www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 57, No. 5 P: 684-689
Oct 2014

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۵۷، شماره ۵
آبان ۹۳، صفحه: ۶۸۹ -۶۸۴

مقاله اصلی

بررسی ارتباط بین توازن پرواکسیدانت – آنتی اکسیدانت با نفریت لوپوسی

تاریخ دریافت: ۹۳/۲/۳ تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/٤

[۱] عباسعلی زراعتی
[۲] زهرا میرفیضی*
[۳] ایمان صنعتی
[۴] داریوش حمیدی علمداری
[۵] فرزانه شریفی پور
[۶] فرشته ممدوحی
[۷] ژاله شریعتی سرابی

۱، ۵- دانشیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
۲،۷- دانشیار روماتولوژی، مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
۳- دستیارداخلی، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
۴- استادیار بیوشیمی ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
۶- استادیار نفرولوژی مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

** دانشیار روماتولوژی، مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران*
تلفن: ۰۵۱-۳۳۸۴۱۰۱۳۶
email: mirfeiziz@mums.ac.ir

خلاصه

مقدمه

استرس اکسیداتیو ایجادشده با ازدیاد اکسیدانها وکاهش آنتی ااکسیدانها در پاتوژنز بیماری های متعددی ازجمله لوپوس دخالت دارند. جزئیات ارتباط بین آنتی اکسیدان و پرواکسیدان و افزایش بروز نفریت در بیماران لوپوسی نامشخص است. هدف این مطالعه بررسی نقش آنتی اکسیدان و پرواکسیدان و ارتباط آن با نفریت لوپوسی است.

روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد در سال۱۳۹۲ انجام شد. تعداد ۲۱ بیماربا نفریت لوپوسی و۲۲ بیمار مبتلا به لوپوس بدون نفریت مورد مطالعه قرار گرفتند.۲۳فرد سالم به عنوان گروه شاهدانتخاب شدند. بالانس پرواکسیدانت – آنتی اکسیدانت و سطوح ,AntidsDNA, ANA،C3 و C4اندازه گیری و معیار شاخص فعالیت بیماری اریتماتو لوپوس سیستمیک محاسبه شد. اطلاعات با آزمون های تی، پیرسون و اسپیرمن و نرم افزار SPSS مقایسه و تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

میانگین سطوح بالانس پرواکسیدانت – آنتی اکسیدانت دربیماران لوپوسی به طورمعنی داری نسبت به افراد شاهد بالاتر بود ولی بین دوگروه بیماران لوپوسی با وبدون نفریت تفاوت معنی داری مشاهده نشد. ارتباط معنی داری بین سطوح PAB[۱] با SLEDAI[۲] در کل بیماران لوپوسی وبیماران بانفریت لوپوسی مشاهده شد، ولی دربیماران بدون نفریت لوپوسی این ارتباط مشاهده نشد. در بیماران لوپوسی بین سطوح PAB با سطوح C4 ارتباط معکوس ومعنی داری مشاهده شد ولی سطوح PAB با C3و AntidsDNA ارتباط معنی داری نشان نداد. دربیماران با نفریت لوپوسی بین سطوح PAB با میزان پروتینوری ارتباط مستقیم ومعنی داری مشاهده شد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان دهنده افزایش روندهای استرس اکسیداتیو در بیماران لوپوسی نسبت به افراد شاهد و ارتباط توازن آنتی اکسیدان –اکسیدان با فعالیت بیماری در بیماران بانفریت لوپوسی بود.

کلمات کلیدی: بالانس پرواکسیدانت، آنتی اکسیدانت، لوپوس، بیماری اتوایمیون، نفریت

پی نوشت: این مقاله با حمایت مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه و حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد و تضاد منافعی وجود ندارد.

---

[۱] توازن بالانس اکسیدانت انتي اکسیدان (Prooxidant Antioxidant Balance)
[۲] ایندکس فعالیت بیماري لوپوس اریتماتوي سیستمیك (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Original Article

Assessment of correlation between prooxidant-antioxidant balance and nephritis in patients with systemic lupus erythematosus

Received: April 23 2014- Accepted: July 26 2014

1- Abbas Ali Zeraati
2- Zahra Mirfeizi*
3- Iman Sanati
4- Daryoush Hamidi Alamdari
5- Farzaneh Sharifipour
6- Fereshteh Mamduhi
7- Zhaleh Shariati Sarabi

1, 5- Associated Professor of Nephrology, Kidney Transplantation Complications Research Center, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2, 7- Associated Professor of Rheumatology, Rheumatic Diseases Research Center, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
3- Resident of Internal Medicine, Assistant at Kidney Transplantation Complications Research Center
4- Assistant Professor of Biochemistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
6- Assistant Professor of Nephrology, Kidney Transplantation Complications Research Center, Qaem Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

** Rheumatic Diseases Research Center, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*
Tel: +98 351 38410136
Email:mirfeiziz@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: The balance between oxidative stress and antioxidant activity is critical to the pathogenesis of many disorders including Lupus nephropathy. The relation between prooxidant – antioxidant in lupus patients with nephritis is unknown in detail. The aim of this study was to determine the Correlation between prooxidant – antioxidant balance (PAB) with lupus activity in patients with nephritis and without nephritis.

Methods: In this cross- sectional study that was conducted in 2013 in Imam Reza Hospital (Mashhad, Iran), Twenty-one lupus patients with nephritis and Twenty-two lupus patients without nephritis were enrolled in this study. Twenty-three healthy volunteer selected as a control group. PAB, C3, C4, ANA, and Anti ds DNA were measured and SLEDAI Score were calculated.

Results: The values of PAB in lupus patients were significantly higher than that in control group. However, there was no significant difference between PAB values among the two groups of lupus patients with and without nephritis. There was a significant direct correlation between the PAB values and SLEDAI in lupus patients with nephritis but not in lupus patients without nephritis. In lupus patients, an inverse correlation between PAB and C4 was observed. There was no indicative correlation between PAB values and Antids DNA and C3 in lupus patients. Moreover, there was a significant direct correlation between the PAB values and proteinuria in lupus patients with nephritis.

Conclusion: The results of this study indicated that oxidative stress processes were significantly higher in lupus patients in comparison with controls. There was correlation between PAB values and nephritis activity in lupus patients.

Key words: Lupus, Nephritis, Antioxidant, Prooxidant

Acknowledgement: This study was supported by Kidney Transplantation Complications Research Center and Mashhad University of Medical Sciences, further more there was not any conflict of interest in doing this research.

مقدمه

اریتماتو سیستمیک یک بیماری خودایمنی پیچیده با علت نامشخص است که با فعالیت مزمن سیستم ایمنی مشخص می شود واشکال ایمونولوژیک متعددی دارد که به طور عمده زنان بین ۱۵-۴۰ سال را گرفتار می کند (۲،۱). لوپوس می تواند اعضای مختلفی را درگیر کند که درگیری کلیوی یکی از نگرانی های مهم است و در حدود ۵۰٪ بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد و به طور مشخصی باعث افزایش مرگ ومیر شده است. بقای ۵ ساله در بیماران لوپوسی با درگیری کلیه علی رغم درمان کم می باشد (۳).

استرس اکسیداتیو ایجادشده با ازدیاد اکسیدانها وکاهش آنتی اکسیدانها در پاتوژنز بیماری های متعددی ازجمله نفریت لوپوسی دخالت دارند. متعاقب استرس اکسیداتیو یک پاسخ تطابقی سلولی اتفاق می افتد که نیازمند عملکردی تولید آنتی اکسیدان ها است. متعاقب استرس اکسیداتیو آسیب شدید به DNA پروتئین و چربی ها اتفاق می افتد. مکانیسم های متعددی در ایجاد استرس اکسیداتیو بیماران لوپوسی دخالت دارندکه افزایش تولید میتوکندریال گونه های اکسیژن واکنشی و کاهش فعالیت مکانیسمهای حفاظتی قابل اشاره هستند . استرس اکسیداتیو زمانی اتفاق می افتد که تولید اکسیدان ها یا گونه های واکنشی اکسیژن از ظرفیت آنتی اکسیدان ها تجاوز می کند (۴). شواهد زیادی وجود دارد که دفاع آنتی اکسیدانت در بیماران نفریت لوپوسی کاهش یافته است که شامل کاهش نسبت پلاسمایی کل سرمی آنتی اکسیدان ها و یا فعالیت کاوشی رادیکال های آزاد است که مهمترین آنها عبارتند از سوپراکسید دیس موتازکه این آنزیم مسئول سم زدایی رادیکالهای سوپراکسید به پراکسید هیدروژن وآب در اجزای داخل سلولی مختلف است. سایر آنزیم های آنتی اکسیدان شامل گلوتاتیون اکسیداز وکاتالاز هستند. این محیط پرواکسیدانت در بیماران لوپوسی ممکن است سبب از همگسیختگی اندوتلیال از طریق غیرفعال سازی اکسید نیتریت گردند بنابراین عدم تعادل بین عوامل pro-oxidant و antioxidant باعث افزایش شاخصهای استرس اکسیداتیو خواهد شد. که در نهایت عملکرد سلول را تحت تاثیر قرار می دهد (۵). با اندازه گیریPAB فعالیت اکسیدانت و آنتی اکسیدانت با هم بررسی می شوند و روش تازه ای است که ازترامتیل بنزوئیل (TMB) استفاده می شود و دو واکنش مختلف دریک آزمون صورت می گیرد: یکی واکنش آنزیماتیک کروموژن TMB و به یک کاتیون رنگی با پراکسیدا اکسیده می شود و دریک واکنش شیمیایی کاتیون TMB به یک ترکیب غیر رنگی آنتی اکسیدانت تبدیل می شود و یک اندکس ردوکس می سازد.

روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی در سال ۱۳۹۲ در بیمارستان امام رضا مشهد انجام شد. از ۴۳ بیمار لوپوسی مراجعه کننده به کلینیک های نفرولوژی وروماتولوژی بیمارستان امام رضا (ع) شرح حال کامل گرفته شد و بیماران تحت معاینه دقیق قرار گرفتند و ازبیماران رضایت نامه اخذ گردید. اطلاعات پایه مورد بررسی شامل سن، جنس و طول مدت بیماری ثبت شد. بیماران به دو گروه شامل ۲۱ بیمار نفریت لوپوسی و۲۲ بیمار بدون نفریت لوپوسی تقسیم شدند و یک گروه ۲۲ نفر شاهد سالم نیز انتخاب شد. همسان سازی سه گروه بر اساس سن وجنس صورت گرفت. تشخیص بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتو سیستمیک بر اساس مشاهده وجود ۴ معیار از ۱۱ معیار انجمن روماتولوژی امریکا[1] ۱۹۸۲ (۱. راش پروانه ای ۲. راش دیسکوئید ۳. آرتریت ۴. سروزیت ۵. زخم های دهانی ۶. حساسیت به نور ۷. اختلالات عصبی(سایکوز،تشنج) ۸ اختلالات کلیوی (دفع پروتئین بیش از ۰/۵ گرم در روز یا بیش از +۳ و یا کست سلولی در ادرار) ۹. اختلالات خونی (آنمی همولیتیک، لکوپنی، لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی) ۱۰. اختلالات سیستم ایمنی(AntidsDNA، Anti Sm، آنتی بادی آنتی کاردیولیپین) ۱۱. آنتی بادی ضد هسته (ANA)) می باشد.

تشخیص نفریت لوپوسی براساس وجودپروتئین بیشتر از ۵۰۰mg در ادرار ۲۴ ساعته ویاسدیمان ادراری فعال ودر صورت نیاز بیوپسی کلیه می باشد.

معیارهای فعالیت لوپوس براساس پرسشنامه معیار فعالیت بیماری لوپوس[2] می باشدکه به تایید دانشگاه تورنتو کانادا رسیده است. که در آن تشنج، سایکوز، سندرم ارگانیک مغزی، اختلالات بینائی، اختلالات اعصاب مغزی ، سر درد لوپوسی، حوادث عروقی مغزی و واسکولیت ۸ امتیاز، آرتریت، میوزیت، کست های ادراری، هماچوری، پروتئینوری، پیوری ۴ امتیاز و راش، آلوپسی،زخمهای مخاطی، پلورزی، پریکاردیت و سطح پائین کمپلمان و افزایش DNA Binding ۲ امتیاز و تب و ترمبوسایتوپنی و لکوپنی دارای ۱ امتیاز است. در وضعیت ناشتا یک نمونه خون به مقدار پنج سی سی از ورید بازویی گرفته شدکه PAB اندازه گیری شد. ارزیابی PAB با مساعدت TMB و TMB^+ طی دو واکنش مختلف انجام می شود. اولی واکنشی است آنزیمی کهTMB توسط آنزیم پراکسیداز به TMB کاتیون دار اکسیده می شود و دیگری واکنشی است که ترکیب کاتیون دار توسط آنتی اکسیدانها احیا می گردد. درابتدا TMB معمولی و TMB کاتیون دار

[1] American College of Rheumatology (ACR)
[2] Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2k)

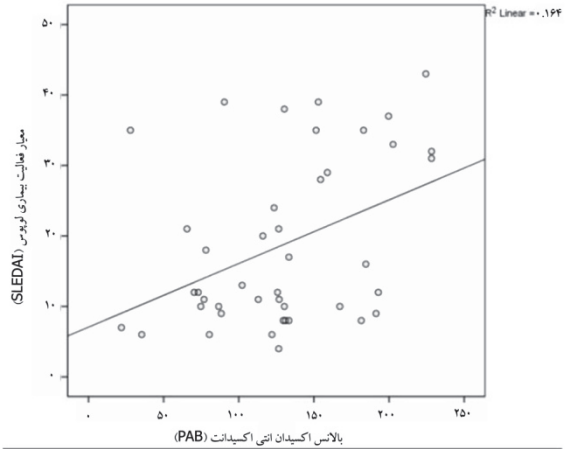
را به همراه اسید اوریک از فریزر خارج نموده و پس از آنکه یخ آنها ذوب شد. دو ترکیب آخر را بمدت ۶- ۷ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه قرارداده تا چنانچه ذرات هنوز به طور کامل ذوب نشده اند، حل شوند. در حد فاصلی که TMB معمولی، TMB کاتیون دار و اسید اوریک به حالت مایع در می آیند، ۲۰ مایکرولیتر از نمونه های سرم برداشته و در دو چاهک پلیت الایزا تقسیم شد. به طوری که به هر چاهک ۱۰ مایکرولیتر از سرم بیمار اضافه شد. ۴۰ میلی لیتر از بافر استات سدیم با pH =۵/۶ را به داخل دو لوله فالکن جدا به طوری که در هرکدام به میزان ۲۰ میلی لیتر تقسیم نموده و به هرلوله فالکن ۴۰۰ میکرولیتر از TMB معمولی و ۲ میلی لیتر از TMB کاتیون دار اضافه شود.

ده میکرو لیتر از نمونه های استاندارد به ترتیب به چاهکهای C, B, E, D و F ردیف اول اضافه شد. به تمام چاهکهای حاوی نمونه و استانداردها، ۲۰۰ میکرولیتر از محلول موجود در لوله فالکن اضافه نموده و در شرایط تاریک به مدت ۱۲ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد قرار می گیرد. پس ازاتمام ۱۲ دقیقه و حصول رنگ آبی، به هر چاهک ۵۰ میکرولیتر اسید کلریدریک ۲ نرمال اضافه نموده و جذب شدت رنگ حاصله را در طول موج ۴۵۰ نانومتر توسط دستگاه الایزا ریدر قرائت گردید.

داده های توصیفی به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان می شوند. مقایسه بالانس پرواکسیدانت آنتی اکسیداتیو بین گروههای با وبدون نفریت لوپوسی با استفاده از آزمون تی انجام می شود. برای بررسی همبستگی بین بالانس پرواکسیدانت آنتی اکسیداتیو با SLEDAI و Anti DS DNA در هر گروه از آزمون پیرسون و یا آزمون اسپیرمن استفاده خواهد شد. تحلیل آماری با استفاده از SPSS انجام می شود. Pvalue کمتر از ۵% از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

جدول شماره ۱ میانگین و انحراف معیار بیماران، سطوح PAB، سطوح C3 Anti dsDNA، C4، C3 و SLEDAI را در دوگروه بیماران با و بدون نفریت لوپوسی و گروه شاهد نشان می‌دهد. میانگین سطوح PAB دربیماران لوپوسی به طورمعنی داری نسبت به افراد شاهد بالاتر بود. میانگین سطوح PAB دربیماران با نفریت لوپوسی نسبت به افراد لوپوسی بدون نفریت بالاتر بود ولی این تفاوت معنی دارنبود. میانگین سطوح PAB در بیماران لوپوسی به طورمعنی داری نسبت به افراد شاهد بالاتر بود ولی بین دوگروه بیماران لوپوسی با وبدون نفریت تفاوت معنی داری مشاهده نشد. ارتباط معنی داری بین سطوح PAB با SLEDAI در کل بیماران لوپوسی (r=۰/۴۱، p=۰/۰۰۷) و بیماران بانفریت لوپوسی (r=۰/۴۹، p=۰/۰۱). مشاهده شد، ولی دربیماران بدون نفریت لوپوسی (r=۰/۰۰۲، p=۰/۹۹). این ارتباط مشاهده نشد. در بیماران لوپوسی بین سطوح PAB با سطوح C4ارتباط معکوس ومعنی داری مشاهده شد (r=۰/۶۳ ، p=۰/۰۰۱). ولی سطوح PAB با C3و AntidsDNA ارتباط معنی داری نشان نداد. دربیماران با نفریت لوپوسی بین سطوح PAB با میزان پروتینوری ارتباط مستقیم ومعنی داری مشاهده شد (r=۰/۴۶ ، p=۰/۰۰۷).



نمودار شماره ۱- ارتباط بین سطوح سرمی PAB وSLEDAI

جدول شماره۱- میانگین و انحراف معیار بیماران، سطوح PAB، Anti dsDNA،C4،C3 وSLEDAI در بیماران لوپوسی با و بدون نفریت وگروه شاهد

	بیماران لوپوسی با نفریت	بیماران لوپوسی بدون نفریت	گروه شاهد	P Value (آماره)
سن(سال)	۳۴/۳۸ ± ۱۱/۶۹	۳۳/۹۵ ± ۱۲/۸۱	۲۹/۳۸ ± ۸/۰۲	(One Way ANOVA)۰/۹۱
PAB*(HK)	۱۴۰/۶۹ ± ۶۱/۲۹	۱۱۷/۶۹ ± ۴۲/۰۶	۶۸/۶۵ ± ۲۵/۳۳	(One Way ANOVA)*۰/۰۰۱
C3*	۳۵/۲۵ ± ۱۲/۶۵	۸۵/۴۸ ± ۵۰/۲۶	-	(T TEST)۰/۰۰۱
C4*	۱۰/۹۱ ± ۴/۹۲	۳۶/۰۲ ± ۱۹/۱۹	-	(T TEST)۰/۰۰۱
SLEDAI*	۲۷/۹۵ ± ۱۰/۳۲	۹/۸۶ ± ۳/۲۵	-	(T TEST)۰/۰۰۱
ANTIdsdna*	۵۵۹/۴۶ ± ۲۳۵/۸۶	۱۹۶/۶۸ ± ۱۵۸/۵۷	-	(T TEST)۰/۰۰۱

* تفاوت مقادیر PAB بین گروه شاهد با دوگروه دیگر معنی دار است.

بحث

گونه های اکسیژن واکنشگر مانند آنیون سوپراکسید در طی اعمال طبیعی سلول تولید و خاصیت واکنشگری بالای این گونه ها به اکسیداسیون لیپیدها و دیگر مولکولهای حیاتی منجر می گردد. تعادل بین تولید گونه های اکسیژن واکنشگر و فعالیت آنتی اکسیدانی در پاتوژنز بیماریهای مربوط به استرس اکسیداتیو لازم و ضروری است. بررسی ها نشان می دهند که گونه های اکسیژن واکنشگر از جمله فاکتورهای خطر مهم در پاتوژنز تعدادی از بیماری ها است که در آنها سیستم آنتی اکسیدانی دچار آسیب می شود. اگرچه پاتوژنز بیماری لوپوس مولتی فاکتوریال است ولی گزارش شده است که استرس اکسیداتیو در لوپوس ونفریت لوپوسی افزایش دارد (۶). در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۰ توسط مورگان[1] و همکاران انجام شد، ظرفیت آنتی اکسیدان تام (TAC) و گونه های واکنشی اکسیژن در ۶۸ بیمار با نفریت لوپوسی را با ۲۰ فرد شاهد مقایسه کردند و سطوح TAC به طورمعنی داری در گروه نفریت لوپوسی پایینتربود و در حالی که گونه های واکنشی اکسیژن بالاتر بود. در بیماران با نفریت لوپوسی وضعیت اکسیداتیو حتی بدون وجود علایم بالینی فعالیت بیماری مختل بود (۷). ناکامورا[2] نیز در سال ۲۰۰۵ نشان داد که تجویز آنتی اکسیدان ایکوزاپنتانوئیک اسید سبب کاهش سطوح ۸ ایزوپروستان در بیماران با نفریت لوپوسی می شود (۸). بسیاری از محققان افزایش پراکسیداسیون چربی وکاهش سطوح گلوتاتیون را در مدل حیوانی وانسانهای مبتلا به بیماری لوپوس نشان داده اند (۹). تئوتانوم[3] در سال ۲۰۰۹ ارتباط معنی داری را بین سطوح پلاسمایی گلوتاتیون وفعالیت بیماری لوپوس نشان داد (۱۰) سطوح افزایش یافته سوپراکسید و پراکسید هیدروژن توسط لکوسیتهای محیطی را بدون هرگونه کاهشی در سطوح متیل مالونیل آلدئید نشان داد (۱۱). توری[4] همکارانش درسال۱۹۹۷ نشان دادند که سطوح سوپراکسید دیس موتازگلبولهای قرمز وفعالیت کاتالاز دربیماری گلومرولی کاهش یافته است و سطوح گلوتاتیون اکسیدشده در گلبولهای قرمز افزایش یافته است و ارتباط معنی داری بین پراکسیداسیون چربی ها درگلبولهای قرمزو فعالیت بیماری گلومرولی در بیماران با نفریت لوپوسی نشان داد (۱۲).

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان دهنده افزایش روندهای استرس اکسیداتیو دربیماران لوپوسی نسبت به افراد شاهد بود. علی رغم آن که میانگین سطوح PAB دربیماران با نفریت لوپوسی نسبت به افراد لوپوسی بدون نفریت بالاتر بود ولی این تفاوت معنی دارنبود در این مطالعه بین توازن آنتی اکسیدان - اکسیدان با SLEDAI دربیماران بانفریت لوپوسی ارتباط معنی داری وجود داشت .

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دکتر ایمان صنعتی، جهت اخذ درجه دکتری تخصصی و طرح تحقیقاتی مصوب به شماره ۹۱۰۳۴۶ و با حمایت مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه وحمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

[1] Morgan
[2] Nakamura
[3] Tewthanom
[4] Turi

References

1. Doria A, Briani C. Lupus: Improving long-term prognosis. Lupus 2008;17(3):166-170.
2. Vyse TJ, Kotzin BL. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus. Annu Rev Immunol 1998;16:261-292.
3. Tsokos GC, Kammer GM. Molecular aberrations in human systemic lupus erythematosus. Mol Med Today2000;6(11):418-424.
4. Avalos I, Chung CP, Oeser A, Milne GL, Morrow JD, Gebretsadik T, *et al*. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: Relationship to disease activity and symptoms. Lupus 2007;16(3):195-200.
5. Bae SC, Kim SJ, Sung MK. Impaired antioxidant status and decreased dietary intake of antioxidants in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2002;22(6):238-243.
6. Alves JD, Ames PR. Atherosclerosis, oxidative stress and auto antibodies in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. Immunobiology 2003;207(1):23-28.
7. Morgan PE, Sturgess AD, Davies MJ. Increased levels of serumprotein oxidation and correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005;52(7):2069-2079.
8. Nakamuran, Kumasaka R, Osawa H, Yamabe H, Shirato K, Fujita T, *et al*. Effects of Eicosapentaenoic Acids on Oxidative Stress and Plasma Fatty Acid Composition in Patients with Lupus Nephritis. In Vivo2005;19(5):879-882.
9. Kurien BT, Scofield RH. Lipid peroxidation in systemic lupus erythematosus. Indian J ExpBiol 2006;44(5):349-356.
10. Tewthanom K, Janwityanuchit S, Totemchockchyakarn K, Panomvana D. Correlation of Lipid Peroxidation and Glutathione Levels with Severity of Systemic Lupus Erythematosus: A Pilot Study from Single Center. J Pharm Pharmaceut Sci 2008;11(3):30-34.
11. Serban MG, Tănăseanu S, Bâră C. Oxidant stress and antioxidant protection in lupus nephropathy. Rom J Intern Med 1996 Jan-Jun;34(1-2):105-109.
12. Turi S, Nemeth I, Torkos A, Saghy L, Varga I, Matkovics B, *et al*. Oxidative stress and antioxidant defense mechanism in glomerular diseases. Free Radic Biol Med 1997;22(1-2):161-168.