



Akciğer Hastalığı Patogenezinde Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistemin Rollerini

Roles of Oxidative Stress and Antioxidant System in Pathogenesis of Lung Diseases

Resul Yılmaz

Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

ÖZ

Akciğer dokusu, ksenobiyotikler (paraquat, bleomisin..), enflamasyon, iskemi reperfüzyonu, mineral tozuna maruz kalma veya normobarik saf oksijen seviyelerinde bile farklı şekillerde zarar görebilir. Reaktif oksijen türleri, gözlenen pulmoner doku hasarından kısmen sorumludur. Bu derlemede toksisiteye yol açan çeşitli mekanizmalar ve insan vücudunun korunma mekanizmaları anlatılmaktadır. Reaktif oksijen türleri bronkokonstriksiyona neden olur, mukus sekresyonunu yükseltir ve ödem oluşumuna yol açan mikrovasküler sızıntıya neden olur. Reaktif oksijen türleri, muskarinik reseptör aracılı kasılma ile pulmoner düz kasın β -adrenerjik aracılı gevşemesi arasında otonomik bir dengesizliğe neden olabilir. E vitamini ve selenyum, bu iki reseptör tepkisi arasındaki bu dengede düzenleyici bir role sahiptir. Otonom dengesizlik, akciğer iltihabında ortaya çıkan bronşiyal aşırı tepkisizliğin gelişiminde rol oynayabilir. Son olarak, Birbirinden farklı olan akciğer hastalıkları ile ilişkili antioksidan enzim regülasyonlarının belirlenmesi akciğerin bu akut-kronik hastalıklarına yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarına yol gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer, oksidatif stres, antioksidan sistem, oksijen radikalleri, serbest radikaller

GİRİŞ

Oksidatif stresin arttığı ya da antioksidan aktivitenin yetersiz kaldığı bir çok durumda serbest radikaller, diyabet, kollajen doku hastalığı hatta psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde önemli roller almaktadır (1-5). Oksijen canlılar için gerekli olan ve atmosferde %21 oranında bulunan en önemli moleküllerin başında gelir. Bir çok hücrede hayatın devamı için gerekli enerjiyi üretme sürecinde organik moleküllerin oksidasyonunda kullanımı zorunludur (6).

ABSTRACT

Lung tissue can be damaged in different ways by xenobiotics (paraquat, bleomycin..), inflammation, ischemia reperfusion, exposure to mineral dust or even normobaric pure oxygen levels. Reactive oxygen species are partially responsible for observed pulmonary tissue damage. In this review, various mechanisms leading to toxicity and protection mechanisms of the human body are described. Reactive oxygen species cause bronchoconstriction, increase mucus secretion, and cause microvascular leakage leading to edema formation. Reactive oxygen species can cause an autonomic imbalance between muscarinic receptor mediated contraction and β -adrenergic mediated relaxation of pulmonary smooth muscle. Vitamin E and selenium have a regulatory role in this balance between these two receptor responses. Autonomic imbalance may play a role in the development of bronchial hyperresponsiveness that occurs in lung inflammation. Finally, determination of antioxidant enzyme regulations associated with different lung diseases may lead to new diagnosis and treatment approaches for these acute or chronic lung diseases.

Keywords: Lung, oxidative stress, antioxidant system, oxygen radicals, free radicals

Hemen hemen bir tenis kortu büyüklüğünde yüzey alanına sahip akciğer (7). insanda atmosferik oksijene en çok maruz kalan en önemli organdır. Oksijenin hayati önemi olmasın rağmen aynı zamanda toksiktir. Serbest oksijen ve serbest nitrojen radikalleri akciğer fonksiyonlarını bozabilecek toksik süreçleri indükleyebilirler (8-11). Serbest radikaller metabolik reaksiyonlarla endojen (mitokondri ETS zinciri, fagosit aktivasyonu). olarak üretilebildiği gibi eksojen (hava kirliliği, sigara dumanı). yollarla da alınabilir (12-13).

Corresponding Author: Resul Yılmaz

Address: Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

E-mail: drresul@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 07.07.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 15.07.2020





Serbest radikaller bir çok fizyolojik fonksiyonun düzenleminde temel rol oynamasına rağmen aşırı üretildiğinde yıkıcı etkiye sahiptir (8,9,13-16). Hücrenin ana bileşenleri olan membran lipidleri, protein, karbonhidrat ve DNA'sına doğrudan zarar verir (17,18). Ek olarak oksidan ajanlar hücre dışı proenzimleri aktifleştirip proteaz ve inhibitör enzimleri düzenleyerek ve moleküllerin üç boyutlu yapılarını etkileyerek hasarı indirek olarak daha da arttırabilir (14,19-21). Böylelikle oksidan ajanlar ve enzimatik hasar bir noktada kesişirler ve birbirlerinin etkilerini daha da arttırabilirler. DNA düzeyinde de nükleer faktör KB ve aktivatör protein 1 gibi tarskripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, sinyal iletimi, proinflamatuvar mediatör genlerin ekspresyonunda artışa yol açar (15).

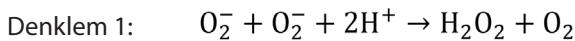
Bu kadar fazla oksidan ajanla mücadele için akciğerlere birçok antioksidan elemanı bahşedilmiştir. Enzimatik olmayan antioksidan vitaminler; vitamin C, E, beta karoten, urik asit, glutatyon ve enzimatik olarak superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, hem oksijenaz1, redoksinler (22).

Bu derlemede akciğerlerin normal fizyolojisinde ve akciğer hastalıklarının etyopatogenezinde oksidatif stres ve antioksidan sistemin rollerini tartışacağız.

SERBEST RADİKALLER

Serbest radikal, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan atom grubu yada moleküler yapılar olarak tanımlanırlar. Bu eşleşmemiş elektronun varlığı nedeniyle yüksek derecede reaktifdirler. Hücrenin önemli bileşenleri ile etkileşir ve hücrede fonksiyon bozukluğuna yada ölümüne yol açabilir (23). Serbest oksijen radikali oksijen radikalini içeren grubu temsil eden bir addır ve süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH), peroksil (RO_2) ve hidroperoksil (HO_2) radikalleri ve radikal olmayan oksitleyici ajanlardan hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl), ve ozonu içerir ki bunlar kolayca radikale dönüşebilir (23).

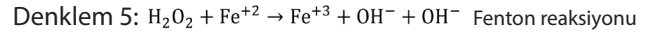
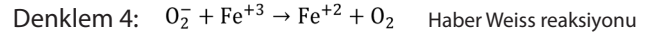
Fizyolojik şartlarda hücre içi O_2^- en önemli üretim yeri mitokondriedir. Diğer önemli kaynak ise NADPH oksidaz enzim sisteminin bulunduğu nötrofil, monosit ve makrofajlardır. Ayrıca sitokrom P450, monoaminoksidaz ve lipoksijenazlar da üretime katkıda bulunur (13,24-26). stabil olmadığından yarıömrü milisaniyeler ile ölçülür ve negatif yüklü olduğundan membranları geçemez (27). Fazlaca üretilen O_2^- aerobik organizmalarda SOD ile H_2O_2 'ye dönüştürülür (28).



H_2O_2 daha zayıf oksitleme potansiyeline sahiptir ve yükü olmadığından membranları geçebilir. Bazı durumlarda metabolik sinyal olarak rol alır (22,29). H_2O_2 katalaz (denklem 2) ve peroksidazlar (denklem 3) ile H_2O ya çevrilir.

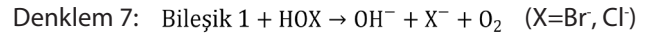


O_2^- ve H_2O_2 'nin kimyasal reaksiyon kapasitesi sınırlı olduğundan asıl zararlı etkilerini canlılarda hidroksi radikali (OH) oluşturarak gösterir (16). Geçiş elementlerinin kullanıldığı bir seri reaksiyon sonucu OH ortaya çıkar.



Süperoksit Cu^{+2} ve Fe^{+3} kullanabilir. Sonuç olarak bu reaksiyona geçiş etallerinin katalizlediği Haber

Weiss reaksiyonu adı verilir (30,31). Hidroksil radikali oluşumunun alternatif yolu ise nötrofil spesifik peroksidaz (MPO) ve eozinofil spesifik peroksidazdır (EPO). Sırasıyla HOCl ve HOBr oluşumunu katalizlerler (Denklem 6). Bu hipohalöz asitler O_2^- ile etkileşince OH. oluştururlar (Denklem 7) (32,33). Oluşan bu hidroksil radikali oldukça aktiftir ve hemen her molekül ile reaksiyona girebilir (34-36).



Nitrik oksit (NO) endojen olarak yarı esansiyel aminoasit olan L-arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) ile sentezlenir (37-39). Nitrik oksit O_2 ile otookside olabilir ve nitrit (NO_2^-) oluşur. Nitrit, MPO ve EPO için substrattır ve peroksidaz katalizli oksidasyon sonucu nitrojen dioksit radikali (NO_2) ortaya çıkar (32,40-42). Nitrik oksidin oksidatif metabolizması sonucu karsinojenik nitrozaminler ortaya çıkabilir (43,44). Nitrik oksidin (NO) diğer serbest radikaller ile hızlı reaksiyonu serbest nitrojen radikallerini (RNS) ortaya çıkaran en önemli yollardan biridir (45,46). Oluşan RNS aromatik amonoasitler, lipid, DNA bazlarını nitritler. Tiyol rezidüleri ile reaksiyona girer. DNA bazlarının nitrozatif deaminasyonu sonucu mutajenik etki gösterir. Ayrıca oksidatif ajanlarla mücadele eden glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon redüktaz, glutatyon S transferaz, Gama glutamil sistein sentazı inhibe eder (47).

Diabetes mellitusda bir çok farklı metabolik süreç sonucu glikosidasyon oluşur. O_2^- ve indirgenmiş geçiş metalleri ortaya çıkar. Haber Weiss – Fenton reaksiyonu ile hidroksi

ENZİMATİK OLMAYAN ANTIOKSIDANLAR	ENZİMATİK ANTIOKSIDANLAR
Askorbik asit	Süperoksit Dismutaz
Glutatyon	GSH peoksidaz
Ürik Asit	Hemoksijenaz1
Albumin	Peoksiredoksin
Alfa Tokoferol	Tiyoredoksin
Beta Karoten	Glutaredoksin
Trasfrerin, Laktoferrin	
Seruloplazmin	
Bilirubin	
Taurin, Sistein	

radikali OH üretilir (Denklem 4-5) (48). Bu reaksiyon sonucu ortaya çıkan advanced glycation end products (AGE) arter duvarı ile etkileşir.

ANTIOKSİDAN SİSTEM

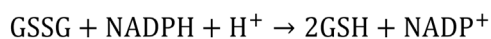
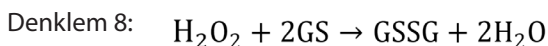
Oksidan ajanların fizyolojik fonksiyonları ve verebileceği hasar arasındaki denge bu ajanların oluşum ve uzaklaştırılması arasındaki dengeye bağlıdır. Antioksidanlar hücre içi-dışı, enzimatik olan olmayan, primer-sekonder-terciyer olarak sınıflandırılabilir (49). Daha çok kabul gören enzimatik ve enzimatik olmayan ayrımıdır. Bir çok antioksidan molekül doğrudan oksidan ajan ile etkileşirken bazıları enzimler uzaklaştırma ve tamir görevi alır. Bazı antioksidanların prooksidatif özellik taşıdığı da gösterilmiştir (27).

Askorbik asit ve alfa tokoferol sinerjistik etki ile serbest radikaller için doğrudan scavenger olarak etki ederler (50,51). Ayrıca ürik asit radikalini tamir ederler. Askorbik asidin birçok enzim için kofaktör görevi de vardır (52). Prooksidan özelliği de bulunduğu için major antioksidan olarak kabul edilmez ancak in vivo hasar oluşturduğuna dair çok az kanıt vardır ve toksik olarak kabul edilmemektedir (53,54). Albumin geçiş metalleri ve bilirubin gibi hidrofobik molekülleri bağlayabilir (55). Ürik asit hidrosil, superosid ve peroksil gibi bazı radikaller ile hızla etkileşir ve ürik asit radikalı oluşur, ancak bu ürünün aktivitesi çok düşüktür ve bazı enzimler ile kolayca inaktive edilir (56). Transferrin, Laktoferrin ve seruloplazmin gibi metal bağlayıcı ajanlar metallerin neden olduğu hasardan korur (54,57,58). Bilirubin lipid peroksid radikallerini bağlar, taurin hipokloröz asit için deaktivatör görevi alır, sistein sulfidril gruplarını vererek etki eder (59,60).

Süperoksid dismutaz (SOD), vücudumuzda hemen hemen her hücrede bulunur. Üç tipi vardır. Cu/Zn SOD özellikle sitozolde, Mn SOD mitokondri ve Tip II pnömositlerde, Eksta sellüler SOD hücre dışında yerleşiktir. O₂ yi H₂O₂'ye dönüşüm reaksiyonu için en önemli enzimdir (Denklem1) (21).

Katalaz, karaciğer ve eritrositlerde özellikle bol miktardadır, alveoler tip II Pnemosit ve amkrofaillarda bulunur. Bu hücrelerde peroksidomlarda yerleşiktir ve yüksek konsantrasyonda H₂O₂ varlığında daha aktiftir. Dismutaz reaksiyonunu katalizler (61). H₂O₂, metil ve etil peroksit moleküllerini indirger, büyük moleküler peroksitleri etkilemez (62).

Glutatyon peoksidaz; selenyum bağımlı ve bağımsız antioksidan enzim ailesidir. H₂O₂ indirgenmesinde merkezi roledir (Denklem 8).



Çoğu hücrede sitozolde bulunur. Düşük konsantrasyonda H₂O₂ varlığında katalazdan daha aktiftir ve katalazın indirgeyemediği büyük moleküllü lipid peroksitleri de indirgeyebilir (63).

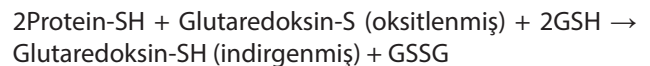
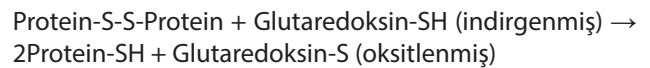
Hem oksijenaz, enflamasyon ve oksidatif stresten koruyucu olarak rol alan heat shock proteinleri ailesindedir. Hiper-ve hipoksi, sitokinler, lipopolisakkaritler, oksidatif stres hem oksijenaz ekspresyonunu artırır (64,65).

Tiyoredoksinler, flavoprotein ailesindedir ve major disülfid indirgeyicileridir. Tiyoredoksin ve tiyoredoksin redüktaz bileşenleri bu sistemi oluşturur. Etkisi için NADPH'a ihtiyaç duyar (rahman Fig 5). Hücre proliferasyonu, transkripsiyonel faktörlerin tiyol-ditiyol değişimi gibi birçok hücre fenomeninde rol aldığı gibi eksojen oksidanlardan da korur (66).

Peroksiredoksinler, lipid peroksit ve hidrojen peroksidi indirgemeyi katalizleyen bir grup proteindir (67). Selenyum içermezler. Fizyolojik rolleri tam olarak bilinmemekle birlikte hücre içi sinyal iletiminde rol alırlar ve oksidan ajana maruz kalındığında bu sinyal iletiminin artırarak etki ettiği düşünülmektedir (68).

Glutaredoksinler, etki etmeleri için GSH gereken tiyol-disülfid oksidoredüktazlardır. Kendi yapısındaki sülfidril grubunu kullanarak protein disülfidi indirger ve kendisi oksitlenir. GSH ile tekrar indirgenir. Akciğer makrofajlarında yüksek konsantrasyonda saptanması akciğer hastalıklarında rol aldığını düşündürmektedir (Denklem 9) (69).

Denklem 9:



AKCİĞERLERİN OKSİDATİF STRES KAYNAKLARI

Fizyolojik şartlarda en önemli ROS kaynağı mitokondrilerdir. Mitokondri iç zarında ETZ tarafında sürekli O₂ üretilir. Dış membrandaki monoamin oksidaz organik aminlerin deaminasyonunu katalizler ve H₂O₂ oluşumunu hızlandırır. Nötrofillerde bulunan NADPH oksidaz ise diğer önemli ROS kaynağıdır. İskemi-reperfüzyon, hiperansiyon ve atreoskleroz gibi patolojik durumlarda hücre içini etkilerken aynı zamanda mikroorganizmalar karşı savunma sisteminde de rol alır (13,23-25).

Bazı hücrelerde ksantin oksidaz (XOR) bulunur, hipoksantinden ürik asit oluşumunu katalizler (56). Fizyolojik şartlarda ksantin dehidrogenaz (XD) olarak bulunur. Sülfidril gruplarının oksitlenmesi ya da proteoliz ile ksantin oksidaza (XO) dönüşür. Bu sıra büyük miktarda H₂O₂ ve O₂ açığa çıkar. Bu reaksiyon iskemi-reperfüzyonda önem kazanır. Ayrıca NO ile de reaksiyona girip

peroksinitrit oluşturabilir (70). Diğer taraftan ürik asit oluşturduğu için potansiyel bir antioksidandır. Araşidonik asit metabolizması sırasında ROS ortaya çıkar (71).

Lizozomal membranda lizozom içi pH'ı sabit tutmak için ETZ mevcuttur. Bu sistem çalışınca hidroksil radikali ortaya çıkar (72).

Akciğerde bulunan hücreler, potansiyel olarak çeşitli enzimler ile birçok oksidan ajan üretme özelliğine sahiptir (Tablo 2). Enflamasyon sırasında en önemli ROS kaynağı fagositler olarak kabul edilir ancak hangi hücrenin hangi hastalıkta rol aldığı halen açık değildir. Son zamanlarda hastalıkta hücrelerin rolünden çok fizyolojik olaylarda ROS'un etkisi araştırılmaktadır.

Nötrofil	Bakterisidal etki için ROS üretir. NADPH oksidaz, MPO, XOR
Eozinofil	Allerji ve bakterisidal etki. NADPH oksidaz, EPO
Alveoler Makrofaj	NADPH oksidaz
Periferik Monosit, makrofaj	XOR
Tip II Pnömosit	Bazı enzimler ile ROS üretir
Endotelial hücreler	NADPH oksidaz, XOR, Fe iyonları
Düz kas hücreleri	NADPH benzeri oksidaz
Akciğer Fibroblastları	NADPH oksidaz, NADP oksidaz
Mast Hücresi	??*

AKCİĞERLERİN ANTIOKSIDAN SAVUNMA SİSTEMİ

Geniş yüzey alanına sahip akciğerlerde maruz kaldığı oksidanlar ile mücadele için hücre içi ve dışı birçok antioksidan sistem görev almaktadır. Hücre içi antioksidan sistemler normal redoks durumunu sürdürmeye çalışırlar, ek olarak epitelyal yüzey sıvısında normalin onlarca katı GSH, SOD, katalaz, GPX bulunur (73-75). Enzimatik olmayan oksidan temizleyiciler vitamin c vitamin e seruloplazmin, transferrin, urik asit, bilirubin enzimatik antioksidanlara yardımcıdır ve epitelyal yüzey sıvısında da bulunurlar.

OKSİDATİF STRES VE AKCİĞER HASTALIKLARI

ASTİM: Oksidan ajanlar astım için karakteristik olan havayolu enflamasyonu ve aşırı duyarlılığına neden olurlar (76,77). Nötrofil, eozinofil ve diğer enflamatuvar hücrelerin ROS ürettiği de bilinmektedir. Astımlı hastaların serum ve soluk havasında artmış düzeyde H₂O₂, 8-isoprost, CO ve akciğer hücrelerinde SOD ve GPX saptanmıştır (75,77). Bu hastaların idrar, serum ve akciğer lavaj incelemelerinde peroksidasyon ürünleri yüksek oranda bulunmuştur (78,79). Dışarıdan verilen oksidan uyarı da astım, allerjik hastalık riskini artırır. Ozon ve dizel egzoz partikülleri astım atağını provoke edebilir (80,81).

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI: Tam olarak geridönüşümlü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalıktır, ilerleyicidir ve zararlı gaz ve partiküllere karşı akciğerin anormal enflamatuvar yanıtıdır (82). Klinik olarak amfizem ve kronik bronşit olarak belirir (83). Klinik ve laboratuvar çalışmalarında oksidan ajanların pastalık etyopatogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Eksale nefes kondensatı, balgam ve lavaj sıvılarında oksidan düzeyleri yüksek bulunmuştur (84). Enflamasyon bölgesine göç eden nötrofil ve makrofajlardan ROS salınımı artar ve lipid peroksidasyon ürünleri serum, idrar ve eksale nefes kondensatında yüksek olarak saptanabilir (85,86).

AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU: ARDS akut akciğer hasarının ağır formudur ve ani başlangıç, bozulmuş gaz alışverişi, azalmış statik kompliyans ve hidrostatik olamayan akciğer ödemi ile karakterizedir (87). ROS'un pulmoner vasküler endotel hasarına yol açtığını düşündüren bulgular vardır (88). Son araştırmalarda ise artmış ROS ve azalmış antioksidan düzeyleri bildirilmiştir (89-92).

KİSTİK FİBROZİS: Otozomal resessif geçişlidir ve CFTR genindeki mutasyon sonucu klor transportu bozulur. Solunum sisteminde kalın, yapışkan müküs artar. Bu hastalarda eksale nefes havasında ROS atışı saptanmıştır. (93-94). CFTR aynı zamanda glutayon transportunda da rol alır. Artmış ROS CFTR'yi etkileyerek glutayon düzeyini de düşürür, böylece oksidanların etkisi daha da artar (95).

SONUÇ

Akciğer hastalıklarının gelişimi ve ilerlemesinde oksidatif stresin rolü karmaşıktır. Yalnızca ağır enflamasyon sonucu ortaya çıkmaz aynı zamanda hatalığın ilerlemesinde katkıda bulunur. Bu oksidanlar hastalık patogenezinin yanında birçok fizyolojik fonksiyonun regülasyonunda önemli rol alırlar. Serbest radikallerin etki göstermesinde antioksidan savunma sistemi ile arasındaki denge çok önemlidir.

Lipid peroksidasyon ürünleri olan isoprostan, tüyobarbitürik asit ve malondialdehit, DNA oksidasyon ürünü 8 hidroksi 2 deoksi guanozin, protein oksidasyon ürünleri protein karbonil düzeyleri indirek olarak oksidatif stresi ve etkilerini gösterir. Ancak bu etkileşimin hangi ajanlarca meydana geldiği belli değildir, bir oksidasyon olduğuna işaret eder. Daha spesifik markerların keşfedilmesine çalışılmaktadır. Aynı zamanda bu oksidan ajanların hücreye toksik etkilerinin ve doku hasarını nasıl başlattıkları ve sinyal iletişiminin nasıl olduğu da açık değildir.

Bireyin oksidan ajanlara vereceği cevapta genetik arkaplan belirleyici rol oynar. Yakın zamanda açıklanan araştırma raporlarında bazı genlerdeki polimorfizmlerin (NQO1, GSTM1, TNF). oksidatif ajana yanıt ile bireysel farklılıklar ilişkilendirilmiştir (96). Benzer olarak

antioksidan enzimlerin mRNA düzeyinde düzenlenmesi ile antioksidan etkilerin farklılığı saptanmıştır. Birbirinden farklı olan akciğer hastalıkları ile ilişkili antioksidan enzim regülasyonlarının belirlenmesi akciğerin bu akut-kronik hastalıklarına yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarına yol gösterebilir.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Hernández-Marco R, Codoñer-Franch P, Pons Morales S, Del Castillo Villaescusa C, Boix García L, Valls Bellés V. Oxidant/antioxidant status and hyperfiltration in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol.* 2009 Jan;24(1):121-7.
- Maharjan BR, Jha JC, Adhikari D, et al. A study of oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in diabetic patient in the western region of Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2008; 6(1):16-22.
- Moodley D, Mody G, Patel N, Chuturgoon AA. Mitochondrial depolarisation and oxidative stress in rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem.* 2008; 41(16-17):1396-401. Epub 2008 Aug 29.
- D'souza A, Kurien BT, Rodgers R, Shenoi J, et al. Detection of catalase as a major protein target of the lipid peroxidation product 4-HNE and the lack of its genetic association as a risk factor in SLE. *BMC Med Genet.* 2008; 9:62.
- Akyol O, Herken H, Uz E, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002; 26(5):995-1005.
- Mayes PA, Botham KM. *Biologic Oxidation.* In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA et al (eds). *Harper's Illustrated Biochemistry.* New York: Lange Medical Books / McGraw Hill, 2003:86-91
- Cottrell, Gregory P. *Cardiopulmonary anatomy and physiology for respiratory care practitioners.* Philadelphia : F.A. Davis, c2001.
- Doelman CJ, Bast A. Oxygen radicals in lung pathology. *Free Radic Biol Med.* 1990; 9(5): 381-400.
- Meyer KC. Beryllium and lung disease. *Chest.* 1994 Sep;106(3):942-6.
- Tanswell AK, Freeman BA. Antioxidant therapy in critical care medicine. *New Horiz.* 1995; 3(2):330-41.
- Vallyathan V, Shi X. The role of oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ Health Perspect.* 1997; 105 Suppl 1:165-77.
- Nakayama T, Church DF, Pryor WA. Quantitative analysis of the hydrogen peroxide formed in aqueous cigarette tar extracts. *Free Radic Biol Med.* 1989; 7(1):9-15.
- Janssen YM, Van Houten B, Borm PJ, Mossman BT. Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest.* 1993; 69(3):261-74.
- Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition.* 1996 Apr;12(4):274-7
- Rahman I, MacNee W. Am Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease. *J Physiol.* 1999; 277(6 Pt 1):11067-88.
- Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxidative Stress Study Group. Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt 1):341-57.
- Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982; 47(5):412-26.
- Schraufstatter I, Hyslop PA, Jackson JH, Cochrane CG. Oxidant-induced DNA damage of target cells. *J Clin Invest.* 1988; 82(3):1040-50.
- Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *J Biol Chem.* 2001; 276(44):41279-87. Epub 2001 Aug 30.
- Hawkins CL, Davies MJ. The role of aromatic amino acid oxidation, protein unfolding, and aggregation in the hypobromous acid-induced inactivation of trypsin inhibitor and lysozyme. *Chem Res Toxicol.* 2005; 18(11):1669-77.
- Wang Y, Rosen H, Madtes DK, et al. Myeloperoxidase inactivates TIMP-1 by oxidizing its N-terminal cysteine residue: an oxidative mechanism for regulating proteolysis during inflammation. *J Biol Chem.* 2007; 282(44):31826-34. Epub 2007 Aug 28.
- Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533(1-3):222-39. Epub 2006 Feb 28
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2002). *Biochemistry 5th Eds.* W.H. Freeman and Company. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=respiratory%20chain&rid=stryer.section.2502>
- Soehnlein O, Kenne E, Rotzius P, et al. Neutrophil secretion products regulate anti-bacterial activity in monocytes and macrophages. *Clin Exp Immunol.* 2008; 151(1):139-45. Epub 2007 Dec 7.
- Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev.* 1979; 59(3):527-605.
- Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995;61:1-31.
- Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med.* 1991; 91(3C):25-135.
- Fridovich I. Superoxide dismutases. An adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem.* 1989; 264(14):7761-4.
- Bienert GP, Møller AL, et al. J Specific aquaporins facilitate the diffusion of hydrogen peroxide across membranes. *Biol Chem.* 2007; 282(2):1183-92. Epub 2006 Nov 14.
- Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 1990;186:1-85.
- Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology.* 2000; 49(1):43-50.
- Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, et al. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature.* 1998; 391(6665):393-7.
- Hazen SL, Zhang R, Shen Z, et al. Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes: pathways for monocyte-mediated protein nitration and lipid peroxidation In vivo. *Circ Res.* 1999;85(10):950-8.
- Gardner HW. Oxygen radical chemistry of polyunsaturated fatty acids. *Free Radic Biol Med.* 1989;7(1):65-86.
- Davies MJ, Hawkins CL, Pattison DI, Rees MD. Mammalian heme peroxidases: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10(7):1199-234.
- Furtmüller PG, Zederbauer M, Jantschko W, et al. Active site structure and catalytic mechanisms of human peroxidases. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 445(2):199-213. Epub 2005 Oct 26.
- Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax.* 1993; 48(10):1034-43.
- Palmer RM, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988; 153(3):1251-6.
- Ignarro LJ. Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. *Biosci Rep.* 1999; 19(2):51-71.
- Kharitonov VG, Sundquist AR, Sharma VS. Kinetics of nitric oxide autooxidation in aqueous solution. *J Biol Chem.* 1994; 269(8):5881-3.



41. Eiserich JP, Cross CE, Jones AD, et al. Formation of nitrating and chlorinating species by reaction of nitrite with hypochlorous acid. A novel mechanism for nitric oxide-mediated protein modification. *J Biol Chem.* 1996; 271(32):19199-208.
42. Wu W, Chen Y, Hazen SL. Eosinophil peroxidase nitrates protein tyrosyl residues. Implications for oxidative damage by nitrating intermediates in eosinophilic inflammatory disorders. *J Biol Chem.* 1999; 274(36):25933-44.
43. Lakari E, Pääkkö P, Kinnula VL. Manganese superoxide dismutase, but not CuZn superoxide dismutase, is highly expressed in the granulomas of pulmonary sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(2):589-96.
44. Marletta MA. Mammalian synthesis of nitrite, nitrate, nitric oxide, and N-nitrosating agents. *Chem Res Toxicol.* 1988; 1(5):249-57
45. Parks NJ, Krohn KJ, Mathis CA, et al. Nitrogen-13-labeled nitrite and nitrate: distribution and metabolism after intratracheal administration. *Science.* 1981; 212(4490):58-60.
46. Singh S, Evans TW. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction? *Eur Respir J.* 1997; 10(3):699-707
47. Zhu H, Cao Z, Zhang L, et al. Glutathione and glutathione-linked enzymes in normal human aortic smooth muscle cells: chemical inducibility and protection against reactive oxygen and nitrogen species-induced injury. *Mol Cell Biochem.* 2007; 301(1-2):47-59. Epub 2007 Jan 6.
48. Wolff SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J.* 1987; 245(1):243-50.
49. Tkaczyk J, Vizek M. Oxidative stress in the lung tissue--sources of reactive oxygen species and antioxidant defence. *Prague Med Rep.* 2007; 108(2):105-14.
50. van der Vliet A, O'Neill CA, Cross CE, et al. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. *Am J Physiol.* 1999; 276(2 Pt 1):L289-96.
51. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature.* 1979; 278(5706):737-8.
52. Jung CH, Wells WW. Ascorbic acid is a stimulatory cofactor for mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 239(2):457-62.
53. Rowley DA, Halliwell B. Formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide and iron salts by superoxide- and ascorbate-dependent mechanisms: relevance to the pathology of rheumatoid disease. *Clin Sci (Lond).* 1983; 64(6):649-53.
54. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys.* 1990; 280(1):1-8.
55. Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84(16):5918-22.
56. Kittridge KJ, Willson RL. Uric acid substantially enhances the free radical-induced inactivation of alcohol dehydrogenase. *FEBS Lett.* 1984; 170(1):162-4.
57. Sokolov AV, Ageeva KV, Pulina MO, et al. Effect of lactoferrin on oxidative features of ceruloplasmin. *Biometals.* 2009 Feb 3. [Epub ahead of print]
58. Gutteridge JM, Quinlan GJ. Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: the important primary role for iron-binding and iron-oxidising proteins. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1156(2):144-50.
59. Fontana M, Giovannitti F, Pecci L. The protective effect of hypotaurine and cysteine sulphinic acid on peroxynitrite-mediated oxidative reactions. *Free Radic Res.* 2008; 42(4):320-30.
60. Dani C, Masini E, Bertini G, et al. Role of heme oxygenase and bilirubin in oxidative stress in preterm infants. *Pediatr Res.* 2004; 56(6):873-7. Epub 2004 Oct 6.
61. Murray RK. Red White Blood Cells. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA et al (eds). *Harper's Illustrated Biochemistry.* New York: Lange Medical Books / McGraw Hill, 2003:609-625
62. Webster NR, Nunn JF. Molecular structure of free radicals and their importance in biological reactions. *Br J Anaesth.* 1988; 60(1):98-10
63. Pietarinen P, Raivio K, Devlin RB, et al. Catalase and glutathione reductase protection of human alveolar macrophages during oxidant exposure in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995; 13(4):434-41.
64. Watson WH, Yang X, Choi YE, et al. Thioredoxin and its role in toxicology. *Toxicol Sci.* 2004; 78(1):3-14. Epub 2003 Dec 22.
65. Chae HZ, Robison K, Poole LB, et al. Cloning and sequencing of thiol-specific antioxidant from mammalian brain: alkyl hydroperoxide reductase and thiol-specific antioxidant define a large family of antioxidant enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91(15):7017-21.
66. Lehtonen ST, Markkanen PM, Peltoniemi M, et al. Variable overoxidation of peroxiredoxins in human lung cells in severe oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 288(5):L997-1001. Epub 2004 Dec 30.
67. Peltoniemi M, Kaarteenaho-Wiik R, Säily M, et al. Expression of glutaredoxin is highly cell specific in human lung and is decreased by transforming growth factor-beta in vitro and in interstitial lung diseases in vivo. *Hum Pathol.* 2004; 35(8):1000-7.
68. Godber BL, Doel JJ, Sapkota GP, et al. Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem.* 2000; 275(11):7757-63.
69. Balboa MA, Balsinde J. Oxidative stress and arachidonic acid mobilization. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1761(4):385-91. Epub 2006 Apr 19.
70. Li C, Hossieny P, Wu BJ, et al. Pharmacologic induction of heme oxygenase-1. *Antioxid Redox Signal.* 2007; 9(12):2227-39.
71. Carraway MS, Ghio AJ, Carter JD, Piantadosi CA. Expression of heme oxygenase-1 in the lung in chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000; 278(4):L806-12.
72. Gille L, Nohl H. The existence of a lysosomal redox chain and the role of ubiquinone. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 375(2):347-54.
73. Busse R, Mülsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 1990; 275(1-2):87-90.
74. De Raeve HR, Thunnissen FB, Kaneko FT, et al. Decreased Cu,Zn-SOD activity in asthmatic airway epithelium: correction by inhaled corticosteroid in vivo. *Am J Physiol.* 1997; 272(1 Pt 1):L148-54.
75. Smith LJ, Shamsuddin M, Sporn PH, et al. Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22(7):1301-7.
76. Comhair SA, Bhatena PR, Dweik RA, et al. Rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen-induced asthmatic response. *Lancet.* 2000; 355(9204):624.
77. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(4 Pt 1):1055-60.
78. Monteseirín J, Bonilla I, Camacho J, et al. Elevated secretion of myeloperoxidase by neutrophils from asthmatic patients: the effect of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 200; 107(4):623-6.
79. Aldridge RE, Chan T, van Dalen CJ, et al. Eosinophil peroxidase produces hypobromous acid in the airways of stable asthmatics. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33(6):847-56.
80. Wan J, Diaz-Sanchez D. Antioxidant enzyme induction: a new protective approach against the adverse effects of diesel exhaust particles. *Inhal Toxicol.* 2007; 19 Suppl 1:177-82
81. Dick CA, Brown DM, Donaldson K, Stone V. The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal Toxicol.* 2003; 15(1):39-52.
82. Fabbri L, Pauwels RA, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary updated 2003. *COPD.* 2004; 1(1):105-41; discussion 103-4.
83. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on criteria for specialist referral, admission, discharge and follow-up for adults with respiratory disease. *Thorax.* 2008; 63 Suppl 1:i11-16.
84. Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, et al. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med.* 2005; 99(1):84-90.
85. Nowak D, Kasielski M, Antczak A, et al. Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir Med.* 1999; 93(6):389-96.



86. Morrow JD, Roberts LJ. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog Lipid Res.* 1997; 36(1):1-21.
87. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(3 Pt 1):818-24.
88. Abraham E, Carmody A, Shenkar R, Arcaroli J. Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage- or endotoxemia-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000; 279(6):L1137-45.
89. Kietzmann D, Kahl R, Müller M, et al. Hydrogen peroxide in expired breath condensate of patients with acute respiratory failure and with ARDS. *Intensive Care Med.* 1993; 19(2):78-81.
90. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006; 27(4):337-49.
91. Schmidt R, Luboeinski T, Markart P, et al. Alveolar antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2004; 24(6):994-9.
92. Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, et al. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1999; 25(2):180-5.
93. Rosias PP, Den Hartog GJ, Robroeks CM, et al. Free radicals in exhaled breath condensate in cystic fibrosis and healthy subjects. *Free Radic Res.* 2006; 40(9):901-9.
94. Kettle AJ, Chan T, Osberg I, et al. Myeloperoxidase and protein oxidation in the airways of young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(12):1317-23. Epub 2004 Oct 1.
95. Cantin AM, Bilodeau G, Ouellet C, et al. Oxidant stress suppresses CFTR expression. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006; 290(1):C262-70. Epub 2005 Sep 14.
96. David GL, Romieu I, Sienra-Monge JJ, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate). reduced:quinone oxidoreductase and glutathione S-transferase M1 polymorphisms and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(10):1199-204. Epub 2003 Sep 11.