



ARTIGO ORIGINAL

Oxidative and antioxidative status of children with acute bronchiolitis[☆]

Rusen Dundaroz^a, Ufuk Erenberk^a, Ozden Turel^{a,*}, Aysegul Dogan Demir^a, Emin Ozkaya^a, Ozcan Erel^b

^aMédicos, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakif University, Istanbul, Turquia

^bMédicos, Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Yıldırım Beyazıt University, Istanbul, Turquia

Recebido em 6 de setembro de 2012; aceito em 5 de dezembro de 2012

KEYWORDS

Bronchiolitis;
Infant;
Oxidative;
Stress

Abstract

Objective: Oxidative stress has been shown to contribute to the pathogenesis of acute and chronic lung inflammatory diseases. This article aimed to evaluate the oxidant/antioxidant status of children with acute bronchiolitis through the measurement of plasma total antioxidant capacity, total oxidant status, and oxidative stress index.

Methods: Children with acute bronchiolitis admitted to the pediatric emergency department of a university hospital between January and April of 2012 were compared with age-matched healthy controls. Patients with acute bronchiolitis were classified as mild and moderate bronchiolitis. Oxidative and antioxidative status were assessed by measurement of plasma total antioxidant capacity, total oxidant status, and oxidative stress index.

Results: Thirty-one children with acute bronchiolitis aged between 3 months and 2 years, and 39 healthy children were included. Total oxidative status (TOS) was higher in patients with acute bronchiolitis than the control group ($5.16 \pm 1.99 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ versus $3.78 \pm 1.78 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ [$p = 0.004$]). Total antioxidant capacity (TAC) was lower in children with bronchiolitis than the control group ($2.51 \pm 0.37 \mu\text{mol Trolox eq/L}$ versus $2.75 \pm 0.39 \mu\text{mol Trolox eq/L}$ [$p = 0.013$]). Patients with moderate bronchiolitis presented higher TOS levels than those with mild bronchiolitis and the control group ($p = 0.03$, $p < 0.001$, respectively). Patients with moderate bronchiolitis had higher oxidative stress index levels than the control group ($p = 0.015$). Oxygen saturation level of bronchiolitis patients was inversely correlated with TOS ($r = -0.476$, $p < 0.05$).

Conclusion: The balance between oxidant and antioxidant systems is disrupted in children with moderate bronchiolitis, which indicates that this stress factor may have a role in the pathogenesis of the disease.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2012.12.001>

[☆]Como citar este artigo: Dundaroz R, Erenberk U, Turel O, Demir AD, Ozkaya E, Erel O. Oxidative and antioxidative status of children with acute bronchiolitis. J Pediatr (Rio J). 2013;89:407-11.

* Autor para correspondência.

E-mail: barisbulent98@yahoo.com (O. Turel).

PALAVRAS-CHAVE

Bronquiolite;
Neonato;
Oxidante;
Estresse

Estado oxidante e antioxidante de crianças com bronquiolite aguda**Resumo**

Objetivo: O estresse oxidativo demonstrou contribuir para a patogênese de doenças pulmonares inflamatórias agudas e crônicas. Nosso objetivo foi avaliar o estado oxidante/antioxidante de crianças com bronquiolite aguda por meio de mensuração da capacidade antioxidante total do plasma, estado oxidante total e índice de estresse oxidativo.

Métodos: As crianças com bronquiolite aguda encaminhadas para o Departamento de Emergência Pediátrica do hospital universitário entre janeiro e abril 2012 foram comparadas a controles saudáveis de mesma idade. Os pacientes com bronquiolite aguda tiveram essa doença classificada como leve e moderada. O estado oxidante e antioxidante foi avaliado pela mensuração da capacidade antioxidante total do plasma, estado oxidante total e índice de estresse oxidativo.

Resultados: Foram incluídas 31 crianças com bronquiolite aguda com idade de três meses a dois anos e 37 crianças saudáveis. O estado oxidante total (EOT) foi maior em pacientes com bronquiolite aguda do que no grupo de controle ($5,16 \pm 1,99 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ em comparação a $3,78 \pm 1,78 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ [$p = 0,004$]). A capacidade antioxidante total (CAT) foi significativamente menor em crianças com bronquiolite que no grupo de controle ($2,51 \pm 0,37 \mu\text{mol Trolox equivalente/L}$ em comparação a $2,75 \pm 0,39 \mu\text{mol Trolox Eqv/L}$) ($p = 0,013$). Os pacientes com bronquiolite moderada apresentaram níveis de EOT mais elevados que os com bronquiolite leve e os do grupo de controle ($p = 0,03$, $p < 0,001$). Os pacientes com bronquiolite moderada apresentaram níveis de IEO mais elevados que os do grupo de controle ($p = 0,015$). O nível de saturação de oxigênio de pacientes com bronquiolite foi inversamente correlacionado ao nível de EOT ($r = -0,476$, $p < 0,05$).

Conclusão: O equilíbrio entre os sistemas oxidante e antioxidante é interrompido em crianças com bronquiolite moderada, indicando que o fator de estresse poderá ter um papel na patogênese da doença.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Introdução

As infecções agudas do trato respiratório são importantes causas de morbidez e mortalidade em crianças com uma carga de doença estimada em 112.900.000 anos de vida ajustados por incapacidade (AVAls) e 3,5 milhões de mortes em todo o mundo.¹ Na Turquia, as infecções do trato respiratório são a segunda causa mais comum de mortalidade em crianças de 0 a 14 anos de idade.² Devido à sua interface com o ambiente, o pulmão é um dos órgãos mais afetados por lesões por oxidantes exógenos, como poluentes ambientais, e por espécies reativas de oxigênio (ERO) endógenas geradas por células inflamatórias.³ O organismo tem sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos que neutralizam os efeitos nocivos dos produtos de ERO endógenas. Em algumas doenças, o equilíbrio oxidante e antioxidante pende para primeiro, levando a um estresse oxidativo determinado pela doença. Demonstrou-se que um maior estresse oxidativo contribui para a patogênese de muitas doenças, incluindo aquelas agudas e crônicas das vias aéreas.^{4,5} A mensuração de moléculas individuais oxidantes e antioxidantes foi utilizada por pesquisadores de diversas doenças, incluindo infecções do trato respiratório, mas isso exige um procedimento complexo e de alto custo. O estado oxidante total (EOT) e a capacidade antioxidante total (CAT) têm mais valor que a avaliação de uma parte desses sistemas e demonstraram uma boa correlação com outros marcadores de estresse oxidativo.^{6,7} Neste estudo,

por meio da medição da CAT, do EOT e do índice de estresse oxidativo (IEO), buscamos definir os estados oxidante e antioxidante de crianças com bronquiolite aguda.

Métodos**Grupos de estudo**

A população estudada é composta de 31 crianças com idades entre três meses e dois anos diagnosticadas com bronquiolite aguda no Departamento de Emergência Pediátrica da Universidade de Bezmialem Vakıf, de janeiro a abril de 2012. A bronquiolite aguda foi definida como o primeiro episódio de pieira aguda ou roncos, taquipneia e retração torácica, precedida por ou associada à tosse, coriza, rinite e temperatura axilar $> 37,5^\circ\text{C}$.⁸ Os pacientes eram excluídos do estudo caso apresentassem: 1) uma doença subjacente que pudesse afetar o estado cardiopulmonar (p. ex.: displasia broncopulmonar, prematuridade, ventilação assistida durante o período neonatal, doença cardíaca congênita ou imunodeficiência); 2) asma diagnosticada por um médico; 3) pieira ou tosse que havia sido tratada anteriormente com broncodilatadores ou corticosteroides nas duas semanas anteriores; e 4) pieira recorrente ou histórico de doença pulmonar crônica. Utilizamos uma escala de classificação de doenças clínicas para pacientes com bronquiolite aguda para estabelecer a gravidade da

infecção (pontuações de 0-12 calculadas de acordo com a aparência geral, pieira, retração e frequência respiratória).⁹ Foram classificados como leves 13 (42%) pacientes, e 18 (58%) como moderadamente graves.

A saturação de oxigênio dos pacientes também foi avaliada por oximetria de pulso no momento da internação. O grupo de controle incluiu 39 crianças saudáveis com idades equivalentes, recrutadas durante acompanhamento de rotina em ambulatórios pediátricos que não apresentaram sinais de septicemia, doenças pulmonares, metabólicas, reumatológicas ou autoimunes.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (13-12-2011, nº 5172).

Amostras

As amostras de soro coletadas dos pacientes e do grupo de controle foram separadas imediatamente das células por centrifugação em 3.000 g por 10 minutos e, então, armazenadas a -80°C até a análise adicional de EOT, CAT e IEO.

Mensuração do estado antioxidante

O estado oxidante total (EOT) foi medido pelo teste com base na oxidação do íon ferroso em íon férrico na presença de várias espécies oxidantes em meio ácido e na mensuração do íon férrico por xilenol laranja. O teste foi calibrado com peróxido de hidrogênio e os resultados foram expressos em termos de equivalentes de peróxido de hidrogênio micromolar por litro ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalente/L).¹⁰

Mensuração da capacidade antioxidante total do plasma

A capacidade antioxidante total (CAT) foi mensurada utilizando um método desenvolvido por Erel.¹¹ Nesse método, o efeito antioxidante da amostra é mensurado contra potentes reações de radicais livres que são iniciadas pelo radical hidroxila produzido. Os resultados são expressos em $\mu\text{mol Trolox}$ equivalente/L.

Mensuração do índice de estresse oxidativo do plasma

O índice de estresse oxidativo (IEO) foi determinado pela razão de EOT e CAT:¹² IEO (unidade arbitrária) = EOT ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L) / CAT ($\mu\text{mol Trolox}$ Eq/L).

Tabela 1 Comparações de características demográficas e parâmetros oxidantes e antioxidantes entre pacientes com bronquiolite e o grupo de controle

Variáveis	Bronquiolite leve (n = 13) (1)	Grupo de controle (n = 37) (2)	Bronquiolite moderada (n = 18) (3)	Valor de p	Turquia
EOT, ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L) ^a	4,48±1,92	3,78±1,78	6,22±1,68	< 0,001	1, 2vs 3 ^b
CAT, $\mu\text{mol Trolox}$ Eqv/L ^a	2,54±0,38	2,75±0,39	2,47±0,37	0,043	NS
IEO, unidade ^a	0,16±0,08	0,15±0,12	0,25±0,06	0,019	2 vs 3 ^c

CAT, capacidade antioxidante total; EOT, estado oxidante total; IEO, índice de estresse oxidativo.

^a Média±DP

^b EOT dos pacientes com nível de bronquiolite moderada foi significativamente maior do que os com bronquiolite leve e grupo de controle.

^c IEO dos pacientes com bronquiolite moderada foi significativamente maior do que o grupo de controle.

Análise estatística

Todas as estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS 15.0 para Windows. O teste *t*-Student foi usado para comparar a média dos valores de idade entre o grupo com bronquiolite aguda e os grupos de controle. Os níveis de CAT, EOT e IEO no plasma foram comparados a um teste ANOVA de um fator entre bronquiolite leve, moderada e os indivíduos controle. As comparações múltiplas foram analisadas pelo teste Post Hoc de Tukey HSD. A análise de correlação foi realizada entre a saturação de oxigênio e o estado oxidante.

Resultados

A proporção do sexo masculino para o feminino foi de 1,2 em pacientes com bronquiolite (17 do sexo masculino e 14 do sexo feminino) e 0,94 no grupo de controle (18 do sexo masculino e 19 do sexo feminino) ($p = 0,61$). A idade média dos pacientes com bronquiolite e o grupo de controle foi de $9,93 \pm 3,96$ e $9,83 \pm 4,51$ ($p = 0,92$). O estado oxidante total foi maior em pacientes com bronquiolite que no grupo de controle ($5,16 \pm 1,99 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L em comparação a $3,78 \pm 1,78 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L $p = 0,004$). A capacidade antioxidante total foi significativamente menor em crianças com bronquiolite aguda que no grupo de controle ($2,51 \pm 0,37 \mu\text{mol Trolox}$ equivalente/L em comparação a $2,75 \pm 0,39 \mu\text{mol Trolox}$ Eqv/L) ($p = 0,013$). O índice de estresse oxidativo dos pacientes com bronquiolite foi mais elevado que o do grupo de controle, porém a diferença não foi estatisticamente significativa ($0,20 \pm 0,88$ unidade em comparação a $0,15 \pm 0,12$ unidade $p = 0,085$).

O nível de EOT foi significativamente diferente entre os subgrupos ($p < 0,001$) (tabela 1). Os pacientes com bronquiolite moderada apresentaram níveis de EOT mais elevados que os com bronquiolite leve e o grupo de controle ($p = 0,03$, $p < 0,001$) (fig. 1). Contudo, o nível de TAC foi mais elevado em pacientes com bronquiolite moderada dos que os com bronquiolite leve e o grupo de controle, e não houve uma diferença significativa ($p = 0,88$, $p = 0,08$). O IEO foi significativamente diferente entre os subgrupos ($p = 0,019$) (fig. 2). Os pacientes com bronquiolite moderada apresentaram níveis de IEO mais elevados que os do grupo de controle ($p = 0,015$).

O nível de saturação de oxigênio de pacientes com bronquiolite foi inversamente correlacionado ao nível de EOT ($r = -0,476$, $p < 0,05$) (fig. 3).

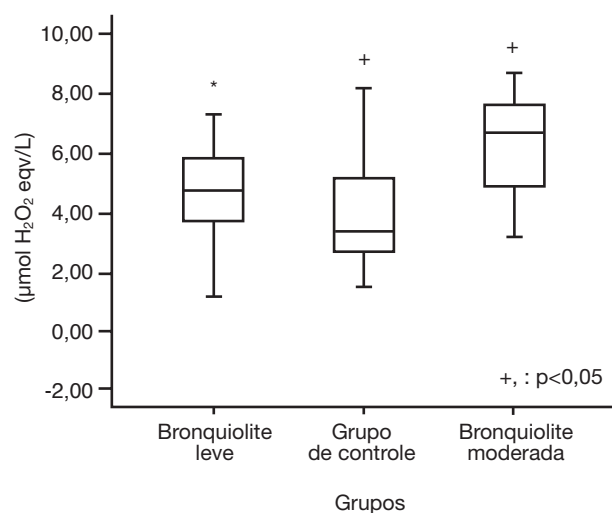


Figura 1 Apresentação do gráfico de caixa do valor do estado oxidante total (EOT) entre pacientes com bronquiolite leve, bronquiolite moderada e o grupo de controle.

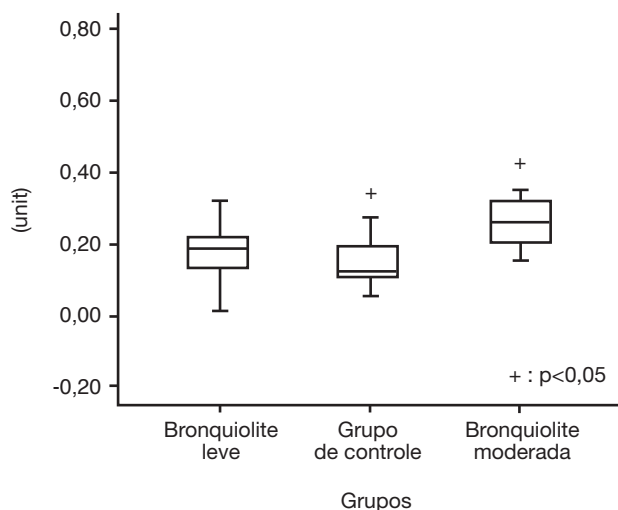


Figura 2 Apresentação do gráfico de caixa do índice de estresse oxidativo (IOS) entre pacientes com bronquiolite leve, bronquiolite moderada e o grupo de controle.

Discussão

O estresse oxidativo pode contribuir para a patogênese de diversas doenças pulmonares em crianças, como asma, fibrose cística e doença pulmonar crônica neonatal.^{3,4,13-15} Um maior estresse oxidativo também foi encontrado em neonatos e em crianças em idade pré-escolar expostas passivamente a fumaça de cigarro.^{16,17} A geração de ERO foi estimulada por infecções de vírus como o HIV, hepatite B, gripe e rinovírus.¹⁸ Neste estudo, avaliamos o estado oxidante de crianças com bronquiolite aguda, uma doença comum durante a infância. No melhor de nosso conhecimento, não há relatórios publicados sobre os marcadores oxidativos/antioxidativos séricos de CAT, EOT e IEO em crianças com bronquiolite aguda. Sabe-se que vários antioxidantes no plasma têm efeito aditivo, protegendo o organismo de radi-

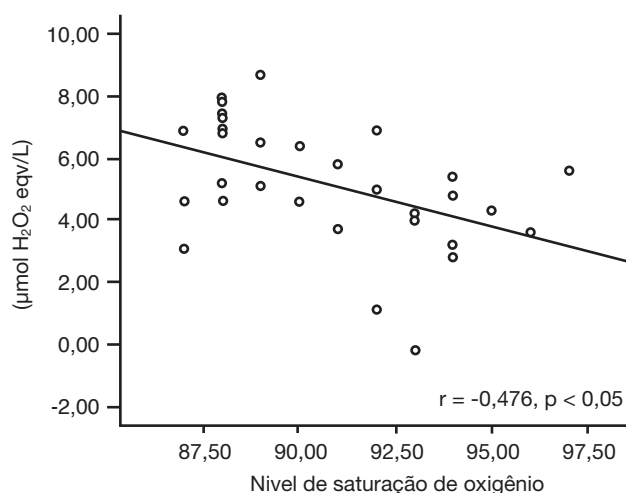


Figura 3 Gráfico de correlação e linha de regressão. O nível de saturação de oxigênio de pacientes com bronquiolite foi inversamente correlacionado ao estado oxidante total (EOT) ($r = -0,476$, $p < 0,05$).

cais livres.¹⁹ A esse respeito, a mensuração da CAT fornece informações sobre a capacidade antioxidante do organismo.¹¹ Além disso, o IEO (a proporção de EOT do plasma total para CAT) é um indicador de estresse oxidativo que reflete o balanço redox entre oxidação e antioxição.^{10,12} Mostramos que a CAT era menor em pacientes com bronquiolite aguda que em pacientes do grupo de controle. O EOT e o IEO eram maiores em pacientes com bronquiolite moderada em comparação ao grupo de controle.

Houve redução na manifestação da enzima antioxidante (EAO) nos pulmões de ratos previamente infectados com vírus sincicial respiratório (VSR) e metapneumovírus humano (MPVh).^{20,21} Houve deterioração ou redução na manifestação e/ou atividade de superóxido dismutase (SOD), catalase, glutatona S-transferase e glutatona peroxidase em secreções nasofaríngeas de crianças com bronquiolite grave por VSR.⁵ Recentemente, Mallol *et al.* mensuraram as atividades oxidante e antioxidante no fluido broncoalveolar de 21 crianças com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.²² Eles constataram um aumento no nível de marcadores de estresse oxidativo com uma atividade diferencial dos níveis de enzimas antioxidantes (catalase normal e aumento de glutatona peroxidase). Apesar do marcado estreitamento das vias aéreas constatado em todos os pacientes, os parâmetros de suas funções pulmonares não estavam relacionados aos marcadores de estresse oxidativo (EO), sugerindo que o EO poderia estar mais relacionado à inflamação e à hiperresponsividade das vias aéreas (HRVA) que ao calibre das vias aéreas.

Em nosso estudo, também investigamos se o estresse oxidativo poderia desempenhar um papel na gravidade da bronquiolite. O EOT foi aumentado na bronquiolite moderada em comparação a casos leves. O aumento no IEO também foi significativo na bronquiolite moderada. Os níveis de saturação de oxigênio dos pacientes foram inversamente correlacionados com o EOT. Zeyrek *et al.* investigaram a associação do estresse oxidativo com danos no DNA em 42 crianças com asma brônquica.²³ As concentrações de CAT, EOT e peróxido total (LOOH) no plasma foram mais eleva-

das em pacientes que nos controles saudáveis, e os danos ao DNA estavam correlacionados com o aumento do EOT.

O tratamento com antioxidantes bloqueia a ativação do fator de transcrição e a expressão do gene de quimiocina *in vitro*.^{24,25} Castro *et al.* mostraram que o tratamento com antioxidante reduziu a doença clínica induzida por VSR e a perda de peso corporal em camundongos infectados experimentalmente.²⁰ Em um animal modelo com infecção por gripe, a inibição dos radicais de oxigênio por meio da administração de antioxidantes ou o aumento dos níveis de superóxido dismutase no pulmão reduziram significativamente a lesão pulmonar e melhoraram a taxa de sobrevivência de animais infectados, sugerindo que o estresse oxidativo pode desempenhar um papel significativo na patogênese da pneumonia viral.^{26,27} Gurkan *et al.* investigaram a relação entre o soro malondialdeído (MDA) e os níveis de selênio (Se) e a ocorrência e gravidade da bronquiolite aguda em crianças.²⁸ As crianças com bronquiolite aguda mostraram um aumento nos níveis de MDA e *status* de Se prejudicado em comparação aos indivíduos do grupo controle. Eles concluíram que a suplementação de antioxidantes com Se pode ser pensada para proporcionar um efeito benéfico contra a bronquiolite.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
- Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N, eds. Türkiye Hastalık Yüklü Çalışması 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. 1Basım. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic.Ltd.Şti; 2006. p. 1-56.
- Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:456-70.
- Park HS, Kim SR, Lee YC. Impact of oxidative stress on lung diseases. *Respirology* 2009;14:27-38.
- Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, Spratt H, Kurosky A, Casola A, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1550-60.
- Emin O, Hasan A, Aysegul D, Rusen D. Total antioxidant status and oxidative stress and their relationship to total IgE levels and eosinophil counts in children with allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22:188-92.
- Ercan S, Cakmak A, Kösecek M, Erel O. The oxidative state of children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9:486-90.
- Lakhanpaul M, Armon K, Eccleston P, MacFaul R, Smith S, Vyas H, et al. An evidence based guideline for the management of children presenting with acute breathing difficulty. Nottingham: University of Nottingham; 2002.
- Wang EE, Milner RA, Navas S, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:106-9.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38:1103-11.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37:277-85.
- Demirbag R, Gur M, Yilmaz R, Kunt AS, Erel O, Andac MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol*. 2007;116:14-9.
- Ercan H, Birben E, Dizdar EA, Keskin O, Karaaslan C, Soyer OU, et al. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1097-104.
- Hull J, Vervaart P, Grimwood K, Phelan P. Pulmonary oxidative stress response in young children with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52:557-60.
- Ballard PL, Truog WE, Merrill JD, Gow A, Posencheg M, Golombek SG, et al. Plasma biomarkers of oxidative stress: relationship to lung disease and inhaled nitric oxide therapy in premature infants. *Pediatrics*. 2008;121:555-61.
- Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr*. 2005;164:775-8.
- Yıldırım F, Sermetow K, Aycicek A, Kocyigit A, Erel O. Increased oxidative stress in preschool children exposed to passive smoking. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:523-8.
- Schwarz KB. Oxidative stress during viral infection: a review. *Free Radic Biol Med*. 1996;21:641-9.
- Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta*. 1987;924:408-19.
- Castro SM, Guerrero-Plata A, Suarez-Real G, Adegboyega PA, Colasurdo GN, Khan AM, et al. Antioxidant treatment ameliorates respiratory syncytial virus-induced disease and lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1361-9.
- Bao X, Sinha M, Liu T, Hong C, Luxon BA, Garofalo RP, et al. Identification of human metapneumovirus-induced gene networks in airway epithelial cells by microarray analysis. *Virology*. 2008;374:114-27.
- Mallol J, Aguirre V, Espinosa V. Increased oxidative stress in children with post infectious Bronchiolitis Obliterans. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:253-8.
- Zeyrek D, Cakmak A, Atas A, Kocyigit A, Erel O. DNA damage in children with asthma bronchiale and its association with oxidative and antioxidant measurements. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:370-6.
- Casola A, Burger N, Liu T, Jamaluddin M, Brasier AR, Garofalo RP. Oxidant tone regulates RANTES gene expression in airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. Role in viral-induced interferon regulatory factor activation. *J Biol Chem*. 2001;276:19715-22.
- Liu T, Castro S, Brasier AR, Jamaluddin M, Garofalo RP, Casola A. Reactive oxygen species mediate virus-induced STAT activation: role of tyrosine phosphatases. *J Biol Chem*. 2004;279:2461-9.
- Suliman HB, Ryan LK, Bishop L, Folz RJ. Prevention of influenza induced lung injury in mice overexpressing extracellular superoxide dismutase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280:L69-78.
- Ghezzi P, Ungheri D. Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004;17:99-102.
- Gurkan F, Atamer Y, Ece A, Kocyigit Y, Tuzun H, Mete M. Relationship among serum selenium levels, lipid peroxidation, and acute bronchiolitis in infancy. *Biol Trace Elem Res*. 2004;100:97-104.