Atkuyruğu hekzan ekstresinde daha önce $DPPH^{\bullet}$ radikali giderme aktivite çalışmaları literatürde karşılaşılmamıştır. Bu çalışmada bu bitkiden elde edilen hekzan ekstresinin $DPPH^{\bullet}$ radikali giderme aktivite literature yeni kazandırılmıştır. Çalışmamızda atkuyruğu hekzan ekstresinin $DPPH^{\bullet}$ radikali giderme aktivitesinin IC_{50} bulunamamıştır (Tablo 4.2).

$ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivitesinin belirlenmesinde bitkilerin farklı polaritedeki ekstreleri kullanıldı. Çalışmamızda analiz edilen bitkilerin hekzan ekstrelerinin $ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivitesi göstermediği gözlemlenmiştir (Tablo 4.2). Elde edilen sonuçların IC_{50} değerleri hesaplandı ve pozitif kontrol olarak BHT kullanılmıştır.

Defne bitkisinin özellikle yaprak ekstrelerinin etanol ve infüzyon ile elde edilen su ekstresi daha önce yapılan çalışmalarla kıyaslandığında benzer bulundu (223, 237). Defne yaprağının hekzan ekstresinin $ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivite göstermemektdir. Daha önce yapılan çalışmalarda apolar çözücü kullanıllarak ekstrakte edilen defne yaprağı $ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivitesinin polar ekstrelere kıyasla çok düşük etki gösterdiği rapor edilmiştir (229, 231). Bu çalışmada defne

yaprağının etanol ve infüzyon ile elde edilen ekstrelerin BHT ile benzer aktivite gösterdiği gözlemlendi (Tablo 4.2).

Çalışmamızda mürver meyve ekstresinin $ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivitesinin literatürle kıyaslandığında benzer bulunmuştur (173, 238, 239). Ancak elde ettiğimiz sonuçlar standart antioksidan bileşik olarak kullanılan BHT ile karşılaştırıldığında düşük bir $ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivitesinin olduğu görülmüştür (Tablo4.2).

Çınar yaprağı etanol ve dekoksiyon ile elde edilen ekstrelerinin $ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivitesine sahip olduğu ancak bu aktiviteler BHT ile kıyaslandığında daha düşük bir aktivite gösterdiği görülmüştür (Tablo 4.2). Bu çalışmada çınar yaprağının polar çözücü ile elde edilen ekstrelerinde yüksek antioksidan aktivite görülmüştür, Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaklaşık 200 µg/ mL konsantrasyonda IC_{50} değeri hesaplanırken bu çalışmada çınar yaprağının etanol ekstresinde 1,9 µg/ mL, dekoksiyon ile hazırlanan su ekstresinde 1,33 µg/ mL konsantrasyonlarında IC_{50} değeri hesaplanmıştır. Bu farklılığın sebebinin ekstraksiyon yapılış şekli, deney koşulları ve bitki yetiştirme koşullarından kaynaklandığı düşünülmektedir (236, 240).

Sonuçların gram kuru bitki başına mmol troloks eşdeğeri (mmol TEAC/g KB) olarak hesaplandığı CUPRAC antioksidan aktivite analizinde en yüksek aktivite gösteren ekstreler sırasıyla 0,827 mmol TEAC/g KB ile defne yaprağı etanol ekstresi 0,33 mmol TEAC/g KB değeri ile defne yaprağının infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi ve 0,327 mmol TEAC/g KB değeri ile mürver meyvesinin infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi olduğu görülmüştür (Tablo 4.3).

CUPRAC antioksidan aktivite ile ilgili elde edilen bulgulardan defne yaprak etanol ve infüzyon ile elde edilen su ekstresi daha önce yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında uyum içinde olduğu görülmüştür (241). Mürver ekstresinin bu çalışmada ki CUPRAC sonuçları literatürle kıyaslandığında benzer bulundu (242). Benzer şekilde atkuyruğu ve çınar yaprağı ekstresi CUPRAC sonuçları da literatür verileri ile benzerlik arz etmektedir (203, 234, 243).

FRAP indirgeme gücü aktivite analizinde pozitif kontrol olarak Fe^{+2} ($FeSO_4$) kullanıldı ve sonuçlar mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB olarak hesaplandı. FRAP antioksidan aktivitesi yüksek olan ekstreler sırasıyla 11653 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB değeri ile

defne yaprağının infüzyon ile hazırlanan su ekstresi, 7272 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB değeri ile mürver meyvesinin infüzyon ile hazırlanan su ekstresi ve 5152 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB değeri ile defne yaprağının etanol ekstresi olduğu görülmüştür (Tablo 4.3).

FRAP indirgeme gücü antioksidan aktivitesinde elde edilen bulgulardan defne bitkisinin ekstreleri literetür bulguları ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur, ancak literatürlerde verilen rakamların yorumlanması ve kullanılan standartların farklı antioksidan maddeler olmasından dolayı çalışmamızda elde edilen sonuçlar ile kıyası zor olmaktadır (244, 245).

Çınar yaprağı ve atkuyruğu ekstrelerinin de çalışmamızda iyi antioksidan aktivite gösterdiği bulunmuştur (Tablo 4.3). Çalışmamızda bu bitkilerin özellikle su ve etanol esktrelerinin yüksek FRAP aktiviteye sahip olduğu görülmüş ve çalışmamızdaki sonuçlar literatürler ile uyum göstermiştir. Literatürde bu bitkilerin su, etanol ve metanol ekstrelerinin iyi antioksidan aktivite gösterdiğini rapor etmiştir Çalışmamızda FRAP antioksidan aktivite değerlendirmesinde µmol Trolox/g KB olarak hesaplandığında mürver meyvesinden elde edilen sonuçlar literatür sonuçlarına göre daha yüksek bir aktivite olduğu görülmüştür (154, 242). Bunun sebebinin FRAP analizinde optimum inkübasyon süresinin değişikenlik göstermesiden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Antienflamatuar aktivitenin saptanması için yapılan analizlerde COX-1 inhibisyonunda en yüksek etkiyi %98 inhibisyonla çınar yaprağının dekoksiyon ile hazırlanan su ekstresi gösterdi ve bizim bulgumuz literatür ile uyum göstermektedir. Yapılan bir çalışmada çınar yaprağı ekstresinin antienflamatuar etkisi kontrol olarak kullanılan ibuprofen ilacı ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur Çınar yaprağından sonra COX-1 enzimi üzerine en iyi etkiyi %92 inhibisyonla defne yaprağının infüzyon ile hazırlanan su ekstresi olmuş ve bu bulgunun Küpeli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile uyum içinde olduğu görülmüştür COX-1 enzimi üzerine yüksek inhibisyon (%88) sağlayan bir diğer ekstre mürver meyvesinin infüzyon ile hazırlanan su ekstresi oldu ve literatürle ile kıyaslandığında antienflamatuar aktivite sonuçları benzerlik göstermiştir (246, 247).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada romatizmal hastalıklarda halk arasında sıklıkla kullanılan bitkilerin antioksidan ve antienflamatuar aktiviteleri araştırıldı. Antioksidan aktivite değerlendirmeleri radikal giderme aktivite ve radikal olumuşunun engellenmesini gösteren aktivite testleri ile yapıldı. Radikal giderme aktivite testleri; $DPPH^{\bullet}$ serbest radikal giderme aktivitesi ve $ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivitesi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kullanınlan defne (yaprak, meyve ve çekirdek), mürver, çınar yaprağı ve atkuyruğu bitkileri radikal giderme aktivite sonuçları değerlendirildiğinde en yüksek $DPPH^{\bullet}$ serbest radikal giderme aktiviteleri defne yaprağının infüzyon metodu ile hazırlanmış su ekstresi (IC_{50} 15,9 µg/mL), defne yaprak etanol ekstresi (IC_{50} 31,6 µg/mL), çınar yaprağının dekoksiyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (IC_{50} 50,7 µg/mL), çınar yaprağı etanol ekstresi (IC_{50} 58 µg/mL) ve atkuyruğu etanol ekstresi (IC_{50} 61,8 µg/mL) ekstrelerinde olduğu görülmüştür. $ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivitesinde yüksek aktivite gösteren bitki ekstreleri defne yaprak etanol ekstresi (IC_{50} 0,52 µg/mL), defne yaprağının infüzyon ile hazırlanan su ekstresi (IC_{50} 0,77 µg/mL), çınar yaprağının dekoksiyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (IC_{50} 1,3 µg/mL), çınar yaprağı etanol ekstresi (IC_{50} 1,9 µg/mL) ve atkuyruğu etanol ekstresi (IC_{50} 2,82 µg/mL) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen radikal giderme aktivite sonuçları değerlendirildiğinde; gerek $DPPH^{\bullet}$ serbest radikal giderme aktivitesi ve gerek $ABTS^{+\bullet}$ katyon radikali giderme aktivitesinde yüksek etki gösteren ekstreler defne ve çınar yaprağı ekstreleri olduğu açıkça görülmüştür. Bu iki bitkinin halk arasında kullanım şekli olan demleme şekilleri radikal giderici olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda radikal oluşumunu engelleyen aktivite testleri; FRAP ve CUPRAC antioksidan aktivite testleri ile değerlendirilmiştir. CUPRAC analizlerinde elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; bakır (II) iyonu indirgeme gücü aktivitesi yüksek olan bitki ekstreleri defne yaprak etanol (0,83 mmol TEAC/g KB), defne yaprağının infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (0,33 mmol TEAC/g KB), mürver meyvesinin infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (0,33 mmol TEAC/g KB), mürver meyvesi etanol ekstresi (0,29 mmol TEAC/g KB), mürver meyvesi hekzan ekstresi (0,28 mmol TEAC/g KB), defne meyve etanol ekstresi (0,27 mmol TEAC/g

KB) ve atkuyruğu etanol ekstresi (0,25 mmol TEAC/g KB) olduğu görülmuştur. Diğer ekstrelerin aktivitesi daha düşük bulunmuştur. FRAP demir (III) iyonu indirgeme gücü aktivitesi yüksek olan bitki ekstreleri; defne yaprağının infüzyonla hazırlanan su ekstresi (11653 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB), mürver meyvesi dekoksiyon ile elde edilen su ekstresi (7272 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB), defne yaprak etanol ekstresi (5152 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB), çınar yaprağı etanol ekstresi (2833 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB), atkuyruğu etanol ekstresi (3666 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB), defne meyvesinin dekoksiyon yöntemiyle hazırlanan su ekstresi (2344 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB), mürver meyvesi etanol ekstresi (1947 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB) ve defne çekirdeğinin dekoksiyon yöntemiyle hazırlanan su ekstresi (1230 mmol Fe^{+2} Eşdeğer/g KB) olduğu tespit edilmiştir. Diğer ekstrelerin aktiviteleri düşük olarak bulunmuştur. Çalışmamızda radikal oluşumunu engelleyen testler ile antioksidan kapasite değerlendirildiğinde hem FRAP hem de CUPRAC sonuçlarına göre defne yaprağı ve mürver meyvesinin sulu esktrelerinin daha iyi aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda analiz edilen bitkilerin hem radikal giderme aktiviteleri hem de radikal oluşumunu engelleme kapasiteleri değerlendirildiğinde defne yaprak, mürver meyve ve çınar ağacı yaprağının yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu görülmüştür. Bu bitkilerin özellikle halk arasında kullanımı olan sulu ekstrelerinin yüksek aktivite gösteriyor olması bu bitkilerin antioksidan çayı olarak kullanılabileceği sonucu çıkarılabilir. Ancak bu bitkiler ile ilgili toksisite çalışmaları ve kanıta dayalı kaliteli ve yeterli çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Toksisite çalışmalarının yapılmasından sonra bu bitkilerden geleneksel ve bitkisel tıbbı ürün (GBTÜ) geliştirme çalışmalarının yapılması gerekli olduğu çıkardığımız sonuçlardan birisidir.

Bu çalışmada antienflamatuar aktivite COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonu analizleri ile araştırıldı. COX-1 enzim üzerine yüksek inhibisyon gösteren ekstreler; çınar yaprağının dekoksiyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (%98), defne yaprağının infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (%92), mürver meyvesinin infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (%88), atkuyruğunun infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (%81), defne yaprak etanol ekstresi (%80), çınar yaprağı hekzan ekstresi (%74), mürver meyvesi hekzan ekstresi (%71), defne meyve etanol ekstresi (%70) olduğu gözlemlenmiştir. Diğer ekstrelerin COX-1'i inhibisyon etkileri düşük bulunmuştur.

COX-2 enzimi üzerine yüksek inhibisyon gösteren ekstreler defne yaprak hekzan ekstresi (%56), atkuyruğu etanol ekstresi (%37), atkuyruğunun infüzyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (%34), defne meyvesinin dekoksiyon metodu ile hazırlanan su ekstresi (%31) olurken diğer ekstrelerin bazıları düşük bazılarında ise inhibisyon gözlemlenemedi (çınar yaprağı hekzan ekstresi, atkuyruğu hekzan esktresi, defne meyve etanol ekstresi ve defne çekirdek ekstreleri).

Çalışmada halk arasında yaygın olarak kullanılan bitkilerin *in vitro* antioksidan ve antienflamatuar aktiviteleri araştırıldı. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde defne başta olmak üzere kullanılan bitkilerin etanol ve halk tıbbında kullanım şekli olan su ile hazırlanan dekoksiyon ve infüzyon ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri yüksek bulunmuştur. Hekzan ekstreleri antioksidan analzilerinde etkili sonuçlar göstermedi. Antienflamatur aktivite deneyinde; çınar yaprağı, mürver ve defne bitkileri COX-1 enzimi inhibisyonu için iyi aktivite gösterirken COX-2 enzimi için ekstrelerin düşük inhibisyon gösterdiği gözlemlenmiştir. Çalışmadan elde edilen bilgilerle kullanılan bitki ekstreleri bir bütün olarak değerlendirildiğinde; defne yaprağı, mürver meyvesi ve çınar yaprağının fitoterapötik ürün olarak ileri çalışmalarla desteklendiğinde kullanılabilir olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; halk arasında sıklıkla kullanılan bitkilerden defne yaprağı, mürver meyvesi ve çınar yaprağının GETAT alanında terapötik amaçlı kullanılması için kanıta dayalı ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çalışmamızın sonucunda, fitoterapötik ürün olarak kullanımı önerilen bitkiler ileri çalışmalar (toksisite çalışmaları, hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar vb.) ile GBTÜ ürün geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

.

KAYNAKLAR

1. Hedrich CM, Tsokos GC (2011). Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Trends Mol Med., **17**:714–724.Erişim 04.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.07.005.
2. Mavragani CP, Moutsopoulos HM (2014). Sjögren syndrome Review. CMAJ., **186**:579–586. Erişim 04.05.2021, https://doi.org/10.1503/cmaj.122037.
3. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. (2006). Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. Arthritis Res Ther., **8**:133. Erişim 04.05.2021, https://doi.org/10.1186/ar2022.
4. Kumar P, Banik S (2013). Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord., **6**:35–43. Erişim 04.05.2021, https://doi.org/10.4137/cmamd.s5558.
5. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. (2017). 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis., **76**:948–959. Erişim 04.05.2021, https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602.
6. Kahlenberg JM, Fox DA (2011). Advances in the medical treatment of rheumatoid arthritis. Hand Clin., **27**:11–20. Erişim 04.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.hcl.2010.09.002.
7. Sparks JA (2019). Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med., **170**:1–15. Erişim 04.05.2021, https://doi.org/10.7326/aitc201901010.
8. Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM (2015). Systemic lupus erythematosus: Review of synthetic drugs. Expert Opin Pharmacother, **16**:2793–2806. Erişim 04.05.2021, https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1101448.
9. Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, et al. (2013). Systemic lupus erythematosus: A review of the disease and treatment options. Consult Pharm., **28**:110–121. Erişim 04.05.2021, https://doi.org/10.4140/tcp.n.2013.110.
10. Bijl M, Reefman E, Horst G, et al. (2006). Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus erythematosus: Correlates with decreased serum levels of complement. Ann Rheum Dis., **65**:57–63. Erişim 05.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.2005.035733.
11. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, et al. (1998). Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., **41**:1241–1250. Erişim 05.05.2021, https://doi.org/10.1002/1529-0131(199807)41:7%3C1241::aid-art15%3E3.0.co;2-h.
12. Dörner T, Lipsky PE. (2016). Beyond pan-B-cell-directed therapy-new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. Nat Rev Rheumatol., **12**:645–657. Erişim 05.05.2021, https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.158.
13. Slawsky KA, Fernandes AW, Fusfeld L, et al. (2011). A structured literature review of the direct costs of adult systemic lupus erythematosus in the US. Arthritis Care Res., **63**:1224–1232. Erişim 05.05.2021, https://doi.org/10.1002/acr.20502.
14. Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, et al. (2012). Late-onset systemic lupus erythematosus: Epidemiology, diagnosis and treatment. Drugs and Aging, **29**:181–189. Erişim 05.05.2021, https://doi.org/10.2165/11598550-000000000-00000.
15. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, et al. (2009). Drug-induced lupus erythematosus. Arch Dermatol Res., **301**:99–105. Erişim 06.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00403-008-0895-5.
16. Vasoo S. (2016). Drug-induced lupus : an update. Lupus, **15**:757–761. Erişim 06.05.2021, https://doi.org/10.1177/0961203306070000.
17. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. (2010). Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. Semin Arthritis Rheum., **39**:257–268. Erişim 06.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007.
18. Bernknopf A, Rowley K, Bailey T (2015). A review of systemic lupus erythematosus and current treatment options. Formulary, **46**:178-194. Erişim 06.05.2021, https://www.researchgate.net/publication/273130776_A_review_of_systemic_lupus_erythematosus_and_current_treatment_options.
19. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. (2006). Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. Am J Med., **119**:700–706. Erişim 06.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.11.034.
20. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, et al. (2008). Changing patterns in mortality and disease

outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol., **35**:2152–2158. Erişim 07.05.2021, https://doi.org/10.3899/jrheum.080214.
21. D'Auria F, Rovere-Querini P, Giazzon M, et al. (2004) Accumulation of plasma nucleosomes upon treatment with anti-tumour necrosis factor-α antibodies. J Intern Med., **255**:409–418. Erişim 07.05.2021, https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01298.x.
22. Ferraccioli G. (2002). Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: direct and indirect evidence for a possible association with infections. Ann Rheum Dis., **61**:358–361. Erişim 07.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.61.4.358.
23. Mor A, Bingham CO, Barisoni L, et al. (2005). Proliferative lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. J Rheumatol., **32**:740–743. Erişim 08.05.2021, https://doi.org/10.3899/jrheum.050740.C1.
24. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, et al. (2007). Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. Arthritis Care Res., **57**:612–618. Erişim 08.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.22683.
25. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, et al. (2015). The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Dtsch Arztebl Int., **112**:423–432. Erişim 08.05.2021, https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423.
26. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. (2009). European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. Lupus, **18**:257–263. Erişim 08.05.2021, https://doi.org/10.1177/0961203308100481.
27. Bourré-Tessier J, Huynh T, Clarke AE, et al. (2011). Features associated with cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Lupus, **20**:1518–1525. Erişim 08.05.2021, https://doi.org/10.1177/0961203311420318.
28. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, et al. (2004). Systemic lupus erythematosus: An independent risk factor for endothelial dysfunction in women. Circulation, **110**:399–404. Erişim 08.05.2021, https://doi.org/10.1161/01.cir.0000136807.78534.50.
29. Adhikari T, Piatti A, Luggen M (2011). Cognitive dysfunction in SLE: Development of a screening tool. Lupus, **20**:1142–1146. Erişim 08.05.2021, https://doi.org/10.1177/0961203311405374.
30. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., **25**:1271–1277. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.1780251101.
31. Smith EL, Shmerling RH (1999). The American College of Rheumatology criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: Strengths, weaknesses, and opportunities for improvement. Lupus., **8**:586–595. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1191/096120399680411317.
32. Egner W (2000). The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. J Clin Pathol., **53**:424–432. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1136/jcp.53.6.424.
33. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. (2010). Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. Ann Rheum., Dis **69**:20–28. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.2008.101766.
34. Amissah Arthur MB, Gordon C (2010). Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: An update for clinicians. Ther Adv Chronic Dis., **1**:163–175. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1177/2040622310380100.
35. Kalunian K, Merrill JT (2009). New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. Curr Med Res Opin., **25**:1501–1514. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1185/03007990902929104.
36. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. (2010). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis., **69**:2074–2082. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.2010.130476.
37. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, et al. (2010). Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol., **24**:121–132. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.005.
38. Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH (2002). Celecoxib for systemic lupus erythematosus: Case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. Lupus, **11**:340–347. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1191/0961203302lu204oa.
39. Horizon AA, Wallace DJ (2004). Risk: Benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in

systemic lupus erythematosus. Expert Opin Drug Saf., **3**:273–278. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1517/14740338.3.4.273.
40. Scheiman JM, Hindley CE. (2010). Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. Clin Ther., **32**:667–677. Erişim 09.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.04.009.
41. Yildirim-Toruner C, Diamond B. (2011). Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. J Allergy Clin Immunol., **127**:303–312. Erişim 10.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1087.
42. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, et al. (2008). Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Care Res., **59**:1796–1804. Erişim 10.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.24068.
43. Shum K, Askanase A. (2011). Treatment of lupus nephritis. Curr Rheumatol Rep., **13**:283–290. Erişim 10.05.2021, https://doi.org/10.1007/s11926-011-0187-5.
44. Popescu Alex and Kao AH. (2004). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Current Neuropharmacology, **9**:449-457. Erişim 10.05.2021, https://doi.org/10.2174/157015911796557984.
45. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. (2010). Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: Systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), **89**:227–235. Erişim 11.05.2021, https://doi.org/10.1097/md.0b013e3181e93d00.
46. Navarra S V., Guzmán RM, Gallacher AE, et al. (2011). Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, **377**:721–731. Erişim 11.05.2021, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61354-2.
47. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. (2010). The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. Autoimmun Rev., **9**:305–310. Erişim 11.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.004.
48. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, et al. (1988). Prevalence of primary sjögren's syndrome in an elderly population. Rheumatology, **27**:123–127. Erişim 11.05.2021, https://doi.org/10.1093/rheumatology/27.2.123.
49. Haugen AJ, Peen E, Hultén B, et al. (2008). Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: The Hordaland Health Study. Scand J Rheumatol., **37**:30–34. Erişim 11.05.2021, https://doi.org/10.1080/03009740701678712.
50. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, et al. (2012). Prognosis and outcome of non-hodgkin lymphoma in primary sjögren syndrome. Medicine (Baltimore), **91**:1–9. Erişim 12.05.2021, https://doi.org/10.1097/md.0b013e31824125e4.
51. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, et al. (2012). Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: A study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. Arthritis Care Res., **64**:911–918. Erişim 12.05.2021, https://doi.org/10.1002/acr.21610.
52. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, et al. (2000). Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. Semin Arthritis Rheum., **29**:296–304. Erişim 12.05.2021, https://doi.org/10.1016/s0049-0172(00)80016-5.
53. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. (2002).Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum., **46**:741–747. Erişim 12.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.10221.
54. Kassan SS, Moutsopoulos HM. (2004). Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med., **164**:1275–1284. Erişim 12.05.2021, https://doi.org/10.1001/archinte.164.12.1275.
55. Nocturne G, Pavy S, Lazure T, et al. (2011). IgG4 multiorgan lymphoproliferative syndrome as a differential diagnosis of primary Sjögren's syndrome in men? Ann Rheum Dis., **70**:2234–2235. Erişim 12.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.2011.150367.
56. Mavragani CP, Fragoulis GE, Rontogianni D, et al. (2014). Elevated IgG4 serum levels among primary Sjögren's syndrome patients: Do they unmask underlying IgG4-related disease? Arthritis Care Res., **66**:773–777. Erişim 12.05.2021, https://doi.org/10.1002/acr.22216.
57. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. (1994). The European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis., **53**:637–647. Erişim 12.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.53.10.637.
58. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. (2010). Treatment of Primary Sjögren Syndrome A Systematic Review. J Am Med., Assoc., **304**. Erişim 13.05.2021,

https://doi.org/10.1001/jama.2010.1014.
59. Fox RI, Dixon R, Guarrasi, V, Krubel S. (1996). Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine : a retrospective, open-label study. Lupus, **5**:31–36. Erişim 14.05.2021,
60. Orlandi M, Barsotti S, Lepri G, et al. (2018). One year in review 2018: Systemic sclerosis. Clin Exp Rheumato.,l **36**:3–23. Erişim 14.05.2021, https://www.researchgate.net/profile/Alessandra-Della-Rossa/publication/328049259_One_year_in_review_2018_systemic_sclerosis/links/5ca71b354585157bd323054d/One-year-in-review-2018-systemic-sclerosis.pdf.
61. Denton CP (2016): Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. Clin Med (Northfield Il)., **16**:55–60. Erişim 14.05.2021, https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-6-s58.
62. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. (2014). Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol., **66**:1625–1635. Erişim 14.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.38390.
63. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Mayes MD, et al. (2015). Genetics of systemic sclerosis. Semin Immunopathol., **37**:443–451. Erişim 15.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00281-015-0499-z.
64. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. (2012). Understanding fibrosis in systemic sclerosis: Shifting paradigms, emerging opportunities. Nat Rev Rheumatol., **8**:42–54. Erişim 15.05.2021, https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.149.
65. Assassi S, Radstake TRDJ, Mayes MD, et al. (2013). Genetics of scleroderma: Implications for personalized medicine? BMC Med., **11**:9. Erişim 15.05.2021, https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-9.
66. Murdaca G, Contatore M, Gulli R, et al. (2016). Genetic factors and systemic sclerosis. Autoimmun Rev., **15**:427–432. Erişim 15.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.016.
67. Marie I, Gehanno JF. (2015). Environmental risk factors of systemic sclerosis. Semin Immunopathol., **37**:463–473. Erişim 15.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00281-015-0507-3.
68. De Martinis M, Ciccarelli F, Sirufo MM, et al. (2016). An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. Expert Rev Clin Immunol., **12**:465–478. Erişim 16.05.2021,https://doi.org/10.1586/1744666x.2016.1125782.
69. Guiducci S, Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. (2016). A new way of thinking about systemic sclerosis: The opportunity for a very early diagnosis. Isr Med Assoc J., **18**:141–143. Erişim 16.05.2021, https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/193/96902.pdf.
70. van den Hombergh WMT, Carreira PE, Knaapen-Hans HKA, et al. (2016). An easy prediction rule for diffuse cutaneous systemic sclerosis using only the timing and type of first symptoms and auto-antibodies: Derivation and validation. Rheumatol (United Kingdom)., **55**:2023–2032. Erişim 16.05.2021, https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew305.
71. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. (2017). Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. Curr Rheumatol Rep., **19**:65. Erişim 16.05.2021, https://doi.org/10.1007/s11926-017-0684-2.
72. Mahoney JM, Taroni J, Martyanov V, et al. (2015). Systems Level Analysis of Systemic Sclerosis Shows a Network of Immune and Profibrotic Pathways Connected with Genetic Polymorphisms. PLoS Comput Biol., **11**. Erişim 16.05.2021, https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004005.
73. Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. (2013). Scleroderma pathogenesis: A pivotal role for fibroblasts as effector cells. Arthritis Res Ther., **15**. Erişim 17.05.2021, https://doi.org/10.1186/ar4230.
74. Denton CP, Khanna D. (2017). Systemic sclerosis. Lancet, **390**:1685–1699. Erişim 17.05.2021, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30933-9.
75. Hachulla E, Launay D. (2011). Diagnosis and classification of systemic sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol., **40**:78–83. Erişim 17.05.2021, https://doi.org/10.1007/s12016-010-8198-y.
76. Reveille JD, Solomon DH, Schur P, et al. (2003). Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Arthritis Care Res., **49**:399–412. Erişim 18.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.11113.
77. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. (2008). The registry of the german network for systemic scleroderma: Frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. Rheumatology, **47**:1185–1192. Erişim 18.05.2021, https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken179.
78. Van Den Hoogen FHJ, Boerbooms AMT, Swaak AJG, et al. (1996): Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: A 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. Br J Rheumatol., **35**:364–372. Erişim 18.05.2021, https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.4.364.
79. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. (2007). Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous

systemic sclerosis - A retrospective analysis. Rheumatology, **46**:442–445. Erişim 18.05.2021, https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel244.
80. Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. (2016). An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: The LOTUSS trial. J Rheumatol., **43**:1672–1679. Erişim 19.05.2021, https://doi.org/10.3899/jrheum.151322
81. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. (2013). Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol., **62**:60–72. Erişim 19.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031.
82. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. (2007): Scleroderma renal crisis: Patient characteristics and long-term outcomes. Qjm .,**100**:485–494. Erişim 19.05.2021, https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm052.
83. Tauber M, Avouac J, Benahmed A, et al. (2014). Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis patients with gastrointestinal symptoms. Clin Exp Rheumatol., **32**:5–10. Erişim 19.05.2021, http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.336
84. Thoua NM, Bunce C, Brough G, et al. (2010) Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. Rheumatology, **49**:1770–1775. Erişim 20.05.2021, https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq147.
85. Braun J, Sieper J. (2009). Ankylosing spondylitis: Target treatment criteria. Z Rheumatol., **68**:30–36. Erişim 20.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00393-008-0361-y
86. Feldtkeller E, Khan MA, Van Der Heijde D, et al. (2003). Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int., **23**:61–66. Erişim 20.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00296-002-0237-4.
87. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. (2005). Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in northern Norway. Arthritis Care Res., **53**:850–855. Erişim 20.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.21577.
88. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, et al. (2006). Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol., **20**:401–417. Erişim 21.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.berh.2006.02.001.
89. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. (2002). Anterior uveitis: Current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol., **14**:337–341. Erişim 21.05.2021, https://doi.org/10.1097/00002281-200207000-00001.
90. Wanders A, Landewé R, Dougados M, et al. (2005). Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: Can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? Ann Rheum Dis., **64**:988–994. Erişim 21.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.2004.029728.
91. Tam LS, Gu J, Yu D. (2010). Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Nat Rev Rheumatol., **6**:399–405. Erişim 21.05.2021, https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.79.
92. Bárdos T, Szabó Z, Czipri M, et al. (2005). A longitudinal study on an autoimmune murine model of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis.,**64**:981–987. Erişim 21.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.2004.029710.
93. Zou J, Appel H, Rudwaleit M, et al. (2005). Analysis of the CD8+ T cell to the G1 domain of aggrecan in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis., **64**:722–729. Erişim 21.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.2004.024455.
94. Zou J, Zhang Y, Thiel A, et al. (2003). Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Rheumatology, **42**:846–855. Erişim 21.05.2021, https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg230.
95. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, et al. (2005). HLA-B27-restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum., **52**:892–901. Erişim 22.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.20948.
96. Wanders A, Van Der Heijde D, Landewé R, et al. (2005). Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. Arthritis Rheum., **52**:1756–1765. Erişim 22.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.21054.
97. Radi ZA, Khan NK. (2005). Effects of cyclooxygenase inhibition on bone, tendon, and ligament healing. Inflamm Res., **54**:358–366. Erişim 22.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00011-005-1367-4.
98. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. (2005). Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: Do we need new criteria? Arthritis Rheum., **52**:1000–1008. Erişim 23.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.20990.

99. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. (2013). The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum., **65**:2645–2654. Erişim 23.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.38070.
100. Hermann KGA, Landewé RBM, Braun J, et al. (2005). Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: Is paramagnetic contrast medium necessary? J Rheumatol., **32**:2056–2060. Erişim 24.05.2021, https://www.jrheum.com/node/318.
101. Kiltz U, Van Der Heijde D, Mielants H, et al. (2009). ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: The patient version. Ann Rheum Dis., **68**:1381–1386. Erişim 25.05.2021, https://doi.org/10.1136/ard.2008.096073.
102. Braun J, Landewé R, Hermann KGA, et al. (2006). Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. Arthritis Rheum., **54**:1646–1652. Erişim 25.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.21790.
103. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. (2005). Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. Arthritis Res Ther., **7**:439–444. Erişim 25.05.2021, https://doi.org/10.1186/ar1693.
104. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, et al. (2017). Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol., **31**:3–18. Erişim 26.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003.
105. Sparks JA, Chang SC, Deane KD, et al. (2016). Associations of Smoking and Age With Inflammatory Joint Signs Among Unaffected First-Degree Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients: Results From Studies of the Etiology of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol., **68**:1828–1838. Erişim 26.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.39630.
106. Yamamoto K, Okada Y, Suzuki A, et al. (2015). Genetic studies of rheumatoid arthritis. Proc Japan Acad Ser B Phys Biol Sci., **91**:410–422. Erişim 26.05.2021, https://doi.org/10.2183/pjab.91.410.
107. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol., **32**:174–187. Erişim 27.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005.
108. Roy N, Tanner KM, Merrill RM, et al. (2018). Epidemiology of Swallowing Disorders in Rheumatoid Arthritis: Prevalence, Risk Factors, and Quality of Life Burden. Ann Otol Rhinol Laryngol., **127**:577–587. Erişim 27.05.2021, https://doi.org/10.1177/0003489418780136.
109. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. (2008). Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum., **58**:26–35. Erişim 27.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.23176
110. Akar S, Birlik M, Gurler O, et al. (2004). The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. Clin Exp Rheumatol., **22**:416–420. Erişim 27.05.2021, https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2362.
111. Akkoç N. (2010). Türkiye ' de Romatizmal Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması. RAED Derg., **2**:1–8. Erişim 27.05.2021, https://www.semanticscholar.org/paper/T%C3%BCrkiye'de-romatizmal-hastal%C4%B1klar%C4%B1n-epidemiyolojisi-Akko%C3%A7/e613060f45e30357bce8f9b34e4a1b1228a0a8a5#related-papers.
112. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, et al. (2005): Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol., **24**:212–214. Erişim 27.05.2021, https://doi.org/10.1007/s10067-004-1006-4.
113. Alamanos Y, Drosos AA. (2005). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev., **4**:130–136. Erişim 27.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.09.002.
114. Benucci M, Rogai V, Atzeni F, et al. (2016). Costs associated with rheumatoid arthritis in Italy: Past, present, and future. Clin Outcomes Res., **8**:33–41. Erişim 27.05.2021, https://doi.org/10.2147/ceor.s91006.
115. Xiang YJ, Dai SM. (2009): Prevalence of rheumatic diseases and disability in China. Rheumatol Int., **29**:481–490. Erişim 27.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00296-008-0809-z.
116. Sung YK, Cho SK, Choi CB, et al. (2013). Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in South Korea. Rheumatol Int., **33**:1525–1532. Erişim 28.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00296-012-2590-2.
117. Roux CH, Saraux A, Le Bihan E, et al. (2007). Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: Geographical variations in prevalence in France. J Rheumatol., **34**:117–122. Erişim 28.05.2021, https://www.researchgate.net/profile/Charles-

Masson/publication/6681464_Rheumatoid_arthritis_and_spondyloarthropathies_Geographical_variations_in_prevalence_in_France/links/0fcfd5139dbe85b034000000/Rheumatoid-arthritis-and-spondyloarthropathies-Geographical-variations-in-prevalence-in-France.pdf.

118. Rudan I, Sidhu S, Papana A, et al. (2015). Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. J Glob Health., **5**:10409–10409. Erişim 29.05.2021, https://doi.org/10.7189/jogh.05.010409.
119. Aletaha D, Smolen JS. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA., **320**:1360–1372. Erişim 29.05.2021, https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103.
120. Wallach D. (2016). The cybernetics of TNF: Old views and newer ones. Semin Cell Dev Biol., **50**:105–114. Erişim 29.05.2021, https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.10.014.
121. Viatte S, Barton A .(2017). Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. Semin Immunopathol., **39**:395–408. Erişim 29.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00281-017-0630-4.
122. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. (1987).The Shared Epitope Hypothesis. Arthritis Rheum ., **30**:1205–1212. Erişim 29.05.2021, https://doi.org/10.1002/art.1780301102.
123. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. (2017). The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol., **39**:437–446. Erişim 29.05.2021, https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z.
124. Mewar D, Wilson AG. (2006). Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. Biomed Pharmacother., **60**:648–655. Erişim 01.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.09.002.
125. Song YW, Kang EH (2009). Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. Qjm., **103**:139–146. Erişim 01.06.2021, https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp165.
126. Svendsen AJ, Kyvik KO, Houen G, et al. (2013) On the Origin of Rheumatoid Arthritis: The Impact of Environment and Genes-A Population Based Twin Study. PLoS One., **8**. Erişim 01.06.2021, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057304.
127. Watad A, Amital H. (2016). ACPAs Are Much More Than Diagnostic Autoantibodies. Rambam Maimonides Med J., **7**:0028. Erişim 01.06.2021, https://doi.org/10.5041/rmmj.10255.
128. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. (2016). Rheumatoid arthritis. Lancet, **388**:2023–2038. Erişim 01.06.2021, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8.
129. Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C, Ortiz-Prado E. (2014) Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. J Autoimmun., **48**–**49**:26–30. Erişim 01.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.027.
130. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. (1999). Classification criteria: The 1987 American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. CPD Rheumatol., **1**:13–14. Erişim 02.06.2021, https://doi.org/10.1002/art.1780310302.
131. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. (2010 2010). Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum., **62**:2569–2581. Erişim 02.06.2021, https://doi.org/10.1002/art.27584.
132. Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al. (2009). Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. Arthritis Rheum ., **60**:661–668. Erişim 03.06.2021, https://doi.org/10.1002/art.24328.
133. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. (2016). Family history of rheumatoid arthritis: An old concept with new developments. Nat Rev Rheumatol., **12**:335–343. Erişim 03.06.2021, https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.52.
134. Huizinga TWJ, Amos CI, Van Der Helm-Van Mil AHM, et al. (2005). Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. Arthritis Rheum., **52**:3433–3438. Erişim 03.06.2021, https://doi.org/10.1002/art.21385.
135. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. (2013). Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol ., **9**:141–153. Erişim 04.06.2021, https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.237.
136. Rieck M, Arechiga A, Onengut-Gumuscu S, et al. (2007). Genetic Variation in PTPN22 Corresponds to Altered Function of T and B Lymphocytes. J Immunol., **179**:4704–4710. Erişim 04.06.2021, https://do.i.org/10.4049/jimmunol.179.7.4704.
137. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. (2003). Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. Nat Genet., **34**:395–402. Erişim 04.06.2021, https://doi.org/10.1038/ng1206.
138. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, et al. (2019). Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. Gene, **702**:8–16. Erişim 04.06.2021,

https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.033.
139. Scott IC, Steer S, Lewis CM, et al. (2011). Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology - Linking the triad of genetic predisposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. Best Pract Res Clin Rheumatol., **25**:447–468. Erişim 04.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.10.010.
140. Besenyei T, Gyetvai Á, Szabó Z, et al. (2011). Associations of HLA-shared epitope, anti-citrullinated peptide antibodies and lifestyle-related factors in Hungarian patients with rheumatoid arthritis: Data from the first Central-Eastern European cohort. Jt Bone Spine., **78**:652–653. Erişim 05.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.018.
141. Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, et al. (2016). Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. Ann Rheum Dis., **76**:1357–1364. Erişim 05.06.2021, https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210431.
142. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, et al. (1999). Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: A role for olive oil and cooked vegetables? Am J Clin Nutr., **70**:1077–1082. Erişim 05.06.2021, https://doi.org/10.1093/ajcn/70.6.1077.
143. di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, et al. (2014). Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. Arthritis Res Ther., **16**:1–7. Erişim 06.06.2021, https://doi.org/10.1186/s13075-014-0446-8.
144. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. (2007). New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet, **370**:1861–1874. Erişim 06.06.2021, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60784-3.
145. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. (2016). Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis., **75**:3–15. Erişim 06.06.2021, https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524.
146. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, et al. (2019). Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. Med Princ Pract., **27**:501–507. Erişim 06.06.2021, https://doi.org/10.1159/000493390.
147. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, et al. (2007). An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Med Res., **5**:19–34. Erişim 06.06.2021, https://doi.org/10.3121/cmr.2007.698.
148. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. (2013). A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, Asthma Clin Immunol., **9**:1–25. Erişim 06.06.2021, https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30.
149. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis., **79**:S685–S699. Erişim 06.06.2021, https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655.
150. Tian H, Cronstein BN (2007). Understanding the mechanisms of action of methotrexate: Implications for the treatment of rheumatoid arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis., **65**:168–173. Erişim 06.06.2021, http://metoject.ru/wp-content/uploads/files/public_en/34.pdf.
151. Daien CI, Hua C, Combe B, et al. (2017). Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: A systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. RMD Open., **3**:404. Erişim 07.06.2021, https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000404.
152. da Silva JC, Mariz HA, da Rocha Júnior LF, et al. (2013). Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. Clinics, **68**:766–771. Erişim 07.06.2021, https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)07.
153. Sailaja AK. (2014). An overall review on rheumatoid arthritis. J Curr Pharma., Res **4**:1138–1143. Erişim 08.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Abbaraju-Krishna-Sailaja/publication/264755728_An_overall_review_on_rheumatoid_arthritis/links/53ee099b0cf23733e80b23ab/An-overall-review-on-rheumatoid-arthritis.pdf.
154. Domínguez R, Zhang L, Rocchetti G, et al. (2020). Elderberry (Sambucus nigra L.) as potential source of antioxidants. Characterization, optimization of extraction parameters and bioactive properties. Food Chem., **330**:127266. Erişim 08.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127266.
155. Senica M, Stampar F, Veberic R, et al. (2016). Processed elderberry (Sambucus nigra L.) products: A beneficial or harmful food alternative? LWT. Food Sci Techno.,l **72**:182–188. Erişim 09.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.04.056.
156. Walkowiak-Tomczak D, Czapski J, Młynarczyk K. (2016). Assessment of colour changes during storage of elderberry juice concentrate solutions using the optimization method. Acta Sci Pol

Technol Aliment., **15**:299–309. Erişim 09.06.2021, https://doi.org/10.17306/j.afs.2016.3.29.
157. Sidor A, Gramza-Michałowska A. (2015). Advanced research on the antioxidant and health benefit of elderberry (Sambucus nigra) in food - a review. J Funct Foods., **18**:941–958. Erişim 09.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.07.012.
158. Karpova IS, Lylo V V., Macewicz LL, et al. (2015). Lectins of Sambucus nigra as biologically active and DNA-protective substances. Acta Hortic, **1061**:93–102. Erişim 10.06.2021, http://dx.doi.org/10.17660/ActaHortic.2015.1061.9.
159. Ulbricht C, Basch E, Cheung L, et al. (2014). An evidence-based systematic review of elderberry and elderflower (Sambucus nigra) by the natural standard research collaboration. J Diet Suppl., **11**:80–120. Erişim 10.06.2021, https://doi.org/10.3109/19390211.2013.859852
160. Aliç B, Olcay N, Demir MK. (2021). Kara Mürverin (Sambucus nigra L.) Besinsel İçeriği ve Fonksiyonel Özellikleri. J Inst Sci Technol., **11**:1140–1153. Erişim 11.06.2021, https://doi.org/10.21597/jist.765296.
161. Mustafa A, Sezai E, Murat T (2009). Physico-chemical characteristics of some wild grown European elderberry (Sambucus nigra L.) genotypes. Pharmacogn Mag., **5**:320–323. Erişim 11.06.2021, http://dx.doi.org/10.4103/0973-1296.58153.
162. Dulf FV, Oroian I, Vodnar DC, et al. (2013). Lipid classes and fatty acid regiodistribution in triacylglycerols of seed oils of two Sambucus species (S. nigra L. and S. ebulus L.). Molecules, **18**:11768–11782. Erişim 11.06.2021, https://doi.org/10.3390/molecules181011768.
163. Fazio A, Plastina P, Meijerink J, et al. (2013). Comparative analyses of seeds of wild fruits of Rubus and Sambucus species from Southern Italy: Fatty acid composition of the oil, total phenolic content, antioxidant and anti-inflammatory properties of the methanolic extracts. Food Chem., **140**:817–824. Erişim 12.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.010.
164. Bender DA, Bender AE (2000). Benders' dictionary of nutrition and food technologyActa Alimentaria, **29**:393-394. Erişim 12.06.2021, https://doi.org/10.1556/aalim.29.2000.4.10.
165. Veberic R, Jakopic J, Stampar F, et al. (2009). European elderberry (Sambucus nigra L.) rich in sugars, organic acids, anthocyanins and selected polyphenols. Food Chem., **114**:511–515. Erişim 12.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.080.
166. Radusheva P, Pashev A, Uzunova, G, (2019). Physicochemical characteristics of seed oil of Sambucus ebulus, Coriandrum sativum L. and Silybum marianum L. Bulgarian Chemical Communications, **51**:144-149. Erişim 12.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Galia-Gentscheva/publication/336286481_Physicochemical_characteristics_of_seed_oil_of_Sambucus_ebulus_Coriandrum_sativum_L_and_Silybum_marianum_L/links/5d99f303299bf1c363fbbc4d/Physicochemical-characteristics-of-seed-oil-of-Sambucus-ebulus-Coriandrum-sativum-L-and-Silybum-marianum-L.pdf.
167. Kolodziej B, Maksymiec N, Drozdzal K, Et Al. (2012). Effect Of Traffic Pollution On Chemical Composition Of Raw Elderberry (Sambucus Nigra L.) J Elem., **17**:67–78. Erişim 12.06.2021, http://dx.doi.org/10.5601/jelem.2012.17.1.06.
168. Anton AM, Pintea AM, Rugină DO, et al. (2013). Preliminary studies on the chemical characterization and antioxidant capacity of polyphenols from Sambucus SP. Dig J Nanomater Biostructures., **8**:973–980. Erişim 12.06.2021, http://www.chalcogen.ro/973_Hanganu.pdf.
169. Jungmin Lee and CEF (2007). Anthocyanins and other polyphenolics in American elderberry (Sambucus canadensis) and European elderberry (S. nigra)cultivars Jungmin. J Sci Food Agric ., **1243**:1237–1243. Erişim 12.06.2021, https://doi.org/10.1002/jsfa.3029.
170. Christensen LP, Kaack K, Fretté XC (2008) Selection of elderberry (Sambucus nigra L.) genotypes best suited for the preparation of elderflower extracts rich in flavonoids and phenolic acids. Eur Food Res Technol., **227**:293–305. Erişim 13.06.2021, http://dx.doi.org/10.1007/s00217-007-0723-8.
171. Dawidowicz AL, Wianowska D, Baraniak B (2006). The antioxidant properties of alcoholic extracts from Sambucus nigra L. (antioxidant properties of extracts). LWT. Food Sci Technol., Erişim 13.06.2021, **39**:308–315. https://doi.org/10.1016/j.lwt.2005.01.005.
172. Denev P, Ciz M, Ambrozova G, et al. (2010). Solid-phase extraction of berries' anthocyanins and evaluation of their antioxidative properties. Food Chem., **123**:1055–1061. Erişim 14.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.05.061.
173. Olejnik A, Olkowicz M, Kowalska K, et al. (2016). Gastrointestinal digested Sambucus nigra L. fruit extract protects in vitro cultured human colon cells against oxidative stress. Food Chem., **197**:648–657. Erişim 14.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.11.017.
174. Duymuş HG, Göger F, Başer KHC. (2014). In vitro antioxidant properties and anthocyanin compositions of elderberry extracts. Food Chem **155**:112–119. Erişim 14.06.2021,

https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.028.
175. Ciocoiu M, Badescu L, Badulescu O, et al. (2012). Intervention of Sambucus Nigra Polyphenolic Extract in Experimental Arterial Hypertension. World Acad Sci Eng Technol Int J Medical, Heal Biomed Bioeng Pharm Eng., **6**:80–83. Erişim 14.06.2021, https://doi.org/10.5281/zenodo.1055287.
176. Olejnik A, Kowalska K, Olkowicz M, et al. (2015). Anti-inflammatory effects of gastrointestinal digested Sambucus nigra L. fruit extract analysed in co-cultured intestinal epithelial cells and lipopolysaccharide-stimulated macrophages. J Funct Foods .,**19**:649–660. Erişim 14.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.09.064.
177. Jinous Asgarpanah. (2012). Phytochemistry and pharmacological properties of Equisetum arvense L. J Med Plants Res., **6**:3689–3693. Erişim 15.06.2021, http://dx.doi.org/10.5897/JMPR12.234
178. Asgharikhatooni A, Bani S, Hasanpoor S, et al. (2015). The effect of equisetum arvense (horse tail) ointment on wound healing and pain intensity after episiotomy: A randomized placebo-controlled trial. Iran Red Crescent Med J., **17**:1–7. Erişim 15.06.2021, https://dx.doi.org/10.5812%2Fircmj.25637.
179. Oniszczuk A, Podgórski R, Oniszczuk T, et al. (2014). Extraction methods for the determination of phenolic compounds from Equisetum arvense L. herb. Ind Crops Prod., **61**:377–381. Erişim 15.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.07.036.
180. Cetojević-Simin DD, Canadanović-Brunet JM, Bogdanović GM, et al. (2010). Antioxidative and antiproliferative activities of different horsetail (Equisetum arvense L.) extracts. J Med Food., **13**:452–459. Erişim 15.06.2021, https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0159.
181. Nagai T, Myoda T, Nagashima T. (2005). Antioxidative activities of water extract and ethanol extract from field horsetail (tsukushi) Equisetum arvense L. Food Chem., **91**:389–394. Erişim 15.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.04.016.
182. Badole S. (2014). Equisetum arvense: Ethanopharmacological and Phytochemical review with reference to osteoporosis. IJPHR., **1**:131–141. Erişim 16.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Smita-Badole/publication/278585309_Equisetum_arvense_Ethanopharmacological_and_Phytochemical_review_with_reference_to_osteoporosis/links/57a81f6f08ae3f4529394298/Equisetum-arvense-Ethanopharmacological-and-Phytochemical-review-with-reference-to-osteoporosis.pdf.
183. Chang J, Xuan L, Xu .Y (2001) Three new phenolic glycosides from the fertile sprouts of Equisetum arvense. J Integr Plant Biol., **43**:193-197. Erişim 16.06.2021, https://www.jipb.net/EN/Y2001/V43/I2/193.
184. Do Monte FHM, Dos Santos JG, Russi M, et al. (2004). Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from Equisetum arvense L. in mice. Pharmacol Res., **49**:239–243. Erişim 16.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.10.002.
185. West J. (2013). Assessing the role of the transcription factor nuclear factor kappa b (NF-κB) in the anti- inflammatory activity of equisetum arvense (common horsetail) extracts. J Chem Inf Model., **53**:1689–1699. Erişim 16.06.2021, https://repository.tcu.edu/bitstream/handle/116099117/19909/West__Julianna-Honors_Project.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
186. Gründemann C, Lengen K, Sauer B, et al. (2014). Equisetum arvense (common horsetail) modulates the function of inflammatory immunocompetent cells. BMC Complement Altern Med .,**14**:4–13. Erişim 17.06.2021, https://dx.doi.org/10.1186%2F1472-6882-14-283.
187. Pang JL, Ricupero DA, Huang S, et al. (2006). Differential activity of kaempferol and quercetin in attenuating tumor necrosis factor receptor family signaling in bone cells. Biochem Pharmacol., **71**:818–826. Erişim 17.06.202, 1 https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.12.023.
188. Wattel A, Kamel S, Prouillet C, et al. (2004). Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NFκB and AP-1. J Cell Biochem., **92**:285–295. Erişim 18.06.2021, https://doi.org/10.1002/jcb.20071.
189. Mimica-Dukic N, Simin N, Cvejic J, et al. (2008). Phenolic compounds in field horsetail (Equisetum arvense L.) as natural antioxidants. Molecules, **13**:1455–1464. Erişim 18.06.2021, https://doi.org/10.3390/molecules13071455.
190. Milovanović V, Radulović N, Todorović Z, et al. (2007). Antioxidant, antimicrobial and genotoxicity screening of hydro-alcoholic extracts of five Serbian Equisetum species. Plant Foods Hum Nutr., **62**:113-119. Erişim 18.06.2021, https://doi.org/10.1007/s11130-007-0050-z.
191. Štajner D, Popović BM, Čanadanović-Brunet J, et al. (2006). Free radical scavenging activity of three Equisetum species from Fruška gora mountain. Fitoterapia, **77**:601–604. Erişim 18.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.06.006.

192. Myagmar BE, Aniya Y. (2000). Free radical scavenging action of medicinal herbs from Mongolia. Phytomedicine, **7**:221–229. Erişim 19.06.2021, https://doi.org/10.1016/s0944-7113(00)80007-0.
193. Dogan A, Anuk OO. (2019). Investigation of the phytochemical composition and antioxidant properties of chinar (Platanus orientalis L.) leaf infusion against ethanol-induced oxidative stress in rats. Mol Biol Rep., **46**:3049–3061. Erişim 19.06.2021, https://doi.org/10.1007/s11033-019-04741-7.
194. Irtiza S, A. Bhat G, Ahmad M, et al. (2016). Antioxidant and Anti-inflammatory Activities of Platanus orientalis: An Oriental Plant Endemic to Kashmir Planes. Pharmacologia, **7**:217–222. Erişim 19.06.2021, http://dx.doi.org/10.5567/pharmacologia.2016.217.222.
195. Tantry MA, Akbar S, Dar JA, et al. (2012). Acylated flavonol glycoside from Platanus orientalis. Fitoterapia, **83**:281–285. Erişim 20.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.11.004.
196. Hajhashemi V, Ghannadi A, Mousavi S. (2011). Antinociceptive study of extracts of Platanus orientalis leaves in mice. Res Pharm Sci., **6**:123-128. Erişim 20.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Alireza-Ghannadi/publication/221728383_Antinociceptive_study_of_extracts_of_Platanus_orientalis_leaves_in_mice/links/00b7d52f5c738a60c2000000/Antinociceptive-study-of-extracts-of-Platanus-orientalis-leaves-in-mice.pdf.
197. Haider S, Nazreen S, Alam MM, et al. (2012). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of Platanus orientalis Linn. and its ulcerogenic risk evaluation. J Ethnopharmacol., **143**:236–240. Erişim 20.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.06.029.
198. Thai QD, Tchoumtchoua J, Makropoulou M, et al. (2016). Phytochemical study and biological evaluation of chemical constituents of Platanus orientalis and Platanus acerifolia buds. Phytochemistry, **130**:170–181. Erişim 20.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.04.006.
199. Mitrokotsa D, Mitaku S, Demetzos C, et al. (1993). Bioactive compounds from the buds of Platanus orientalis and isolation of a new kaempferol glycoside. Planta Med., **59**:517–520. Erişim 20.06.2021, https://doi.org/10.1055/s-2006-959751.
200. El-Alfy TS, El-Gohary HMA, Sokkar NM, et al. (2008). Two novel acylated flavonol glycosides from Platanus orientalis L. leaves. Nat Prod Commun., **3**:1899–1902. Erişim 20.06.2021, http://dx.doi.org/10.1177/1934578X0800301121.
201. Nishanbaev SZ, Khidyrova NK, Vdovin AD, et al. (2010). New oligomeric proanthocyanidin glycosides platanoside-A and platanoside-B from Platanus orientalis trunk bark. Chem Nat Compd., **46**:357–362. Erişim 21.06.2021, http://dx.doi.org/10.1007/s10600-010-9616-3.
202. Dimas K, Demetzos C, Mitaku S, et al. (2000) Cytotoxic activity of kaempferol glycosides against human leukaemic cell lines in vitro. Pharmacol Res., **41**:85-88. Erişim 21.06.2021, https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0562.
203. Selamoglu Z, Dusgun C, Akgul H, et al. (2017). In-vitro antioxidant activities of the ethanolic extracts of some contained-allantoin plants. Iran J Pharm Res **16**:92–98. Erişim 22.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Zeliha-Selamoglu/publication/313117360_In-vitro_Antioxidant_Activities_of_the_Ethanolic_Extracts_of_Some_Contained-Allantoin_Plants_Running_Title_Allantoin_and_Antioxidant_Activity/links/5c17784192851c39ebf340c9/In-vitro-Antioxidant-Activities-of-the-Ethanolic-Extracts-of-Some-Contained-Allantoin-Plants-Running-Title-Allantoin-and-Antioxidant-Activity.pdf.
204. El-Alfy TS, El-Gohary HMA, Nadia M, et al. (2008). Phenolic Constituents of Platanus Orientalis L. Leaves. Nat Prod Commun., **3**:199–203. Erişim 22.06.2021, http://dx.doi.org/10.1177/1934578X0800300218.
205. Chatzigeorgiou S, Thai QD, Tchoumtchoua J, et al. (2017): Isolation of natural products with anti-ageing activity from the fruits of Platanus orientalis. Phytomedicine, **33**:53–61. Erişim 22.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.07.009.
206. Faizi M, Sahranavard S, Ziaei A.(2014). *Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory activity of topical use of platanus orientalis l. leaves in a rat model of osteoarthritis (OA)*. Erişim 01.07.2021, 3rd National Congress on Medicinal Plants: https://www.sid.ir/FileServer/SE/528E20140302.pdf.
207. Basak SS, Candan F. (2013). Effect of Laurus nobilis L. essential oil and its main components on α-glucosidase and reactive oxygen species scavenging activity. Iran J Pharm Res., **12**:367–379. Erişim 22.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Serap-Sahin-Boeluekbasi/publication/258703945_Effect_of_Laurus_nobilis_L_Essential_Oil_and_its_Main_Components_on_a-

glucosidase_and_Reactive_Oxygen_Species_Scavenging_Activity/links/0046352f6edc921d6f000000/Effect-of-Laurus-nobilis-L-Essential-Oil-and-its-Main-Components-on-a-glucosidase-and-Reactive-Oxygen-Species-Scavenging-Activity.pdf.

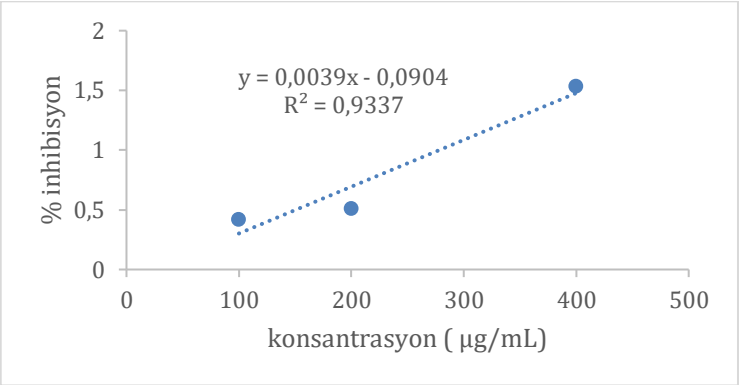
208. Kaurinovic B, Popovic M, Vlaisavljevic S. (2010). In vitro and in vivo effects of Laurus nobilis L. leaf extracts. Molecules, **15**:3378–3390. Erişim 22.06.2021, https://dx.doi.org/10.3390%2Fmolecules15053378.
209. Baytop T (1984) *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün)*.İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.
210. Fang F, Sang S, Chen KY, et al. (2005). Isolation and identification of cytotoxic compounds from Bay leaf (Laurus nobilis). Food Chem., **93**:497–501. Erişim 23.06.2021, http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.10.029.
211. Alejo-Armijo A, Altarejos J, Salido S. (2017). Phytochemicals and biological activities of laurel tree (Laurus nobilis). Nat Prod Commun., **12**:743–757. Erişim 23.06.2021, https://doi.org/10.1177%2F1934578X1701200519.
212. Chahal K, Kumar Singh D, Panchbhaiya A, et al. (2017). A review on chemistry and biological activities of Laurus nobilis L. essential oil. JPP., **6**:1153–1161. Erişim 23.06.2021, http://www.phytojournal.com/archives/2017/vol6issue4/PartQ/6-4-18-817.pdf.
213. Wissal Dhifi, Sana Bellili, Sabrine Jazi, Soumaya Ben Nasr, Marc El Beyrouthy WM. (2018). Phytochemical composition and antioxidant activity of Tunisian Laurus nobilis. Pak J Pharm Sci., **31**:2397–2402. Erişim 23.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Wissem-Mnif/publication/328654107_Phytochemical_composition_and_antioxidant_activity_of_Tunisian_Laurus_nobilis/links/5bdab17aa6fdcc3a8db5112e/Phytochemical-composition-and-antioxidant-activity-of-Tunisian-Laurus-nobilis.pdf.
214. Dias MI, Barros L, Dueñas M, et al. (2014). Nutritional and antioxidant contributions of Laurus nobilis L. leaves: Would be more suitable a wild or a cultivated sample? Food Chem .,**156**:339–346. Erişim 24.06.2021, http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.122.
215. Marzouki H, Medini H, Khaldi A, et al. (2009). Fatty acid composition, essential oil and antibacterial activity of berries of laurus nobilis l. J Essent Oil-Bearing Plants., **12**:422–434. Erişim 24.06.2021, https://doi.org/10.1080/0972060X.2009.10643740.
216. Ozcan B, Esen M, Kemal Sangun M, et al. (2010) Effective antibacterial and antioxidant properties of methanolic extract of Laurus nobilis seed oil. J Environ Biol., **31**:637–641. Erişim 25.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Arzu-Cihan/publication/50350006_Effective_antibacterial_and_antioxidant_properties_of_methanolic_extract_of_Laurus_nobilis_seed_oil/links/0a85e5310bd66dbc1b000000/Effective-antibacterial-and-antioxidant-properties-of-methanolic-extract-of-Laurus-nobilis-seed-oil.pdf.
217. Elmastaş M, Gülçin I, Işildak Ö, et al. (2006). Radical scavenging activity and antioxidant capacity of bay leaf extracts. J Iran Chem Soc., **3**:258–266. Erişim 25.06.2021, http://dx.doi.org/10.1007/BF03247217.
218. Emam AM, Mohamed MA, Diab YM, et al.(2010). Isolation and structure elucidation of antioxidant compounds from leaves of Laurus nobilis and Emex spinosus. Drug Discov Ther., **4**:202–207. Erişim 25.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Yasser-Diab-2/publication/223972654_Isolation_and_structure_elucidation_of_antioxidant_compounds_from_leaves_of_Laurus_nobilis_and_Emex_spinosus/links/02e7e527b2e6d168a8000000/Isolation-and-structure-elucidation-of-antioxidant-compounds-from-leaves-of-Laurus-nobilis-and-Emex-spinosus.pdf.
219. Conforti F, Statti G, Uzunov D, et al. (2006). Comparative chemical composition and antioxidant activities of wild and cultivated Laurus nobilis L. leaves and Foeniculum vulgare subsp. piperitum (Ucria) coutinho seeds. Biol Pharm Bull., **29**:2056–2064. Erişim 26.06.2021, https://doi.org/10.1248/bpb.29.2056.
220. Dall'Acqua S, Cervellati R, Speroni E, et al. (2009). Phytochemical composition and antioxidant activity of Laurus nobilis L. leaf infusion. J Med Food., **12**:869–876. Erişim 26.06.2021, https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0119.
221. Turk A, Ahn JH, Jo YH, et al. (2019). NF-κB inhibitory sesquiterpene lactones from Lebanese Laurus nobilis. Phytochem Lett., **30**:120–123. Erişim 26.06.2021, http://dx.doi.org/10.1016/j.phytol.2019.02.003.
222. Kupeli E, Orhan I, Yesilada E. (2007). Evaluation of some plants used in Turkish folk medicine for their anti-inflammatory and antinociceptive activities. Pharm Biol., **45**:547–555. Erişim 26.06.2021, https://doi.org/10.1080/13880200701498895.
223. Brand-Williams W, Cuvelier ME and Berset C. (1995). Use of a Free Radical Method to Evaluate

Antioxidant Activity.LWT - Food Science and Technology, **28**:25-30. Erişim 26.06.2021, https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5.
224. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. (1993): A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. Clin Sci., **84**:407–412. Erişim 26.06.2021, https://doi.org/10.1042/cs0840407.
225. Roberta R, Pellegrini N, Proteggente A, et al. (2007): Antioxidant activity applying an improved abts radical cation decolorization assay **26**:51. Erişim 26.06.2021, https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3.
226. Apak R, Güçlü K, Demirata B, et al. (2007). Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. Molecules, **12**:1496–1547. Erişim 26.06.2021, https://doi.org/10.3390/12071496.
227. Iris F. F B, and J. J S. (1996). The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of ''Antioxidant Power'': The FRAP Assay. Analytical Biochemistry, **239**:70–76. Erişim 27.06.2021, https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292.
228. Awang Hamsin DEZ, Abdul Hamid R, Saiful Yazan L, et al. (2014). Ardisia crispa roots inhibit cyclooxygenase and suppress angiogenesis. BMC Complement Altern Med., **14**:102 Erişim 28.06.2021,http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-14-102.
229. Speroni E, Cervellati R, Dall'Acqua S, et al. (2011). Gastroprotective effect and antioxidant properties of different laurus nobilis L. Leaf extracts. J Med Food., **14**:499–504. Erişim 28.06.2021, https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0084.
230. Kivrak Ş, Göktürk T, Kivrak İ. (2017): Assessment of Volatile Oil Composition, Phenolics and Antioxidant Activity of Bay (Laurus nobilis) Leaf and Usage in Cosmetic Applications. Int J Second Metab., **4**:148–148. Erişim 28.06.2021, http://dx.doi.org/10.21448/ijsm.323800.
231. Pacifico S, Gallicchio M, Lorenz P, et al. (2013). Apolar Laurus nobilis leaf extracts induce cytotoxicity and apoptosis towards three nervous system cell lines. Food Chem Toxicol., **62**:628–637. Erişim 28.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.09.029.
232. Bozan B, Karakaplan U. (2007). Antioxidants from laurel (Laurus nobilis L.) berries: Influence of extraction procedure on yield and antioxidant activity of extracts. Acta Aliment., **36**:321–328. Erişim 29.06.2021,http://dx.doi.org/10.1556/AAlim.36.2007.3.4.
233. Kuppusamy S, Thavamani P, Megharaj M, et al. (2016), Assessment of antioxidant activity, minerals, phenols and flavonoid contents of common plant/tree waste extracts. Ind Crops Prod., **83**:630–634. Erişim 29.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.12.060.
234. Pallag A, Jurca T, Pasca B, et al. (2016). Analysis of phenolic compounds composition by HPLC and assessment of antioxidant capacity in Equisetum arvense L. extracts. Rev Chim., **67**:1623–1627. Erişim 29.06.2021, http://www.revistadechimie.ro/pdf/PALLAG%208%2016.pdf.
235. Badole S, Kotwal S (2017). Evaluation of proximate, free radical scavenging activity, and phytochemical analysis of Equisetum arvense L. extracts. Indian J Nat Prod Resour., **8**:146–150. Erişim 30.06.2021, http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/42458/1/IJNPR%208(2)%20146-150.pdf.
236. Bhat AA, Ahamad B, Rehman MU, et al. (2020). Impact of ethanolic extract of Equisetum arvense (EA1) on pancreatic carcinoma AsPC-1 cells. Saudi J Biol Sci., **27**:1260–1264. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.01.029.
237. Pacifico S, Gallicchio M, Lorenz P, et al. (2014). Neuroprotective potential of Laurus nobilis antioxidant polyphenol-enriched leaf extracts. Chem Res Toxicol., **27**:611–626. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.1021/tx5000415.
238. Koss-Mikolajczyk I, Lewandowska A, Pilipczuk T, et al. (2016). Composition of bioactive secondary metabolites and mutagenicity of sambucus Nigra L. Fruit at different stages of ripeness. Acta Aliment., **45**:442–451. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.1556/066.2016.45.3.16.
239. Młynarczyk K, Walkowiak-Tomczak D, Łysiak GP. (2018). Bioactive properties of Sambucus nigra L. As a functional ingredient for food and pharmaceutical industry. J Funct Foods., **40**:377–390. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.025.
240. Ucar E, Eruygur N, Atas M, et al. (2018). Determination of inhibitory activities of enzymes, related to Alzheimer's disease and diabetes mellitus of plane tree (Platanus orientalis L.) extracts and their antioxidant, antimicrobial and anticancer activities. Cell Mol Biol., **64**:13–19. Erişim 30.06.2021, http://dx.doi.org/10.14715/cmb/2018.64.11.3.
241. Işik E, Şahin S, Demirn C. (2013). Development of a new chromium reducing antioxidant capacity (CHROMAC) assay for plants and fruits. Talanta, **111**:119–124. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.talanta.2013.02.053.

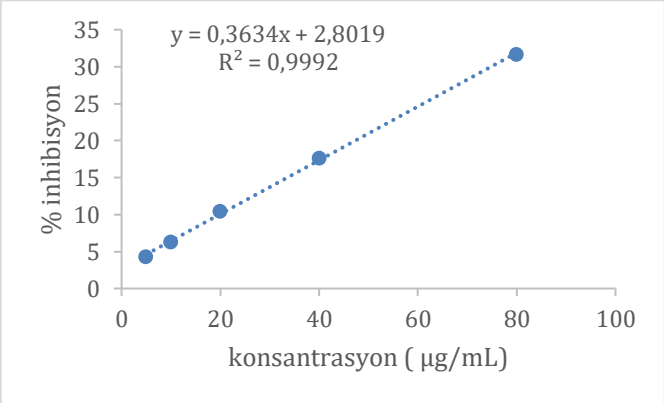
242. Ferreira SS, Silva AM, Nunes FM. (2020). Sambucus nigra L. Fruits and Flowers: Chemical Composition and Related Bioactivities. Food Rev Int., **00**:1–29. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.1080/87559129.2020.1788578.
243. Necip A, Işik M. (2019). Bioactivities of Hypericum Perforatum L and Equisetum Arvense L fractions obtained with different solvents. Int J Life Sci Biotechnol., **2**:221–230. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.38001/ijlsb.636502.
244. Fernández NJ, Damiani N, Podaza EA, et al. (2019). Laurus nobilis L. Extracts against Paenibacillus larvae: Antimicrobial activity, antioxidant capacity, hygienic behavior and colony strength. Saudi J Biol Sci., **26**:906–912. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.04.008.
245. Goudjil MB, Ladjel S, Bencheikh SE, et al. (2015). Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of the essential oil extracted from the Mentha piperita of southern Algeria. Res J Phytochem., **9**:79–87. Erişim 30.06.2021, https://www.researchgate.net/profile/Mohamed-Goudjil-2/publication/281098671_Chemical_Composition_Antibacterial_and_Antioxidant_Activities_of_the_Essential_Oil_Extracted_from_the_Mentha_piperita_of_Southern_Algeria/links/55d4e84808ae6788fa3527fa/Chemical-Composition-Antibacterial-and-Antioxidant-Activities-of-the-Essential-Oil-Extracted-from-the-Mentha-piperita-of-Southern-Algeria.pdf.
246. Opris R, Tatomir C, Olteanu D, et al. (2017). The effect of Sambucus nigra L. extract and phytosinthesized gold nanoparticles on diabetic rats. Colloids Surfaces B Biointerfaces, **150**:192–200. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.11.033.
247. Schwaiger S, Zeller I, Pölzelbauer P, et al. (2011). Identification and pharmacological characterization of the anti-inflammatory principal of the leaves of dwarf elder (Sambucus ebulus L.). J Ethnopharmacol **133**:704–709. Erişim 30.06.2021, https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.049.

EKLER

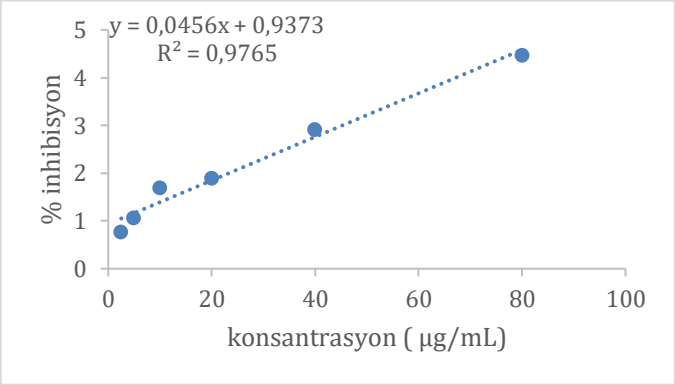
EK- 1. Defne meyve *(Laurus nobilis* L) hekzan ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



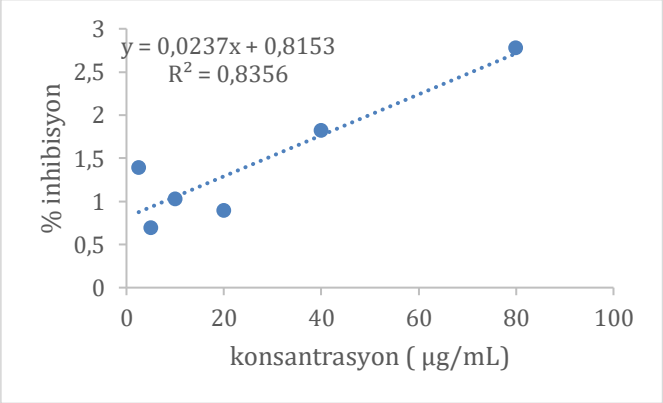
EK- 2. Defne meyve *(Laurus nobilis* L) dekoksiyon ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



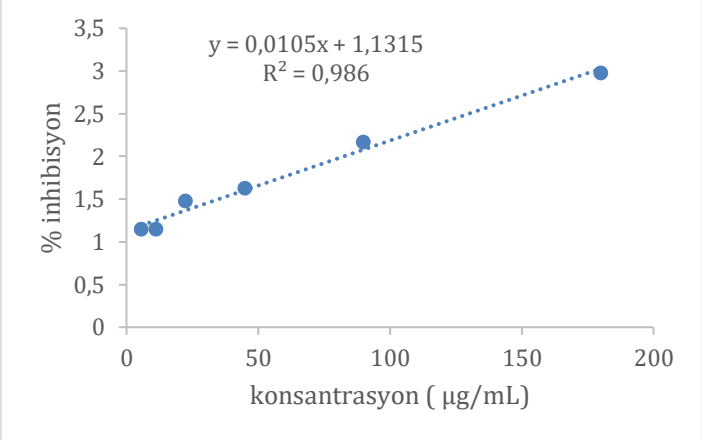
EK- 3. Defne meyve *(Laurus nobilis* L) etanol ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



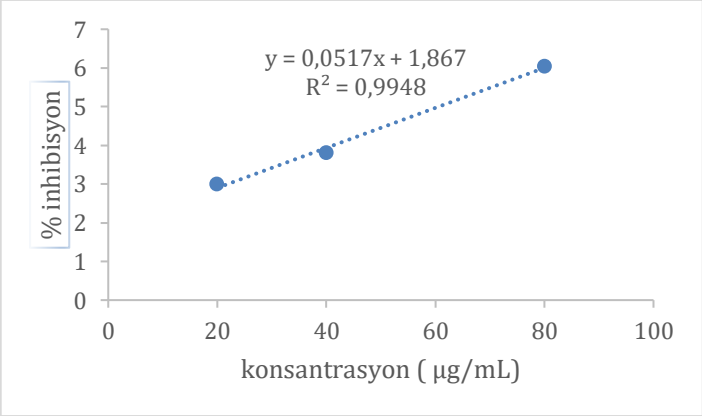
EK- 4. Defne çekirdek *(Laurus nobilis* L) etanol ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



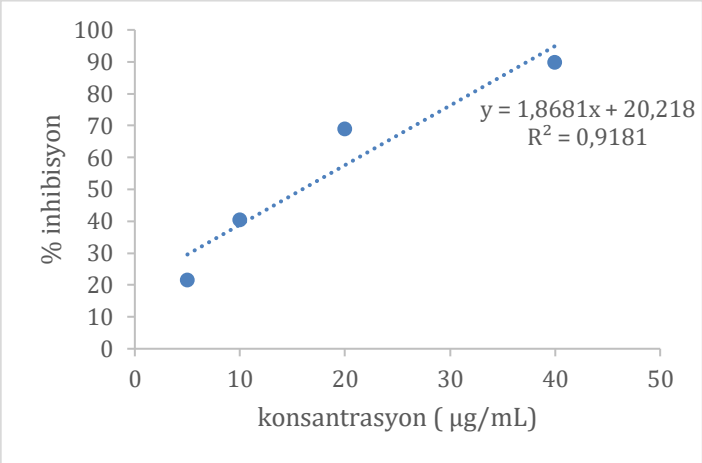
EK- 5. Defne meyve *(Laurus nobilis* L) hekzan ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



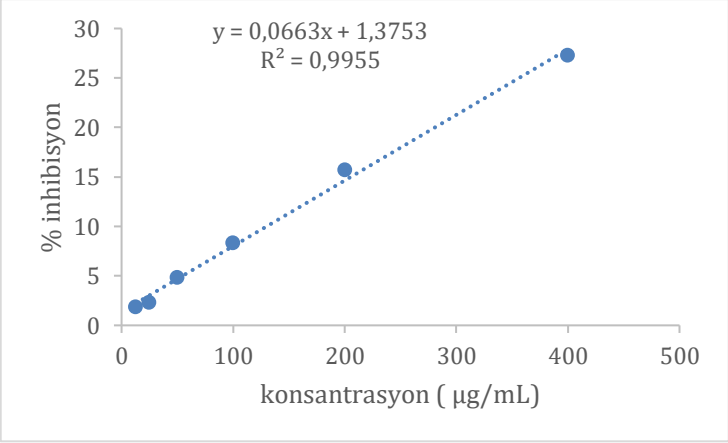
EK- 6. Defne meyve *(Laurus nobilis* L) hekzan ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



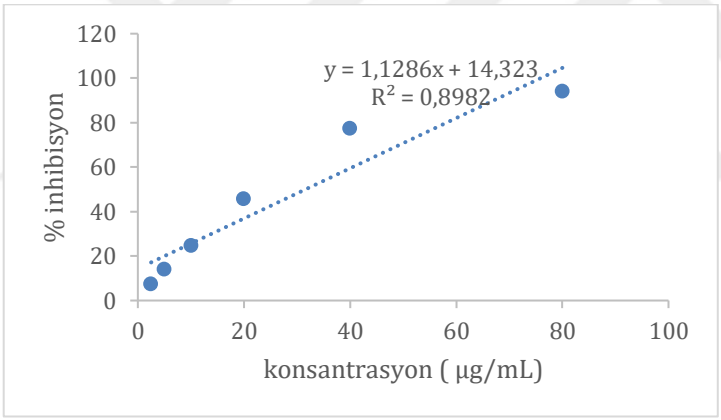
EK- 7. Defne yaprağı *(Laurus nobilis* L) infüzyon ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



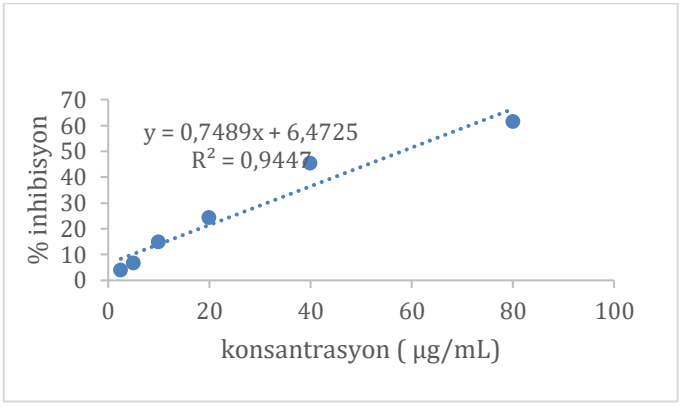
EK- 8. Defne yaprağı *(Laurus nobilis* L) hekzan ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



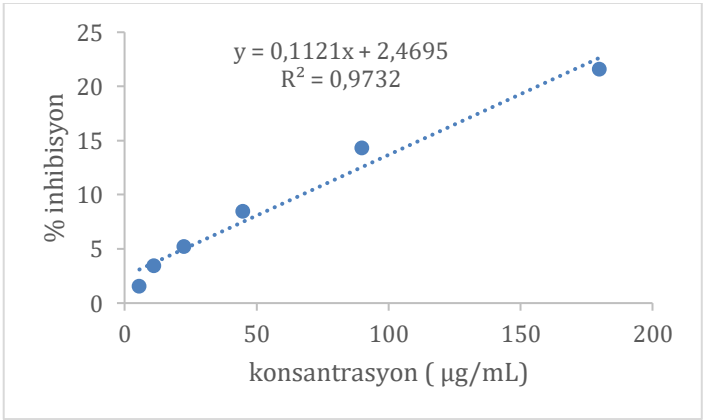
EK- 9. . Defne yaprağı *(Laurus nobilis* L) etanol ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



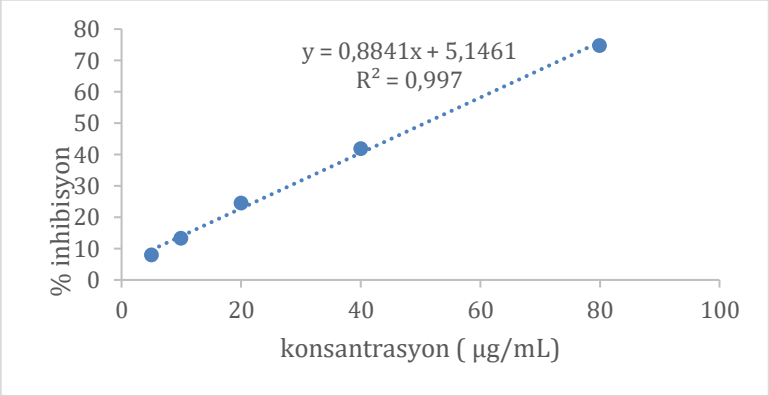
EK- 10. Çınar yaprağı (*Platanus orientalis*) etanol ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



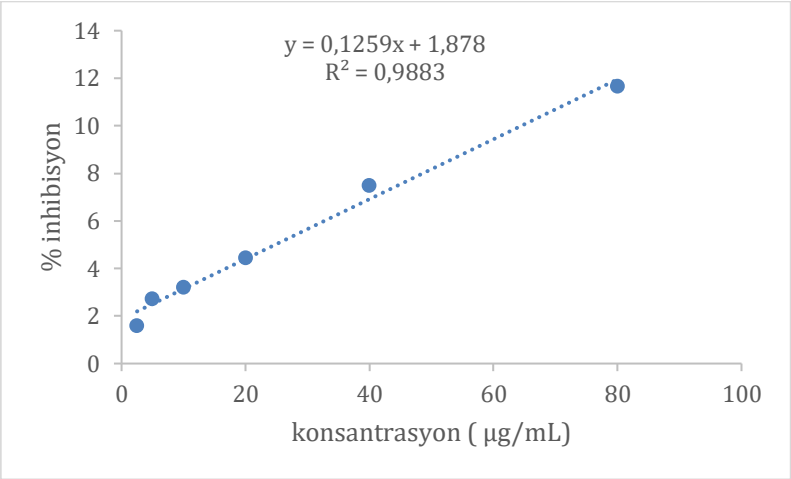
EK- 11. Çınar yaprağı (*Platanus orientalis*) hekzan ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



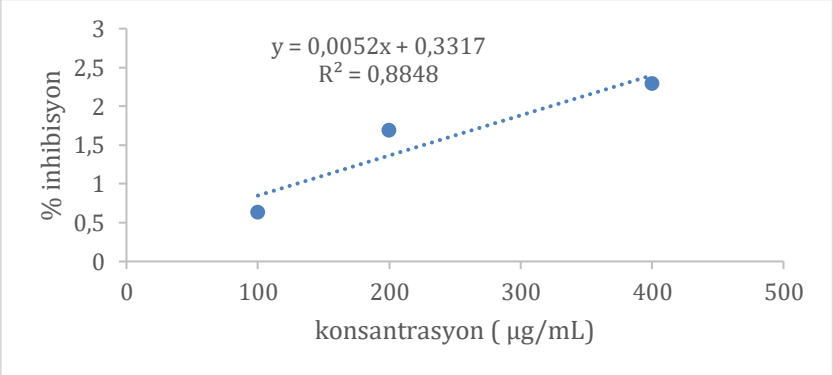
EK- 12. Çınar yaprağı (*Platanus orientalis*) dekoksiyon ekstresinin DPPH$^{\bullet}$ radikal giderme aktivitesi (%)



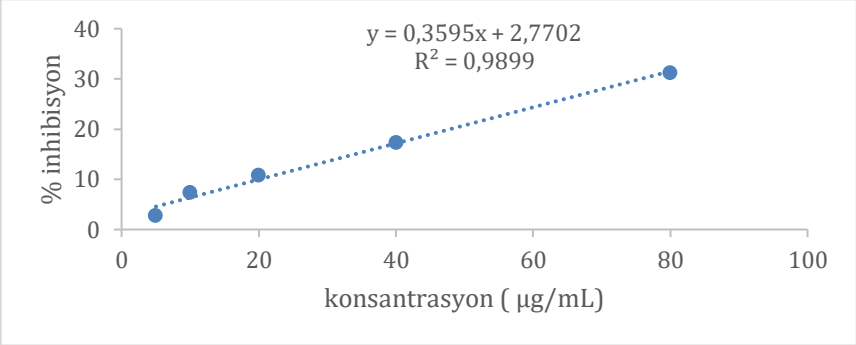
EK- 13. Kara mürver (Sambucus *nigra*) etanol ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



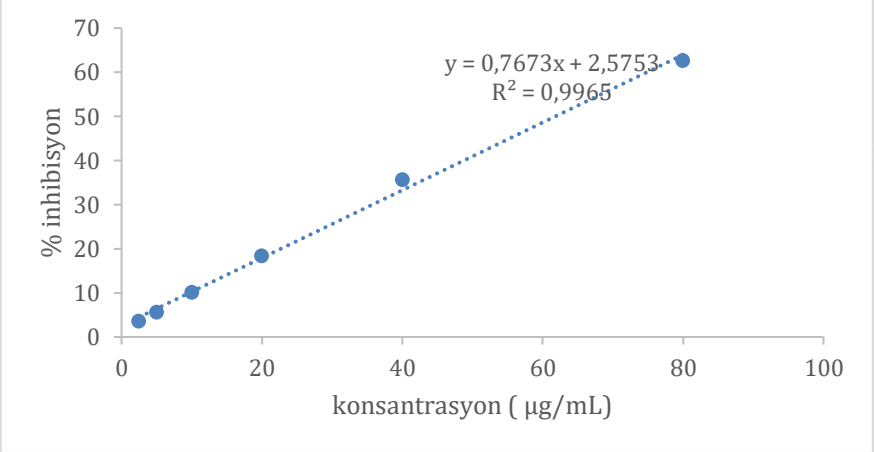
EK- 14. Kara mürver (Sambucus *nigra*) hekzan ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



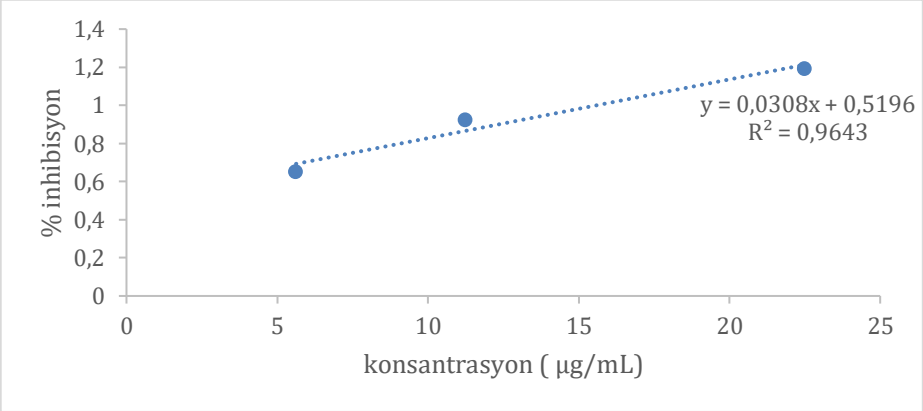
EK- 15. Kara mürver (Sambucus *nigra*) infüzyon ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



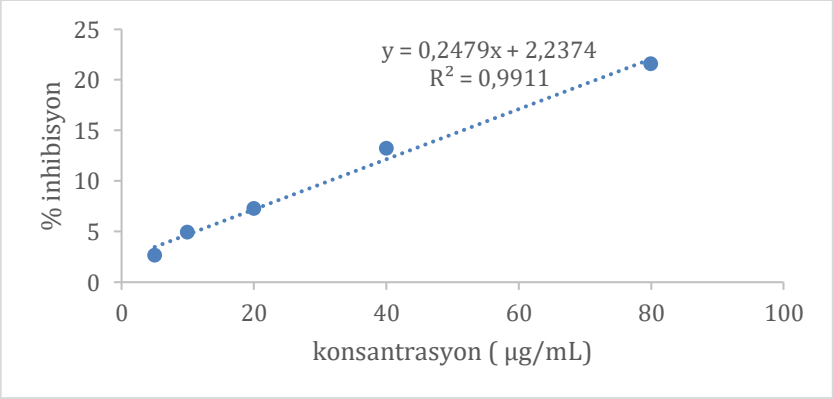
EK- 16. Atkuyruğu (*Equisetum* arvense) etanol ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



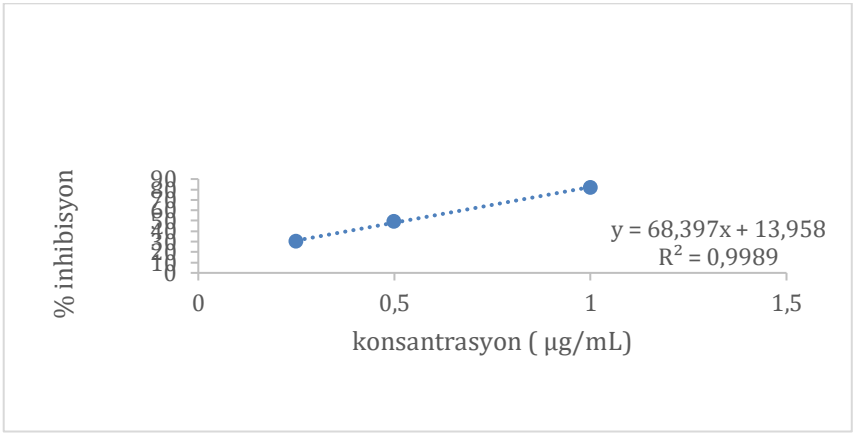
EK- 17. Atkuyruğu (*Equisetum* arvense) hekzan ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



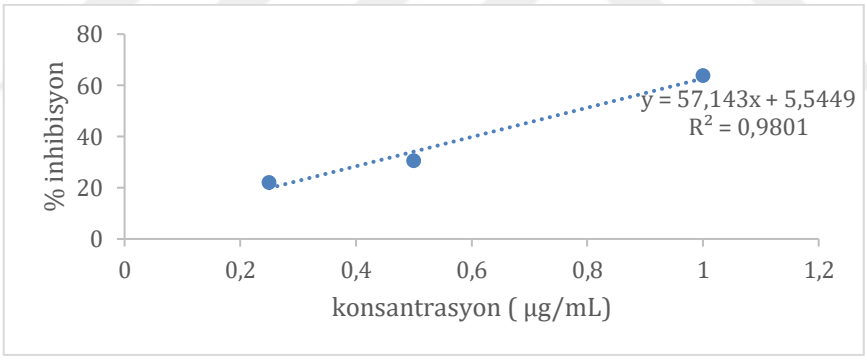
EK- 18. Atkuyruğu (*Equisetum* arvense) infüzyon ekstresinin DPPH• radikal giderme aktivitesi (%)



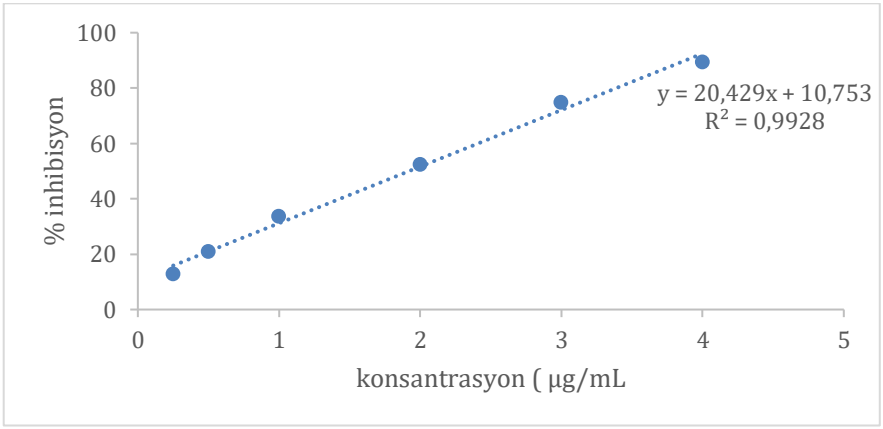
EK- 19. Defne yaprak (*Laurus nobilis* L) etanol ekstresinin ABTS• radikalini giderme aktivitesi (%)



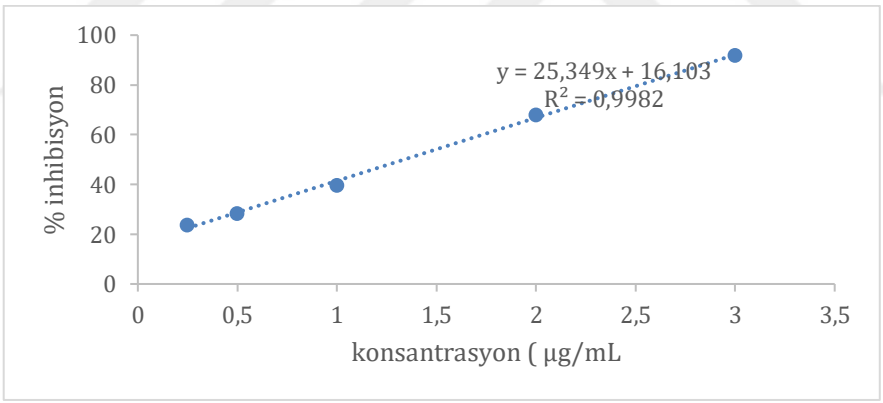
EK- 20. Defne yaprak (*Laurus nobilis* L) infüzyon ekstresinin ABTS• radikalini giderme aktivitesi (%)



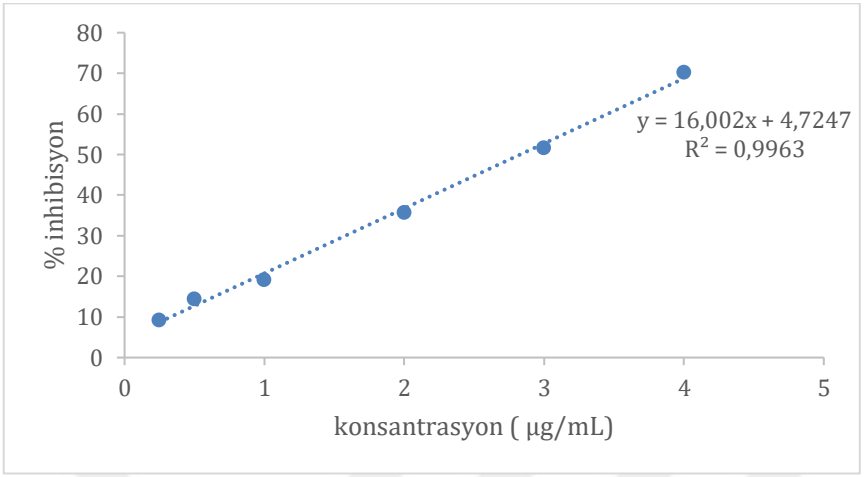
EK- 21. Çınar yaprağı (*Platanus orientalis*) etanol ekstresinin ABTS• radikalini giderme aktivitesi (%)



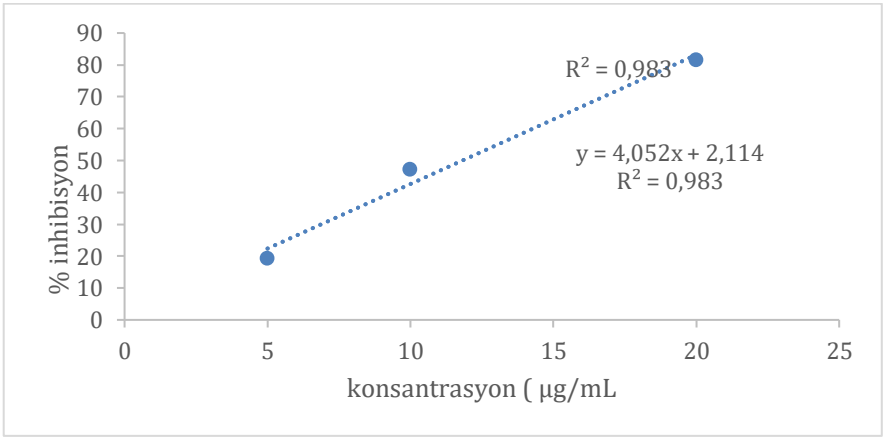
EK- 22. Çınar yaprağı (*Platanus orientalis*) dekoksiyon ekstresinin ABTS• radikalini giderme aktivitesi (%)



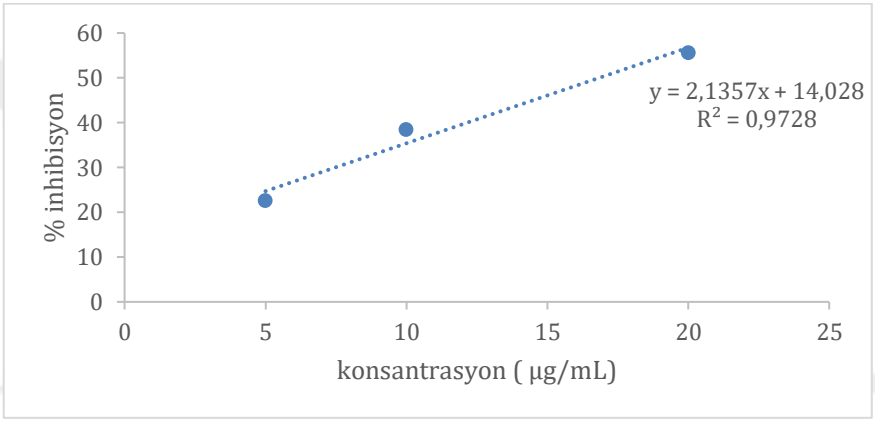
EK- 23. Atkuyruğu (*Equisetum arvense* L) etanol ekstresinin ABTS• radikalini giderme aktivitesi (%)



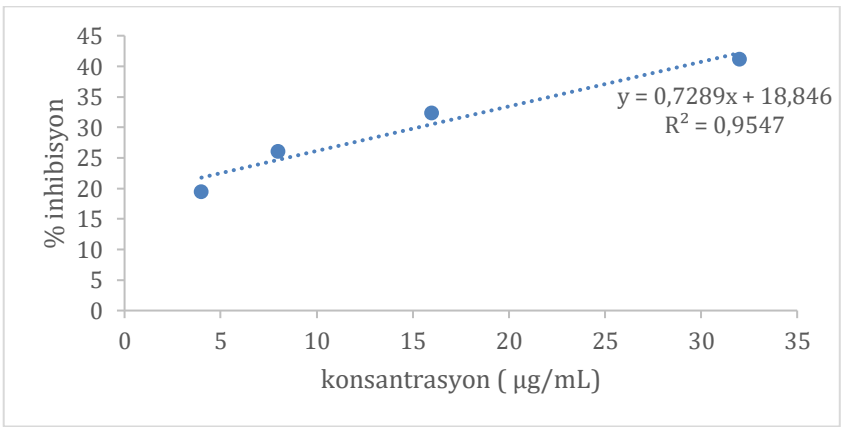
EK-24. Atkuyruğu (*Equisetum arvense* L) infüzyon ekstresinin ABTS• radikalini giderme aktivitesi (%)



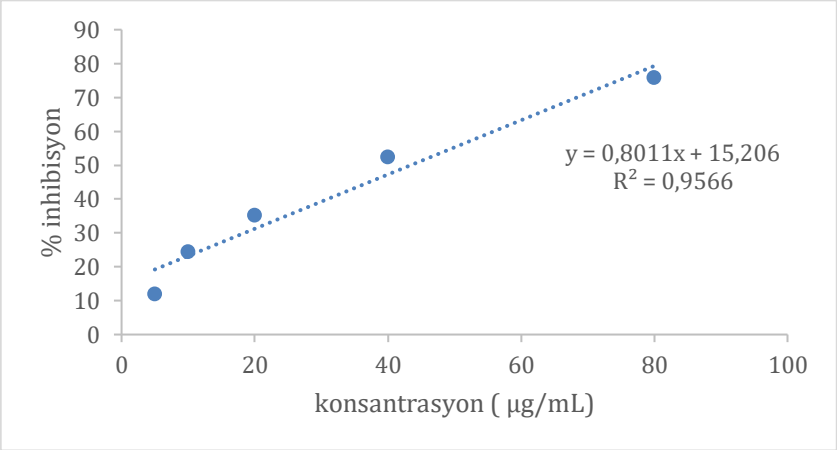
EK- 24. Kara mürver (Sambucus *nigra*) etanol ekstresinin ABTS• radikalini giderme aktivitesi (%)



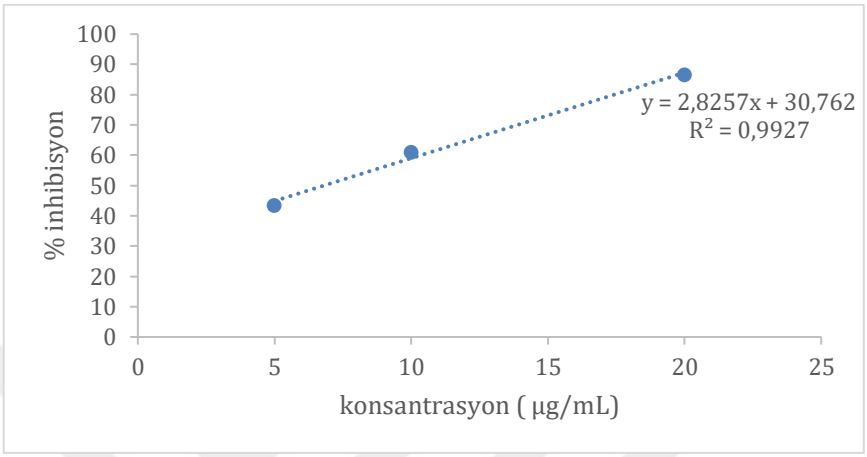
EK- 25. Kara mürver (Sambucus *nigra*) infüzyon ekstresinin ABTS• radikalini giderme aktivitesi (%)



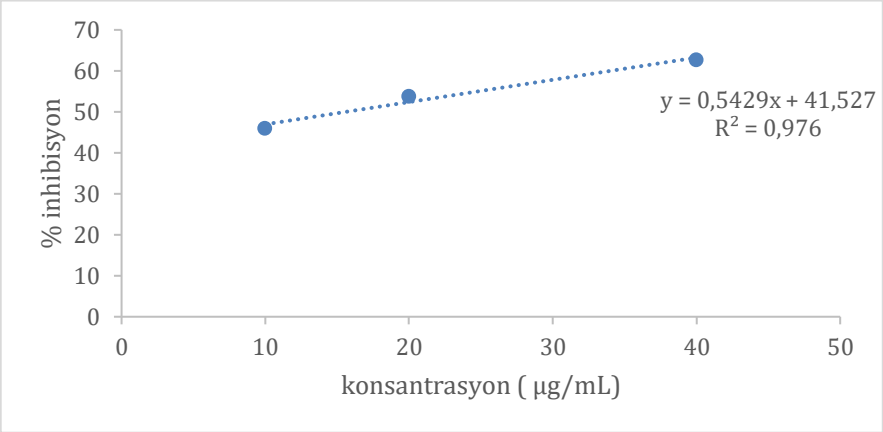
EK- 26. Defne çekirdeği (Laurus *nobilis* L) dekoksiyon ekstresinin ABTS$^{\bullet}$ radikalini giderme aktivitesi (%)



EK- 27. Defne meyvesi (Laurus *nobilis* L) dekoksiyon ekstresinin ABTS$^{\bullet}$ radikalini giderme aktivitesi (%)



EK- 28. Defne meyvesi (Laurus *nobilis* L) etanol ekstresinin ABTS• radikalini giderme aktivitesi (%)



EK-30. Bitki ekstraksiyonları



EK-31. ABTS deneyi

