

Koah Hastalığında Antioksidanların Rolü

Erdem Duman¹

Halit Demir²

Özet

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), hava akımının kısıtlanmasıyla karakterize edilen ve akciğer dışı etkilere de sahip olan bir hastalıktır. Yenilenen Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) rehberine göre, KOAH önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Sigara ve zararlı partiküllerin inhalasyonu gibi iritanlar, inflamatuvar hücrelerden salınan mediatörler aracılığıyla kronik enflamasyona neden olur ve akciğerde yapısal değişikliklere ve hasara yol açar. Bu süreç, alveoler tutamlarda kayba ve akciğerin elastik geri dönüş basıncında azalmaya sebep olur. Aynı zamanda, iritanlar serbest oksijen radikalleri üreterek hücrelerde DNA hasarına yol açabilir. KOAH'ta artmış oksidatif stres ve nitrik oksit düzeyleri, hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar.

Sonuç olarak, KOAH hastalarında önleyici ve koruyucu olarak antioksidan içerikli gıdalar veya takviyeler kullanılabilir.

Giriş

1.KOAH

1.1. Tanım

KOAH genetik faktörlere yatkınlığı olan kişilerde çevresel etkenlerin etkisiyle gelişen bir hastalıktır. Sigara dumanı gibi zararlı maddelere maruziyet sonucu oluşan kronik iltihaplanma, akciğerlerin yanı sıra vücut genelinde de etkili olabilir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın seyrini etkileyebilir (GOLD, 2011).

1 Doktora öğrencisi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Van Mail: kerdemduman@gmail.com, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2377-8582>

2 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Van Mail: halitdemir@yyu.edu.tr, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5598-2601>

1.2. Epidemiyoloji

KOAH ile ilgili prevalans çalışmalarının güçlüğü, hava akımı obstrüksiyonunu tanımlamak için genel kabul görmüş bir lttin bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Önerilen sabit oran lt olan postbronkodilatr FEV1/FVC <%70, yaşlı nüfusta KOAH prevalansını artırırken genç nüfusta azalmaktadır (Hardie vd., 2002; Hnizdo vd., 2006). 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %9-10 olarak bildirilmiştir (Halbert vd., 2006). Son yıllarda yapılan uluslararası alışmalar, KOAH prevalansını ölçmek için daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (Buist vd., 2005). Gelişmiş ülkelerde sigara içme oranlarıyla benzer prevalans değerleri saptanırken, gelişmekte olan ülkelerde hastalığın daha yaygın olduğu belirlenmiştir (Menezes vd., 2005; Buist vd., 2005)

1.3. Risk Faktörleri

KOAH gelişiminde etkili olan risk faktörleri kişiye özgü ve vresel faktörlerdir. Sigara içimi, genetik yatkınlık, iç hava kirliliği ve mesleki maruziyet kesin olarak kanıtlanmış risk faktörleridir. Sigara, KOAH gelişiminde en belirgin faktördür, ancak diğer etmenler de önemlidir (Samarkaşoğlu, 2003).

1.4 Patoloji

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler, büyük hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve damar yatağında görülür. Bu değişiklikler, inflamasyon ve hasarın neden olduğu yapısal değişiklikleri içerir (GOLD, 2011).

1.5. Patogenez

KOAH hastalarında, hava yolunda inflamasyon görülür. Bu inflamasyon, normalde gerçekleşen inflamatuvar yanıtın abartılı bir şekilde ortaya çıkmasıyla belirgin hale gelir. Hastalığın mekanizması halen tam olarak anlaşılamamış olup, genetik faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Sigara içmeyenlerde bile KOAH görülebilir, ancak bu durumda inflamasyonun özellikleri net değerildir. Akciğerdeki inflamasyon, oksidatif stres ve proteazlarla birleşerek etkisini artırır ve KOAH'ın temel patolojik değişikliklerine yol açar (GOLD, 2011).

1.6. Tanı

Dispne, kronik öksürük ve balgam çıkarma gibi şikayetleri olan ve risk faktörlerine maruz kalan hastalarda KOAH düşünülmemelidir. KOAH tanısı

spirometre testi ile konulur (GOLD, 2011). Zorlu ekspiriyumun birinci saniyesinde verilen hava hacmi (FEV1) ve Zorlu vital kapasite (FVC) değerleri ölçülerek FEV1/FVC oranı hesaplanır. KOAH'lı hastalarda bu değerler düşüktür. Hava akımı kısıtlanması tanısında kullanılan eşik değerler konusunda farklı görüşler bulunmaktadır (Rabe vd., 2007). American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) tarafından önerilen Normalin alt sınırı (LLN) değeri, sabit oran kullanımına göre daha doğru tanı koymaktadır (Celli vd., 2004) PA akciğer grafisi tanı koymada yetersiz olabilir ancak diğer hastalıkları ayırt etmek için faydalı olabilir. KOAH'ın ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar arasında astım, kronik kalp yetmezliği, tüberküloz, bronşektazi, bronş kanseri ve kistik fibrozis yer alır. Özellikle büyük cerrahi müdahale gerektirebilecek durumları saptamak için önemlidir (GOLD, 2011).

1.7 Tedavi

Stabil KOAH tedavisinin hedefleri arasında hastanın semptomlarını gidermek, egzersiz toleransını artırmak, sağlık durumunu iyileştirmek, alevlenmeleri önlemek, mortaliteyi azaltmak ve komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek yer almaktadır. Hastalığın erken tanısı ve tedavisi, hastalığın ilerlemesini engellemenin yanı sıra morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından da önemlidir. Tedavi programı; risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH tedavisi ve alevlenmelerin tedavisi şeklinde olmalıdır. Tedavi sürecinde hastanın eğitilmesi önemli bir noktadır ve farmakolojik tedavi ile semptomları kontrol altında tutmak, egzersiz toleransını artırmak amaçlanmaktadır. Bronkodilatörler, inhaler oral glukokortikosteroidler ve diğer farmakolojik tedaviler tedavi programında yer almaktadır. Uzun süreli oral glukokortikosteroidlerin kullanımı ise önerilmemekle birlikte, inhale glukokortikosteroidler sadece belirli hastalarda önerilmektedir (Calverley vd., 2007; Calverley vd., 2003a; Calverley vd., 2003b; Jones vd., 2003; Mahler vd., 2002; Szafranski vd., 2002).

2. KOAH Hastalığında Antioksidanların Rolü

Günümüzde, oksidan ve antioksidan dengesizliklerinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi çeşitli akciğer hastalıklarının oluşumunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Akciğerler, diğer organlardan farklı olarak kirli hava ve sigara dumanı gibi zararlı maddelere direkt olarak maruz kalır. Akciğerler ayrıca mikroorganizmalara ve enfeksiyonlara karşı savunmasızdır. Oksijen radikalleri, akciğerlerde doku hasarına neden olabilir ve antioksidan kapasitesi önemlidir. Pulmoner antioksidanların rolü giderek

daha fazla araştırılmaktadır ve antioksidan kullanımını üzerine çalışmalar sınırlıdır (Akdoğan vd., 1999)

Antioksidanlar, suya (hidrofilik) veya yağa (hidrofobik veya yağda çözünür) özünürlüklerine göre farklı kimyasal yapılar taşır. Bu antioksidanlar genellikle hücre içi veya hücre dışı sıvılarda reaktif oksijen türleri (ROS) ile savaşarak hücreleri korurlar. Antioksidanların çeşitli görevleri vardır; nükleofil, elektrofil, peroksit parçalayıcı, reaktif oksijen türevi söndürücü, enzim inhibitörü, sinerjist ve metal şelatlayıcı ajan olarak çalışırlar (Valko vd., 2006).

İnsan doğal antioksidan savunma sistemi, eksojen ve endojen antioksidanlar olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Endojen antioksidanlar enzimatik (glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, tioredoksin, katalaz) ve enzimatik olmayan (melatonin, bilirubin, ürik asit, glutasyon) olarak gruplandırılır. Ekzojen antioksidanlar ise C, A, E vitaminleri, flavonoidler, karotenoidler, selenyum, kurkumin gibi maddeleri içerir (Albano vd., 2022; George vd., 2020).

Birçok alışma, oksidatif stresin kronik inflamatuvar akciğer hastalıklarında yaygın olduğunu ve aynı zamanda pulmoner vasküler kan kılcal damar ağına yakınlığı nedeniyle sistemik dolaşımda da yaygın olduğunu göstermektedir. Akciğer antioksidanlar içerir ve antioksidanların hava yolu hastalıklarının tedavisinde kullanımına olan ilgi artmıştır (Wang vd., 2020).

Hava yollarında bulunan solunum yolu kaplama sıvısı (RTLf), antioksidanlar içerir ve hücreleri dışarıdan gelen oksidanlara karşı korur. Antioksidanlar arasında C vitamini, E vitamini, redükte glutasyon (GSH), SOD, katalaz (CAT) ve glutasyon peroksidaz (GPx) bulunur (Karamalakova vd., 2022).

Birçok akciğer hastalığı, oksidatif dengesizlik ve ROS üretimi tarafından tetiklenir. ROS ve oksidatif dengesizlik, akciğer tedavisi için hedefler olarak kullanılır. Antioksidan ilaçlar üç grupta incelenir: endojen enzim güçlendiricileri, zar stabilizörleri ve diğer mekanizmalara sahip ilaçlar (De Flora vd., 2020).

Akciğerdeki ana antioksidan enzimler özetlenirse süperoksit dismutazlar (SOD), katalaz ve GPx'tir (Albano vd., 2022; Moussa vd., 2020).

Araştırmalar, astım hastalarında SOD aktivitesinin düşük olduğunu ve yeni SOD mimetiklerinin oksidanlara karşı etkili olduğunu belirtiyor (Singh vd., 2017).

Metforminin AMPK yoluyla CAT enzimini aktive ederek antioksidan aktivitesini arttırdığı ve hücrel stresin azaltılmasına yardımcı olduğu belirlenmiştir. AMPK aktivatörü olan bir madde, KOAH'ta potansiyel koruyucu etkiye sahip olabileceği düşünülen akciğer inflamatuvar yanıtları azaltabilir (Albano vd., 2022; Andrade vd., 2021).

GPx hücreleri lipid peroksit ve hidrojen peroksidin (H_2O_2) neden olduğu hasardan koruyan selenyum içeren önemli bir enzimdir. Astım ve KOAH hastalarında GPx aktivitesi azalır, bu da hem FEV1 değerleri hem de vücut kitle indeksi ile ilişkilidir (Albano vd., 2022; Cho vd., 2006).

3. KOAH ve Oksidatif Stres

KOAH hastalarında artmış oksidatif stres, sigara dumanında ve inflamatuvar hücrelerden salınan reaktif oksijen türevlerinin fizyopatolojiye katkıda bulunduğu kanıtlarla desteklenmektedir. Bu durum antiproteaz savunmanın zayıflaması, proteolizin artması ve matriks metalloproteinazın (MMP) aktivasyonu gibi mekanizmalar yoluyla KOAH patogenezi katkıda bulunabilir. Antioksidan sistemdeki enzimler, vitaminler ve kofaktörler akciğerleri oksidatif stresin zararlı etkilerinden korur. Oksidan/antioksidan dengesizliği parankimde harabiyet, mukusun yapısında değişiklikler ve diğer sorunlara yol açabilir (GOLD, 2011).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), geri dönüşümsüz hava yolu tıkanıklığı ile ilişkili bir hastalıktır ve en önemli nedenlerden biri mobilite sorunları olan ölümdür. Dünya çapında üçüncü en önde gelen ölüm nedenidir. KOAH hastalarının inflamatuvar süreçleri, geleneksel yolların yanı sıra pıhtılaşma yolları ve nörotransmitterler aracılığıyla da aktive edilir. Bu süreçler doku yıkımına yol açabilir ve solunum yetmezliğine neden olabilir (Albano vd., 2022; Cosio vd., 2009). KOAH'ın en önemli nedeni sigara içildiğinde oluşan yanma ürünlerinin inhalasyonudur. Akciğerin maruz kaldığı çevresel faktörler nedeniyle yaralanabilir ve immünolojik yanıtlara tabidir. Mitokondriyal solunum tarafından üretilen endojen oksidatif stres ve hava yolundaki bakteriyel ve viral enfeksiyonlar da rol oynar (Hogg vd., 2004).

KOAH'ın nötrofil özelliği, yaralanma veya enfeksiyon bölgelerine giden nötrofillerin aktive olmasına ve mikroorganizmaların etkili bir şekilde öldürülmesine yardımcı olan sitotoksik ve proteolitik bir kokteyl salgılamasına izin verir.

Ancak aşırı nötrofil alımı ve apoptotik nötrofillerin temizlenmemesi, akciğer hücrelerini etkileyen lizozomal bileşenlerin serbest bırakılmasına ve sekonder nekroza yol açabilir (Fox vd., 2010). Bu durum, lökotrien B4

(LTB4) ve interlekin (IL)-8 gibi inflamatuvar mediatörlerin sürekli salınması ve nötrofillerin akciğerlerde devamlı olarak alınması ve aktivasyonu ile kendi kendine devam eden endojen inflamasyon süreçlerini gösterir (Russell vd., 2002). Bu durum, KOAH'ın patogeneziyle ilişkili olan ROS'un hücelere ve dokulara zarar vermesine neden olabilir. Bu nedenle, antioksidan savunmaların artırılması KOAH'ın önlenmesinde önemlidir.

KOAH hastalarında oksidatif stres (OS) varlığı çeşitli yöntemlerle incelenmiştir ve sigara içmeyen sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında arttığı görülmüştür (Voynow vd., 1999). Ekshale Nefes Havası (EBC), hava yollarındaki OS ürünlerini tanımlamak için kullanılan faydalı bir yöntemdir. Birkaç çalışma, KOAH hastalarının EBC'sinde H₂O₂ seviyelerinin yüksek olduğunu ve hastalık alevlenmeleri sırasında daha da arttığını göstermiştir. İzoprostanlar gibi *in vivo* serbest radikal ürünleri EBC'de ölçülebilir ve KOAH'ta daha yüksek bulunmuştur. Malondialdehit (MDA) gibi diğer ürünlerin seviyeleri de KOAH hastalarında artmıştır. Ayrıca, MDA seviyelerinin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Paggiaro vd., 2011). İmmünohistokimya tekniği ile KOAH hastalarının akciğerlerinde OS'nin bazı ürünleri belirlenebilir. Nötrofiller, monositler/makrofajlar ve akciğer epitel hücreleri ROS'un ana kaynakları olarak gösterilir.

Nötrofiller, KOAH'ta önemli bir rol oynayan hücrelerdir. KOAH hastalarında nötrofiller artar ve hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Nötrofiller, hastalığın immünopatolojik ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunur. KOAH'tan gelen nötrofiller, ROS salımını artırır (Rahman vd., 1996). Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazları, ksantin oksidaz sistemi ve miyeloperoksidaz gibi enzimler, hücelerde ROS üretimini artırır. Bu ROS türleri, hücelere zarar verebilir ve KOAH hastalarında yüksek seviyelerde bulunabilir. Antioksidan savunma mekanizmaları, sağlıklı bireylerde ROS türlerini kontrol altında tutabilirken, KOAH hastalarında aşırı yüklenmiştir (Kirkham vd., 2013). ROS üretimi, lipid peroksidasyonu ve protein karbonilasyonu gibi zararlı etkilere neden olabilir. Sonuç olarak, nötrofiller ve ROS, KOAH hastalığının patogeneziinde önemli bir rol oynar.

Reaktif karbonillerin oluşumu ve protein karbonilasyonu sonucu oluşan "karbonil stresi", hava yollarında yaşlılık ve kronik hastalıklarla ilişkilendirilir ve hücre ve doku mekanizması işlev bozukluklarına neden olabilir. Bu stres hem sigara içenler hem de KOAH hastalarında görülür ve hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. KOAH hastalarında yüksek ksantin oksidaz (XO) seviyeleri belirlenmiş ve bronşiyal mukozal astar sıvısındaki sitokin ekspresyon seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Negre-Salvayre vd., 2008). İnfamatuvar süreçler oksidatif stres ile ilişkilidir ve farklı

KOAH patofizyoloji mekanizmalarını etkileyebilir. Antioksidan tedavisi, KOAH hastalarında proinflatuar belirteçlerin gen ekspresyonunu düzeltebilir. Oksidatif stres, TGF- β sinyal yolunu aktive ederek küçük hava yolu fibrozunu destekler. Ayrıca, OS akciğerde elastin ve kollajen hidrolizasyonunu ve akciğer amfizemini artırabilir. KOAH tedavisinde OS ile mücadele etmek önemlidir, çünkü bu hastalığın ilerlemesini önleyebilir ve kortikosteroid direncini azaltabilir (Kirkham vd., 2013). Bu nedenle, KOAH'ın erken aşamalarında oksidatif stres ile ilişkili önleme, tanı ve tedavi stratejilerini geliştirmek önemlidir (Thomson, 2018).

4. Sonuç

Oksidatif stres, vücuttaki oksidatif-antioksidatif dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durumdur ve genellikle artmış oksidatif stres KOAH gibi hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar. Oksidatif olaylar sonucunda oluşan reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri hücrelere zarar verir ve hatta DNA hasarlarına yol açabilir. Bu nedenle, organizmanın antioksidan savunma sistemleri bu tür toksik etkilere karşı mücadele eder. Yapılan çalışmalarda, KOAH gibi hastalıklarda antioksidan kapasitenin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı gözlemlenmiştir. KOAH'lı hastalarda yapılan bir başka çalışmada, prolidaz enzim aktivitesinin sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Gencer vd., 2011). Bu durum, azalmış kollagen geri dönüşümü için bir işaret olabilir ve oksidatif stres ile prolidaz aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak, azalmış prolidaz enzim aktivitesinin nedeni hala tam olarak açıklanamamıştır. Gencer ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma (Gencer vd., 2011), KOAH'lı hastalarda prolidaz enzim aktivitesi ile oksidan-antioksidan ilişkisini inceleyen ilk çalışmalardan biridir. Ancak, azalmış prolidaz enzim aktivitesinin nedeninin net olarak açıklanamaması, konunun halen araştırma gerektiren bir alan olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, KOAH hastalarında önleyici ve koruyucu olarak antioksidan içerikli gıdalar veya takviyeler kullanılabilir.

5. Kaynaklar

- Akdoğan, M., Gültekin, F., Kaleli, S., Koyu, A., & Gençgönül, M. (1999). Bronşiyal Astımlı Hastalarda Antioksidan Enzim ve Melatonin Düzeylerinin Araştırılması. *Van Tıp Dergisi*, 6(1), 16-19.
- Albano, G. D., Gagliardo, R. P., Montalbano, A. M., & Profita, M. (2022). Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases. *Antioxidants*, 11(11)
- Andrade, I. G. A., Suano-Souza, F. I., Fonseca, E. L. A., Lago, C. S. A., & Sarni, R. O. S. (2021). Selenium levels and glutathione peroxidase activity in patients with ataxiatelangiectasia: association with oxidative stress and lipid status biomarkers. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1).
- Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, Crapo RO, Jensen RL, Burney PG. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2:277-283.
- Calverley PM, Anderson JA, Celi B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl Med* 2007; 356:775-789.
- Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449 456.
- Calverley PM, Spencer, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003; 124:1350-1356.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-946.
- Cho, H. Y., Reddy, S. P., & Kleeberger, S. R. (2006). Nrf2 defends the lung from oxidative stress. *Antioxidants and Redox Signaling*, 8(1-2), 76-87.
- Cosio, M. G., Saetta, M., & Agusti, A. (2009). Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, 360(23), 2445 2454.
- De Flora, S., Balansky, R., & La Maestra, S. (2020). Rationale for the use of Nacetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB Journal*, 34(10), 13185-13193.
- Fox, S., Leitch, A. E., Duffin, R., Haslett, C., & Rossi, A. G. (2010). Neutrophil apoptosis: Relevance to the innate immune response and inflammatory disease. *Journal of Innate Immunity*, 2(3), 216-227.
- Gencer M, Aksoy N, Daglı E, Uzer E, Aksoy Ş, Selek S, Celik H, and Cakir H *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 25 : 8-13 (2011)

- George, S., & Abrahamse, H. (2020). Redox potential of antioxidants in cancer progression and prevention. *Antioxidants*, 9(11), 1–21
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease revised 2011.
- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-532.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murk O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20:1117-22.
- Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3:95-100.
- Hogg, J. C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W. M., Buzatu, L., Cherniack, R. M., Rogers, R. M., Sciurba, F. C., Coxson, H. O., & Paré, P. D. (2004). The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, 351(13), 1367–1367.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21:68 73.
- Karamalakova, Y., Stefanov, I., Georgieva, E., & Nikolova, G. (2022). Pulmonary Protein Oxidation and Oxidative Stress Modulation by *Lemna minor* L. in Progressive Bleomycin-Induced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Antioxidants*, 11(3).
- Kirkham, P. A., Adcock, I. M., Chung, K. E., Barnes, P. J., Yeadon, M., Caramori, G., & Papi, A. (2012). Oxidative Stress–induced Antibodies to Carbonyl-modified Protein Correlate with Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(9), 1026–1027.
- Mahler DA, Wire P, Horstman D. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(8)1084-1091.
- Mannino DM. Defining chronic obstructive pulmonary disease and the elephant in the room. *Eur Respir J* 2007; 30:189-190.
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-1881.

- Miller MR, Pedersen OE, Pellegrino R, Brusasco V. Debating the definition of airflow obstruction: time to move on? *Eur Respir J* 2009; 34:527-528.
- Moussa, Z., M.A. Judeh, Z., & A. Ahmed, S. (2020). Nonenzymatic Exogenous and Endogenous Antioxidants. *Free Radical Medicine and Biology*.
- Negre-Salvayre, A., Coatrieux, C., Ingueneau, C., & Salvayre, R. (2008). Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *British Journal of Pharmacology*, 153(1), 6–20.
- Paggiaro, P. L., Bartoli, M. L., Novelli, F., Costa, F., Malagrini, L., Melosini, L., Bacci, E., Cianchetti, S., Dente, F. L., Di Franco, A., & Vagaggini, B. (2011). Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. *Mediators of Inflammation*, 2011.
- Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OE, Wanger J. Definition of COPD: based on evidence or opinion? *Eur Respir J* 2008; 31:681-682.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van WC, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-555
- Rahman, I., Morrison, D., Donaldson, K., & MacNee, W. (1996). Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 154(4), 1055–1060.
- Russell, R. E. K., Thorley, A., Culpitt, S. V., Dodd, S., Donnelly, L. E., Dematos, C., Fitzgerald, M., & Barnes, P. J. (2002). Alveolar macrophage-mediated elastolysis: Roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 283(4 27-4).
- Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Saryal SB, Acıcan T. *Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri*, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi 2003; 12-32.
- Singh, S., Verma, S. K., Kumar, S., Ahmad, M. K., Nischal, A., Singh, S. K., & Dixit, R. K. (2017). Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 85(2), 130– 137
- Szafranski W, Cukiera, Ramirez A. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:74-81.

- Thomson, N. C. (2018). Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of respiratory diseases and their comorbidities. *Current Opinion in Pharmacology*, 40, 1–8.
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1–40
- Voynow, J. A., Young, L. R., Wang, Y., Horger, T., Rose, M. C., & Fischer, B. M. (1999). Neutrophil elastase increases MUC5AC mRNA and protein expression in respiratory Physiology, 276(5 20-5). epithelial cells. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular*
- Wang, C., Zhou, J., Wang, J., Li, S., Fukunaga, A., Yodoi, J., & Tian, H. (2020). Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1).