

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR
ANABİLİM DALI**

**ORTA DERECELİ YÜKSEK RAKIMDA YAPILAN YEDİ GÜNLÜK
KAMP SÜRECİNİN AMATÖR DAĞCILARDA OKSİDATİF STRES
VE DİNAMİK AKCİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Eser AĞGÖN

**Tez Yöneticisi
Yrd. Doç.Dr. İlhan ŞEN**

**Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM 2006**

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR
ANABİLİM DALI**

**ORTA DERECELİ YÜKSEK RAKIMDA YAPILAN YEDİ GÜNLÜK KAMP
SÜRECİNİN AMATÖR DAĞCILARDA OKSİDATİF STRES VE DİNAMİK
AKCİĞER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Eser AĞGÖN

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 17.10.2006

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 24.11.2006

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. İlhan ŞEN

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Kazım ŞENEL

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Ahmet KIZILTUNÇ

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr.Recep GÜRSOY

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr.Murat KALDIRIMCI

**Tez Yöneticisi
Yrd. Doç.Dr. İlhan ŞEN**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
SUMMARY	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Düşük Oksijen Basıncının Etkileri	3
Hipoksi	4
Hipoksinin Akut Etkileri	4
Düşük Oksijene Aklimatizasyon	5
Yüksek İrtifada İş Kapasitesi ve Aklimatizasyonun Etkisi	6
Kronik Dağ Hastalığı	6
Akut Dağ Hastalığı ve Pulmoner Ödem	7
Reaktif Oksijen Partiküllerini Tanımı ve Sınıflandırılması	8
Antioksidan Savunma	9
Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları	12
Yüksek Rakımın Ventilasyon Üzerine Etkisi	13
Akciğer Hacim ve Kapasiteleri	13
Solunum Fonksiyon Testleri	15
MATERYAL METOD	17
Çalışma Grubunun Seçimi	17
Antropometrik Ölçümler	17
Solunum Fonksiyonlarının Ölçülmesi	17
Kan Analizleri	18

Kan Örneklerinin Alınması	18
Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi	18
Malondialdehit (MDA) Analizi	19
Nitrik Oksit (NO) Analizi	21
BULGULAR	23
Siprometrik Ölçümler	24
SOD, MDA, NO Değerleri	25
TARTIŞMA	28
KAYNAKLAR	34

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince özellikle tez çalışmam sırasında tüm emeğini ve vaktini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN' e teşekkür ederim.

ÖZET

Orta Dereceli Yüksek Rakımda Yapılan Yedi Günlük Kamp Sürecinin Amatör Dağcılarda Oksidatif Stres ve Dinamik Akciğer Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Bu çalışmanın amacı, orta yükseklikteki bir rakımda (2200m) yapılan 7 günlük dağcılık eğitim kampına katılan amatör dağcıların serbest radikal düzeylerinde ve dinamik akciğer fonksiyonlarındaki değişiklikleri değerlendirmektir.

Çalışmaya yaşları 19- 58 arasında değişen 33 erkek ve yaşları 19- 28 arasında değişen 18 bayan toplam 51 gönüllü amatör dağcı katıldı. Bu çalışma grubunun tamamı spirometrik ölçüm testlerine katılırken 9'u bayan toplam 34 amatör dağcı serbest radikal analizleri için kan örneği vermeye gönüllü oldular. Pny spirometre (Cosmed, İtalya) ile zorlu vital kapasite (FVC), 1 saniyedeki ekspirasyon hacmi (FEV_1), ekspirasyon tepe akımı (PEF), FEV_1/FVC % ve FVC'nin farklı dilimlerinde oluşan ortalama zorlu ekspirasyon hava akımları [(Max25-75), Max-25, Max-50, Max-75]] ölçüldü. Serbest radikal analizleri için alınan kan örneklerinde Superoksid dismutaz (SOD), Nitrikoksit (NO) ve malondialdehit (MDA) analizleri yapıldı. Tüm ölçümler kampın 1.ve 7. günü gerçekleştirildi. Sonuçlar erkek ve bayanlarda ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildi. İstatistiksel analiz için Paired- samples T testi kullanıldı.

Erkeklerin ve bayanların solunum fonksiyon testleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde elde edilen değişikliklerin tümü istatistiksel bakımdan anlamsızdı ($P<0,05$). Erkeklerde FEV_1/FVC ' nin dışında tüm değişiklikler pozitif iken, bayanlarda FVC, FEV_1 dışında tüm değişiklikler negatif olarak belirlendi. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde FEV_1 ' deki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($t = -2,63$, $P<0,05$). Yapılan kan analizleri sonucunda erkekler ve bayanlar hem ayrı olarak hem de birlikte değerlendirildiklerinde

tüm parametrelerde pozitif bir artış gözlenirken, sadece MDA' deki artış tüm grupta istatistiksel olarak anlamlıydı. (erkeklerde: $t = -4,87$, $P < 0,001$ bayanlarda: $t = -5,30$, $P < 0,005$ tüm grupta: $t = -6,21$, $P < 0,001$).

Sonuç olarak herhangi bir sebeple düşük rakımdan orta dereceli yüksekliğe çıkan insanların serbest radikal üretimine bağlı olarak olumsuz etkilenme riski artar. Ayrıca 2200 m rakımda bir haftalık süre sonunda solunum fonksiyon testlerinde görülen pozitif değişiklik aklimatizasyona bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

SUMMARY

The Effect of a Seven-Day Camp in a Moderate Altitude on Oxidative Stress and Dynamic Lung Functions in Amateur Mountaineers

The aim of this study was to evaluate the changes in the levels of free radicals and dynamic functions of lungs for the amateur mountaineers who joined a seven day educational, mountaineering camp that was held at an average altitude.

Thirty-three men between 19-58 and eighteen women between 19-28, a total of 51 subjects participated in the study. While all of these subjects participated in spirometric measurement tests, a total of 34 subjects, nine of whom were women, volunteered to give blood samples for free radical analyses.

Forced vital capacity (FVC), the volume of expiration a second (FEV), peak expiration flow (PEF), FEV1/FVC% and average forced expiration flows at the different stages of FVC [(Max-25-75), Max-25, Max 50, Max-75]] were measured with Pony spirometer (Cosmed, Italy). In the blood samples for the free radical analyses, analyses of superoxid dismutaz (SOD), nitricoxid (NO) and malondialdehit (MDA) were performed. All the measurements were conducted on the first and seventh days of the camp. The results were evaluated seperately and collaboratively. For the statistical analysis, Paired-samples T test was used.

When the respiratory function tests of men and women were evaluated separately all the changes but FVC, FEV1 were determined as negative ($P < 0,005$). When both groups were evaluated collaboratively the increases in FEV were statistically meaningful ($t = -2.63$, $P < 0.05$). As a result of performed blood analyses, when both mens and womens were evaluated seperately and collaboratively while these increases in all parameters were observed, only the increases in (MDA) were statistically meaningful

VII

in the whole group (for men: $t=-4.87$, $P<0.001$, for women: $t=-5.30$, $P<0.005$, for the whole group: $t=-6.21$, $P<0.001$)

As a result, for the people who ascend from a low altitude to an average one the risk of being affected by the damages related to free radical production increases. Besides, the positive changes seen in the respiratory function tests, after a week's time at an altitude of 2200m, might have appeared as a result of acclimatization.

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya coğrafyasının önemli bir kısmı yükselti olarak kabul edilen 1000 metrenin üzerindedir. Bu yüksekliklerde çok sayıda yerleşim bölgesi bulunmakta ve milyonlarca insan buralarda yaşamaktadır. Uzun süre yüksek rakımda yaşayanlar ihtiyaç duydukları oksijen ve enerjiyi sağlayabilen, yükseltiyle ilişkili problemleri zamanla ortadan kaldıran, uzun sürede gelişmiş mekanizmalara sahiptirler ¹.

Yüksek rakım farklı çevresel şartlara sahiptir. Hipoksiden kaynaklanan fizyolojik stres, soğuk hava, rüzgar, güneşin UV ışınları, dehidrasyon ve antioksidan düşük diyetler yüksekte fiziksel ve mental performansın düşmesine katkıda bulunur ^{2,3}. Çok sayıda çalışma hipoksiye maruz kalmış insanların kanlarında ve dokularında oksidatif stres belirleyicilerinin üretiminde artış olduğunu bildirmektedirler ⁴⁻¹².

Günümüzde farklı amaçlarla milyonlarca insan düşük rakımlı bölgelerden yükseltiye çıkmaktadırlar. Bunların büyük bir çoğunluğunu dağ tırmanıcıları, kayakçılar ve yüksekte kamp yapmak isteyen performans sporcuları oluşturmaktadır. Çeşitli yükseltilerde kayak merkezleri ve sporcuların kamp yaptığı çok sayıda tesis bulunmakta ve bu tesislerin büyük bir kısmı 3000 metrenin altındaki orta dereceli yüksekliklerde yer almaktadır. Dolayısıyla yükseğe çıkanların büyük bir oranını orta dereceli yüksekliğe çıkan insanlar oluşturmaktadır.

Yüksek rakımdaki atmosfer koşullarının insan organizması ve performansı üzerine etkilerini tespit etmeye yönelik çalışmalar genellikle ya çok yüksek rakımlarda ve performans sporcularıyla yapılmış ya da uzun zaman periyodu içerisinde gerçekleştirilmiştir. Literatürde orta dereceli yüksekliklerin oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve antioksidan savunma sistemini güçlendiren suplementler verilerek yapılmıştır ^{8, 9}. Literatürde sınırlı sayıda bulunan

diğer bir çalışmada dinamik akciğer fonksiyon testlerinin bu yüksekliklerden nasıl etkilendiğidir. Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı, yükseltiden kaynaklanan pulmoner vasküler akıştaki artış, intersitiel veya alveolar ödem, kas yorgunluğu ve bronkokonstriksiyonla ilişkili sınırlayıcı bir etkinin olduğunu bildirirken, bir ilişki olmadığını bildiren araştırmalarda oldukça fazladır ¹³⁻²⁰.

Bu çalışmada, Palandöken dağının 2200 m rakımında yapılan bir haftalık dağcılık eğitim kampı süresince çoğunluğunu amatör dağcılarının oluşturduğu çalışma grubunun bu yükseklikle ilişkili oksidatif stres ve siprometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Düşük Oksijen Basıncının Etkileri

Yüksek irtifa fizyolojisindeki tüm hipoksi problemlerinin temeli barometrik basınçtaki düşüştür. Çünkü barometrik basıncın düşmesi ile orantılı olarak oksijen parsiyel basıncı da total barometrik basıncın %21'den biraz daha az olmak üzere azalır. Deniz düzeyinde 159 mmHg iken 15.000 m'de 18 mmHg olur²¹.

Yüksek irtifada karbondioksit sürekli olarak pulmoner kandan alveollere atılır. Aynı zamanda solunum yüzeylerinden de inspirasyon havasına katılır. Böylece bu iki gaz alveollerdeki oksijeni seyrelterek konsantrasyonunu düşürür. Vücut ısısı normal iken su buharı basıncı irtifaya bakmaksızın, alveollerde 47 mm/hg olarak kalır. Karbon dioksit çok yüksek irtifaya çıkıldığında, alveoller PCO₂ deniz seviyesindeki değeri olan 40 mmHg'den daha aşağı düşer. İyi aklimize olmuş biri solunumu artığı için ventilasyonunu beş kat artırarak PCO₂'yi 7mmHg'ye kadar indirir. Bu iki gazın basınçları alveoler oksijeni etkiler. Yüksekliği 8700 m olan Everest tepesinde barometrik basınç 253 mmHg'ye düşer bunun 47mmHg'si su buharına ait olduğuna göre geriye kalan öteki gazların basıncı 206 mmHg olacaktır. İyi aklimize olmuş kişide bu 206 mmHg'nin 7 mmHg'si karbon dioksit basıncıdır. Geriye kalan 199 mmHg gaz basıncının beşte biri oksijene beşte dördü nitrojene ait olacaktır. Yani alveoler PO₂ 40 mmHg olacaktır. Kalan bu alveoler basıncın bir kısmı kana absorbe olduğu için alveolde 35 mmHg oksijen basıncı kalır. Bu yükseklikte ancak çok iyi aklimatize olmuş kişiler yaşamlarını zorlukla sürdürebilirler. İyi aklimatize olmuş birinin 6000m 'de alveolar PO₂ değeri 53 mmHg iken aklimatize olmamış kişinin 40 mmHg dir. Bu kişiler arasındaki fark aklimatize kişide ventilasyonun yaklaşık beş kat artmasından ileri gelir

Hipoksi

Dokunun ihtiyaç duyduğu oksijeni yeterli düzeyde alamaması ya da kullanamaması durumudur. Böyle bir durumda doku hipoksik koşullar altında çalışmaya başlar. Hayatın devamı için organizmada hipoksik koşullara fizyolojik bir uyum meydana gelir. Hipoksia oksijen yetersizliğinin sebeplerine göre sınıflandırılır. Çeşitli sebeplerden dolayı alveol havasında PO_2 basıncının düşük olması ve kanın oksijenle doymamış olması durumuna hipoksik hipoksia denir. Eritrositler ve hemoglobinde meydana gelen bir azalmadan dolayı kanda daha az oksijen taşınmasına anemik hipoksia denir. Bazen de kanın oksijen taşıma kapasitesi normaldir fakat kan dolaşımı yavaş olduğu için doku ihtiyacının tam karşılanamaması durumu ortaya çıkar buda stagnant hipoksia olarak isimlendirilir. Ayrıca yeterli O_2 gelmesine rağmen dokunun O_2 kullanma kapasitesinin azalması histotoksik hipoksiayı oluşturur .

Hipoksinin Akut Etkileri

Hipoksinin bazı önemli etkileri yaklaşık 3600m başlayan uyku hali, tembellik, zihin ve kas yorgunluğu, bazen baş ağrısı ve mide bulantısı şeklinde ortaya çıkar. Bütün bu belirtiler 4000m üzerinde kas kasılması, konvülziyon ve 6900 m üzerinde ise aklimatize olmamış şahısta komaya kadar gider. Hipoksinin en önemli etkilerinden biri mental yeteneklerin ve buna bağlı olarak karar verme, bellek ve ince motor hareketlerin yapılmasının giderek azalmasıdır. Şöyle ki aklimatize olmamış biri 4500m’de bir saat kalırsa zihni yetenekleri normalin yaklaşık %50 kadarına, 18 saat kalırsa yüzde %20 kadarına kadar iner^{22,23}.

Düşük Oksijene Aklimatizasyon

Yüksek irtifada kalınan süre uzadıkça kişi giderek düşük PO₂'e aklimize olur. Düşük oksijenin organizma üzerindeki zararlı etkisi azalır. Aklimizasyonun gelişmesine sebep olan etkenler başlıca şöyle sıralanabilir:

Pulmoner Ventilasyonun Artması

Çok düşük PO₂'ye çok ani maruz kalınması alveolar ventilasyonu %60 oranında arttırır. Eğer kişi çok yüksek irtifada birkaç gün kalırsa ventilasyon daha da artarak ortalama normalin beş katı olabilir. Bu artışın sebebi şöyle açıklanır; yükseğe ani çıkışlarda pulmoner ventilasyonun artışı çok miktarda CO₂'nin vücut sıvılarından atılmasına neden olur ve vücut sıvılarında PCO₂ düşerken Ph yükselir. Bu değişikliklerin her ikisi de solunum merkezini inhibe eder ki bu durum düşük PO₂'nin karotis ve aortik klomuslarda bulunan periferik solunum kemoreseptörlerini uyaran etkisine karşıttır. Yüksek irtifa ya çıkışı izleyen 2-5 gün içinde bu inhibisyon söner artık solunum merkezi hipoksiden kaynaklanan kemoreseptör uyarmasına tam güçle yanıt verir ve ventilasyon normalin beş katı artar ²¹.

Eritrositlerin ve Hemoglobinin Artması

Hipoksi eritrositlerin üretimini artıran en önemli uyarandır. Tam aklimizasyon geliştiğinde hematoksit normal değeri olan %40-45'den ortalama %60'a hemoglobin de normal 15 g/dl (%15)'den yaklaşık 20g/dl (%20)'ye çıkar. Ayrıca kan hacmi çoğu kez %20-30 oranında artışı için dolaşımdaki hemoglobin total artışı % 50 veya daha fazladır.

Hemoglobin ve kan hacmindeki bu artışlar yavaş gelişir ilk iki hafta içinde hiç değişiklik olmaz bir ay sonra yarım, ancak aylar sonra tam artış olur ²¹.

Difüzyon Kapasitesinin Artması

Oksijenin pulmoner membranlardan normal difüzyon kapasitesi % 21ml/mmHg'dir ve bu kapasite egzersizle üç kat artabilir. Difüzyon kapasitesinde böyle bir artış yüksek irtifada görülür. Bu artışın üç sebebi vardır birincisi pulmoner kan hacmindeki büyük artıştan dolayı kapiller alan ve oksijenin kana difüzyon yüzeyinin genişlemesidir. Diğeri ise akciğer hacminin artması ile alveoller membran yüzey alanının genişlemesidir. Son bölüm ise, pulmoner arteriyel basınçtaki yükselmeden ileri gelir. Bu basınç artışı kanı normalden daha çok sayıdaki alveoller kapiller içine yöneltir. Kan normal koşullarda perfüzyonu iyi olmayan akciğerlerin üst bölümlerine yöneltilir ²¹.

Dolaşım Sistemi- Kapillerinin Artması

Yüksek irtifaya çıkıldığında kalp debisi derhal %30 kadar artar fakat bu artış kanın hematokrit değerinin yükselmesiyle yeniden normale döner. Böylece dokulara taşınan oksijen miktarı normal kalır. Ancak çok yükseğe çıkılınca ağır hipoksi gelişir. Dolaşıma adaptasyon sağlayan diğeri bir durumsa dokudaki kapiller sayısının artmasıdır ²¹.

Yüksek İrtifada İş Kapasitesi ve Aklimatizasyonun Etkisi

Hipoksi yalnız iskelet kasında değil, maksimum debisi azalmış kalpte bile ortaya çıkar. Genel olarak iş kapasitesi, vücudun alabileceği oksijen miktarının azalmasıyla doğru orantılı olarak düşer. Aklimizasyonla kişinin iş kapasitesi artar. Rakımı 5100 metre olan bir bölgede aklimize olmamış birinin iş kapasitesi % 50 iken iki ay sonra % 68'e çıkar. Ayrıca 3960 m yaşayan fakat 5100 m' de çalışan yerlilerde iş kapasitesi % 87'dir ²¹.

Kronik Dağ Hastalığı

Çok uzun süre yüksek rakımda kalan şahısta ortaya çıkan kronik dağ hastalığının belirtileri şöyledir.

- Eritrosit kitlesi ve hematokrit çok yükselir.
- Pulmoner arteriyel basınç aklimatizasyonda görülenin çok üzerine çıkar.
- Sağ kalp çok genişler.
- Periferik arteriyel basınç düşmeye başlar.
- Konjestif kalp yetersizliği gelişmeye başlar.
- Daha düşük irtifaya şahıs taşınmasa ölüm görülür.

Bu olaylar dizisinin üç nedeni vardır: Birincisi eritrosit kitlesi o kadar büyüktür ki kanın vizkozitesi birkaç kat artar. Bu durum doku kan akımını azaltarak dokuya oksijen taşınması da azalır. İkinci olarak akciğer hipoksisi nedeniyle pulmoner arteriyoller aşırı vazoplastik duruma geçerler ve alveoller düşük oksijen düzeyindedir. Sonuçta pulmoner arteriyel basıncın aşırı yüklenmesiyle sağ kalp yetersizliği gelişir. Üçüncü olarak, pulmoner arteriyollerin spazmı, kanın büyük kısmını alveollerin bulunmadığı pulmoner damarlara yöneltir. Bu ise kanın oksijenlenmediği pulmoner şant akımını artırır ve sonuç daha kötüye gider. Bu kişiler daha düşük irtifaya nakledilince günler ya da haftalar içinde iyileşirler ²¹.

Akut Dağ Hastalığı ve Pulmoner Ödem

Yüksek irtifaya hızla çıkan kişilerin küçük bir kısmı akut olarak hastalanır ve eğer oksijen verilmez ya da düşük irtifaya taşınmazsa ölebilirler. Hastalıkta sıklıkla iki olay görülür.

Akut Serebral Ödem: Serebral damarların hipoksisinin neden olduğu lokal dilatasyondan kaynaklandığı sanılmaktadır. Arteriyollerin dilatasyonu kapiller basıncı artırarak beyin dokularına sıvı sızmasına neden olur. Serebral ödem ağır oryantasyon bozukluğu ve serebral fonksiyon bozukluğuna bağlı diğer etkilere yol açar ²¹.

Akut Pulmoner Ödem: Ağır hipoksi pulmoner arteriyollerde kuvvetli vazokonstriksiyon yapar. Fakat damar daralması akciğerin bazı bölgelerinde öteki bölgelerinden daha fazladır, gittikçe daha fazla pulmoner kan henüz daralmamış az miktardaki damarlara kayar. Akciğerin bu alanlarında kapiller basınç çok yükselir ve lokal ödem gelişmesine neden olur. Olay gittikçe genişleyerek akciğerlerin büyük bölümüne yayılabilir ve ağır pulmoner fonksiyon bozukluğu ile ölüme götürebilir ²¹.

Reaktif Oksijen Partiküllerinin Tanımı ve Sınıflandırılması

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Anatomik ve moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine serbest radikal ismi verilir. Başka moleküllerle çok kolayca elektron alış verişine bu moleküllere oksidan moleküller veya Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP)'da denmektedir ²⁴.

Organizmada pek çok türde ROP oluşabilir. Ancak en çok olanı lipit yapılarda oluşandır. Doymamış alil gurubundan bir hidrojen çıkarsa lipit radikali meydana gelir. Oluşan lipit radikali oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksit radikalini oluşturur. Lipit peroksit radikali diğer lipitlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipit hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipit peroksidasyonunu hızlandırır. Lipit radikaller yüksek derecede sitotostik ürünlerde dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid gurubundan malondialdehit' dir (MDA) ²⁵.

Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilirler fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmazlar. Bu nedenle reaktif oksijen partikülleri süperoksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir ²⁶. Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Diğer ROB gurubunda ise normal oksijenden daha hızlı bir biyolojik molekül olan “ singlet oksijen” bulunmaktadır. Singlet oksijen molekülü yapısında iki çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansature yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girererek lipid peroksitlerin oluşmasına yol açar ²⁴.

Tablo 1 Organizmada oluşabilen Reaktif Oksijen Partiküllerini göstermektedir ²⁵.

1- Radikaller

Süperoksit radikal (O_2^-)

Hidroksit radikal (OH^-)

Alkoksil radikal (LO^-)

Peroksit radikal (LOO^-)

2- Radikal olmayanlar

Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Lipit hidroperoksit ($LOOH$)

Hipoklorik asit ($HOCl$)

3- Singlet oksijen

Antioksidan Savunma

Canlı hücrede bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen ve ya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu

olaya antioksidan savunma denir. Antioksidan savunma elamanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır. İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve (CAT), glutatyon peroksidaz (GPX) enzimleridir. SOD' ın yapısında bakır, çinko ve manganez; GPX' de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarakta isimlendirilirler. Hücre dışı ortamdan E ve C vitamini transferin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, P- karoten ve α -I antitripsin sorumludur²⁵.

Hücre içi ortamda süperoksit dismutaz, süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolda bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD ile manganez iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere SOD'un iki izoenzimi bulunur²⁵.

Süperoksit radikallerinin ile ya da direk oluşan hidrojen peroksit ise GPX ve CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir. Hücrede normal koşullarda oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda GPX önemli bir fonksiyona sahiptir. CAT' ın hidrojen peroksidin oluşumunun arttığı durumlarda önemli etkinliğinin olduğu kabul edilmektedir. SOD, GPX ve CAT enzimlerinin yanında E ve C vitaminleri de hücre içi anti oksidan özelliğe sahiptir. Bu vitaminler hücre membranında lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır²⁵.

Hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi hücre içi sıvılara göre sınırlıdır. Bu nedenle hücre dışı savunmadan E ve C vitaminleri, transferin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, P- karoten, ürik asit, glukoz, sistein, treakeobrinşial mukus ve α -1 antitripsin sorumludur. Hücre dışı ortamada belli başlı antioksidan etkinlik, metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlara girmelerini önlemekle sağlanır. Süperoksit radikali ve hidrojen peroksit özellikle serbest demir ve bakır iyonu

varlığında hidroksil gurubu gibi daha tehlikeli radikallere dönüşebilir. O halde hücre dışı ortamda antioksidan savunma aracı demir ve bakır iyonlarının bağlı duruma getirilmesi olmalıdır. Buna transferin örnek olarak verilebilir. Demir transport proteini olan transferrin sağlıklı insanlarda %20 – 30 oranında yüklüdür. Böylece plazmadaki serbest iyonik demirin etkinliği sıfıra dek iner. Transferrine bağlı demir lipit peroksidasyon işlemini yapamaz²⁵.

Hemoglobin ve miyoglobin gibi hem içeren proteinler de hidrojen peroksit varlığında lipit peroksidasyonunu iki mekanizmayla uyarabilirler²⁷.

1-Proteinler ve hidrojen peroksit reaksiyonu ile OXO- hem radikali oluşur (özellikle trozin peroksi radikali). Bu ise lipid peroksidasyonunu uyarır.

2-Aşırı hidrojen peroksit, miyoglobin ve hemoglobine etki ederek serbest demir iyonlarının açığa çıkmasına neden olur. Serbest demir iyonları ise lipit peroksidasyonunu uyarır.

Crush sendurumu gibi kas hasarlarından sonra vücut sıvılarında hemoglobin ve miyoglobin artar. Hemoglobinin haptoglobine bağlanması ve ya hem molekülünün hemopeksine bağlanması lipit peroksidasyonunu azaltır²⁵.

Plazmada bakır taşıyan seruloplasmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelliği de vardır. Seruloplasmin ferro-oksidaz aktivitesine sahiptir. 2 değerlikli ferro demiri 3 değerlikli feri demire okside eder. Seruloplasminin ferro- oksidaz aktivitesi demir iyonuna bağlı lipit peroksidasyonunu inhibe eder²⁵.

Albumin vucutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğinede sahiptir. Böylece bakır iyonuna bağlı lipit peroksidasyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu inhibe eder. Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır, ayrıca bilirubin

de albumine bağlanır. İn vivo ortamda bilirubin, lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen in vivo ortamda bilirubin, albumine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir ²⁵.

Hücre dışı sıvıların tamamında antioksidanların konsantrasyonu aynı değildir. İnsan serebrospinal sıvısında transferrin, albumin ve seruloplasmin plazmaya göre düşük konsantrasyon da iken C vitamini plazmaya göre 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur. Seminal sıvının ise antioksidan kapasitesi düşüktür ²⁵.

Belirli bir düzeye kadar artan oksidan molekülü yine vücutta daima belirli düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Yani sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içerisinde. Bu denge bozulursa oksidan moleküller organizmanın yapı taşları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açar ²⁵.

Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları

- Hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısını bozar.
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler.
- DNA'yı tahrip ederler.
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar.
- Hücrenin potasyum kaybını artırır.
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, tiriptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler.
- Trombosit agregasyonunu artırır.
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırır.

- Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar^{8, 25}.

Yüksek Rakımın Ventilasyon Üzerine Etkisi

Yüksek rakımda yapılan solunum işinde enerji tüketimi artırdığı için ventilasyonda yükseklikle orantılı olarak artar. Barometrik basınç azaldığı için alınan havanın her volumündeki oksijen miktarı deniz seviyesinden daha düşüktür. Bu nedenle aynı miktarda O₂ gerektiren bir iş için yüksek rakımda akciğerlere havanın daha büyük volümlerde girmesi gerekir. 1981 yılında Amerika Tıbbi Araştırma Ekibi Everest'in 6300 m yüksekliğinde benzer O₂ ihtiyacı gerektiren iş yükündeki her artış için ventilasyonun dört kat artığını bildirdiler. Bu yükseklikte 200 W'lık bir iş yükünde tüm denekler için ortalama ventilasyon 2071 min⁻¹ iken deniz seviyesinde 651 min⁻¹ olarak gerçekleşti²⁸.

Akciğer Hacim ve Kapasiteleri

Akciğer ventilasyonunun incelenmesinde basit bir yöntem olan spirometri kullanılır. Spirometri ile akciğerlere giren ve çıkan hava hacimleri kaydedilir. Akciğer ventilasyonundaki değişiklikleri kolayca tanımlayabilmek için akciğerdeki hava dört hacim ve dört kapasiteye ayrılmıştır. Akciğer hacimleri şunlardır:

1) Soluk hacmi (tidal volum): Her normal solunum hareketi ile akciğerlere alınan veya akciğerlerden çıkarılan hava hacmidir. Miktar genç insanlarda ortalama 500 ml kadardır.

2) İnspirasyon yedek hacmi: Normal soluk hacmi üzerine fazladan alınabilen hacimdir. Genel olarak 3000 ml kadardır.

3) Ekspirasyon yedek hacmi: Normal bir ekspirasyondan sonra, zorlu bir ekspirasyonla fazladan çıkarılabilen hava hacmidir. Bunun normal değeri 1100 ml civarındadır.

4) Rezidüel (tortu) hacim: En zorlu bir ekspirasyondan sonra bile akciğerlerde kalan hava hacmidir. Bu hacim yaklaşık 1200 ml kadardır.

Solunum döngüsünde olayları tanımlarken bazen yukarıdaki hacimlerin iki ya da daha fazlasının birlikte değerlendirilmesi gerekebilir. Böyle kombinasyonlar akciğer kapasiteleri olarak adlandırılır. Bu kapasiteler şunlardır:

1) İnspirasyon kapasitesi (IC): Soluk hacmi ile inspirasyon rezervinin toplamına eşittir. Bu bir kişinin, normal ekspirasyon düzeyinden başlayarak, akciğerin maksimum olarak verilmesine kadar alınabilen yaklaşık 3500 ml' lik hava hacmidir.

2) Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC): Ekspirasyon rezervi ile rezidüel hacmin toplamına eşittir. Bu normal ekspirasyonu sonunda akciğerlerde kalan yaklaşık 2300 ml' lik hava miktarıdır. Solunum derinliği arttıkça fonksiyonel rezidüel kapasite azalır.

3) Vital kapasite (VC): Maksimal bir inspirasyondan sonra mümkün olan en kuvvetli ekspirasyon ile çıkarılan hava hacmidir. Şahsın vücut büyüklüğü ve akciğerin gelişim derecesi ile ilgilidir. Vital kapasite inspirasyon yedek hacmi soluk hacmi ve ekspirasyon yedek hacminin toplamına eşittir. Normal değeri 4600 ml kadardır. Vital kapasitenin 1 saniyede ekspirasyonla atılan bölümü de değerli bir bilgi sağlar. Bronş daralmasından dolayı hava yolu direncinin arttığı astım gibi hastalarda vital kapasite normal olduğu halde zamanlı vital kapasite ileri derecede azalır.

4) Total akciğer kapasitesi (TLC): Akciğerin, mümkün olan en geniş inspirasyon hareketi ile gerilmesinden sonraki maksimum hacmidir. Bu hacim vital kapasite ile rezidüel hacmin toplamına eşittir. Tüm akciğer hacim ve kapasiteleri kadınlarda

erkeklerdekinden %20- 25 daha düşüktür ve atletik kişilerde, küçük ve zayıf kişilerdekinden daha yüksektir ²¹.

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri, solunum sistemi fonksiyonlarındaki bozukluk ve anormallikleri anlamak ve derecelendirmek için yaygın olarak kullanılan testlerdir. Spirometreler aracılığıyla çeşitli akciğer hacimlerini hesaplamak ve sporculardaki gelişmeleri izlemek olasıdır. Günümüzde bilgisayarlı spirometre cihazıyla akciğer fonksiyon testlerinin kontrolü çok basitleştirilmiştir. Solunum fonksiyon testleri statik ve dinamik testler olmak üzere ikiye ayrılır. Statik testler, yukarıda anlatılan akciğer hacim ve kapasitelerini içerir. Dinamik testler ise şunlardır ²⁹.

1) FVC (zorlu vital kapasite): Maksimum inspirasyonun ardından, maksimum bir ekspirasyon yapıldığında, akciğerlere giren ve çıkan havanın toplam miktarıdır. FVC normal olarak yani bronkospazm yoksa VC 'ye eşittir.

2) FEV₁ (Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volumü): İlk bir saniyede çıkarılabilen zorlu hacimdir. Akciğer fonksiyonlarının ölçülmesinde en sık kullanılan değerdir. Egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında FEV₁ de oluşacak %10'luk bir azalma egzersize bağlı bronkospazmı gösterir.

3) FEV₁/FVC: Bir saniyede yapılabilen ekspirasyonun yüzdesidir, normalde %80–90 kadardır. Obstrüktif akciğer hastalıklarında %70'in altına iner.

4) FEF_{25–75}: FVC 'nin orta yarısı sırasında oluşan ortalama zorlu ekspirasyon akımı olarak tanımlanır.

5) PEFR (Peak expiratory flow rate; Tepe ekspiratuvar akım hızı): FVC manevrası sırasında çıkarılabilen en yüksek akımı gösterir.

6) MVV (Maksimal volunter-istemli ventilasyon): Birim zamanda atmosfer ile akciğerler arasında değiştirilebilen maksimum hava miktarının ölçülmesidir. Bu genellikle 15 saniye için ölçülür.

Akciğerlere giren ve çıkan havanın yeteri kadar hızlı hareket edebilmesi önemlidir ve kişinin fiziksel kapasitesinin üzerinde belirleyici role sahiptir. Havanın seyir hızı hava yolunun, direncine göre değişir. Bu yol üzerindeki tıkanıklıklar, göğüs ve akciğer dokularının direnci dinamik ölçümleri etkiler ²⁹.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışma her hangi bir sağlık sorunu bulunmayan, 19-58 yaşlarında 33 erkek, 19-28 yaşları arasında 18 bayan amatör dağcı olmak üzere toplam 51 kişilik çalışma grubu üzerinde gerçekleştirildi.

Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlığı, 0-150 kg arası ağırlık ölçen ve 0,1 kg hassasiyete sahip kantar ile kg cinsinden ölçüldü. Boy, vücut ağırlığı ölçümünde kullanılan kantarda bulunan 0,1cm hassasiyete sahip metre ile ve ayaklar çıplak, ayak topukları bitişik, vücut ve baş dik, gözler karşıya bakar durumda iken metre cinsinden ölçüldü.

Solunum Fonksiyonlarının Ölçülmesi

STF (Solunum fonksiyon testleri) Pony Spirometre (Cosmed, İtalya) ile ölçüldü. Ölçümler esnasında vital kapasite [VC (L)], zorunlu vital kapasite [FVC (L)], 1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi [FEV₁ (L)], FEV₁/FVC(%) ekspirasyon tepe akımı [PEF(L/sn) ve FVC'nin orta yarısı sırasında oluşan ortalama zorlu ekspirasyon akımı [FEF₂₅₋₇₅(L/sn)] değerleri elde edildi.

Ölçümler yapılırken, denekler sabit bir sandalyeye dik bir pozisyonda oturtulup burun delikleri nefes alamayacak şekilde bir mandal ile kapatıldı. Normal olarak ağızdan üç kez nefes alıp verdikten sonra maksimum olarak inspirasyon yapması ve daha sonra maksimum bir hızla ekspirasyon yapması istendi. Ardı ardına üç tekrardan sonra en iyi değer alınarak kaydedildi.

Kan Analizleri

Antekübital venden alınan heparinize kan örneklerinde süperoksit dismutaz (SOD), Malondialdehid (MDA) , Nitrik Oksit (NO) düzeyleri saptandı. Kan örnekleri 1. ve 7. gün alındı.

Kan Örneklerinin Alınması

Kan örnekleri EDTA 'lı ve normal biyokimya tüplerine alındı. EDTA' lı tüplere alınan numuneler 3–5 dakika alt üst edildi, oda sıcaklığında 5–10 dakika bekletildikten sonra 3500 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek şekili elemanlar çöktürüldü, üstte kalan plazma kısmı ependorf tüplere alınarak -80 °C de analizin yapılacağı güne kadar saklandı.

Superoksit Dismutaz (SOD) Analizi

Enzimatik reaksiyonlarla üretilen $O_2^{\cdot-}$ radikalinin reaksiyon ortamında nitroblue tetrazolium' u (NBT) indirgemesinin numunede bulunan SOD enzimi tarafından engellenmesi prensibine dayanır.^{110 (alp ten)} NBT' nin indirgenmesi ile 560 nm dalga boyunda maksimum absorban veren mor renkli formazan oluşur. SOD aktivitesinin büyüklüğü oluşan formazanın absorbanıyla ters orantılıdır.

Kullanılan reaktifler :

Deney reaktifi (Ksantin, 0.3Mm; EDTA, 0,6mM; NBT, 150 M; Na_2CO_3 , 0.4 M; BSA, 1gr/ L), $NH_4 2SO_4$ 2M

Deneyin Yapılışı: -80 °C den alınan numuneler (serumlar) önce -20 °C ye sonra +4°C ye alınarak yavaş yavaş çözölmeleri sağlandı. Sun ve arkadaşlarının metoduyla SOD tayini yapıldı. Deneyin yapılışı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

	Kör Tüpü	Numune Tüpü
Assay Reaktifi	2,450 ml	2,45 ml
Numune	-	0,5 ml
Bidistile Su	0,5 ml	-
Xantin oksidaz	50 μ l	50 μ l

Deney tüpleri birer dakika arayla inkübasyona bırakıldı ve inkübasyon sonunda renkli bileşiğin absorbansı 560nm dalga boyunda tespit edildi.

Hesaplamalar:

İnkübasyon esnasında NBT'nin redüksiyon hızındaki %50'lik inhibisyon 1SOD ünitesi olarak ifade edilir. Aktivite aşağıda verilen formüle göre hesaplanır.

$$\% \text{ İnhibasyon} = \frac{\text{Abs (Kör)} - \text{Abs (Numune)}}{\text{Abs (Kör)}} \times 100$$

$$\text{Enzim Aktivitesi} = \frac{\% \text{ inhibisyon}}{50 \times \text{Numune hacmi } \mu\text{mL}}$$

Malondialdehit (MDA) Analizi:

95 °C derecede inkübasyon sonucu, tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA'nın oluşturduğu pembe renkli kompleksin 520nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır.(111)

Kullanılan reaktifler:

Fosfat tamponu (pH = 7.4), butilehidroksitoluen(BHT), %30' luk TCA, EDTA(0.1M), tiyobarbitürik asit(TBA), NaOH(0.05N)

Deneyin yapılışı:

-80 ° C den alınan numuneler (serumlar) önce -20°C ye sonra +4°C ye alınarak yavaş yavaş çözülmesi sağlandı. Jain ve arkadaşlarının tarif ettiği metodla MDA tayini yapıldı.

	Numune Tüpü	Kör Tüpü
Fosfat Tamponu	0,8 mL	0,8 mL
Numune	0,2 mL	-
BHT çözeltisi	0,025 mL	0,025 mL
TCA Çözeltisi	0,5 mL	0,5 mL
Vorteksle karıştırılır, 4 C' de iki saat inkübasyon sonrası 2000 g da 15 dk sentrifüj edilir		
Süpernatant	1 mL	1 mL
EDTA Çözeltisi	0,075 mL	0,075 mL
TBA Çözeltisi	0,25 mL	0,25 mL
95 C'de 15dk inkübe edilir		

İnkübasyon sonrası tüpler musluk suyunun altında tutularak soğutulur. Absorbsiyon iki farklı dalga boyunda (532 ve 600) köre karşı okutuldu ve 600nm dalga boyunda çıkan sonuçlar 532 nm de okutulan değerlerden çıkarılarak sonuçlar hesaplandı.

$$MDA = \frac{A_{\text{absorbans}} \times 10^6}{1,52 \times 10^5} \times SK$$

$1,52 \times 10^5$ Molar absorbtivite katsayısı

SK : Seyretme Katsayısı

10^6 : Molü, Mikromoleçevirme katsayısı

Nitrik Oksit (NO) Analizi:

Oldukça kısa ömürlü olan NO radikali hızla NO^{-2} ve NO^{-3} 'a okside olmaktadır. Bu nedenle NO miktarı belirlenirken NO^{-2} ve NO^{-3} miktarları belirlenmektedir. Özellikle NO^{-2} 'in Griess reaktifi ile etkileşmesi sonucu oluşan rengin absorbansının belirlenmesi oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Mevcut NO^{-3} nitrat redüktazla NO^{-2} 'e indirgendikten sonra ölçülmektedir.(109)

Kullanılan reaktifler: Çinko sülfat, Griess reaktifi, NADPH, FAD, nitrat redüktaz, laktad dehidrogenaz, sodyum pirüvat ve potasyum nitrat stok çözeltisi.

Deneyin yapılışı:

Nitrat Tayini: -80°C den alınan serumlar önce -20°C , daha sonrada 4°C de bir süre bekletildikten sonra iyice çözülmesi sağlandı. Daha sonra Griess reaktifi kullanılarak aşağıdaki işlemler yapıldı.

	Numune Tüpü
Numune	100 μL
Distile su	400 μL
Çinko sülfat	25 μL
Vortekslenir, 1000gr da 15 dak santrifüj süpernatant kısmı alınır	
Süpernatant	100 μL
Griess reaktifi	100 μL

10 dk oda ısısında renk oluşumu için beklendi. 540 nm dalga boyunda absorbans ölçüldü.

Nitrat, önce nitrat redüktaz ile enzimatik olarak nitrite dönüştürülür. Aşağıda verilen şekilde ölçüm yapılır.

	Numune Tüpü μ L
Numune	100
Deionize su	400
çinko sulfat	25
Vortekslenir, 1000g da 15 dak santrifüj ve süpernatant kısmı alınır	
süpernatant	100
NADPH	100
FAD	100
Nitrat redüktaz	25
Vortekslenir, 37C de 20 dk inkübe edilir.	
Laktat dehidrogenaz	10
Sodyum pirüvet	10
Vortekslenir, 37C de 5 dk inkübe edilir.	
Griess reaktifi	100

10 dk oda sıcaklığında bekletilir, 540 nm dalga boyunda absorbans okutulur.

$$\text{Toplam Nitrik oksit } \mu\text{mol/L} = \frac{\text{Abs} \times \text{DF}}{0,0395}$$

DF: Dilisyon faktörü

Abs. 540nm dalga boyunda tesbit edilen absorbans

BULGULAR

Tablo1. Erkek grubunun 1. ve 7.güne ait Siprometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	n	1. Gün	7. Gün	t	P
FVC	38	4,36 ± 0,66	4,43 ± 0,65	-1,72	0,095
FEV ₁	38	4,00 ± 0,62	4,06 ± 0,60	-1,61	0,116
PEF (1/sn)	38	10,7 ± 2,00	11,0 ± 1,77	-1,30	0,201
FEV ₁ /FVC (%)	38	91,5 ± 5,96	90,9 ± 7,37	0,86	0,391
Max25-75(1/sn)	38	5,15 ± 1,46	5,36 ± 1,72	-1,02	0,313
Max-25 (1/sn)	38	9,18 ± 1,91	9,27 ± 1,81	-0,51	0,614
Max-50 (1/sn)	38	5,90 ± 1,75	5,94 ± 1,82	-0,23	0,814
Max-75 (1/sn)	38	2,73 ± 0,95	2,77 ± 1,09	-0,36	0,718

Erkek grubuna ait t testi sonuçlarına göre FVC, FEV₁, PEF, Max25-75, Max-25, Max-50 ve Max-75 değerlerinde bir artış görülürken, FEV₁/FVC’de bir azalma söz konusudur. Bütün bu değişikliklerin tümü istatistiksel olarak anlamsızdı (P>0,05).

Tablo.2 Bayan gurubunun 1. ve 7.güne ait Siprometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

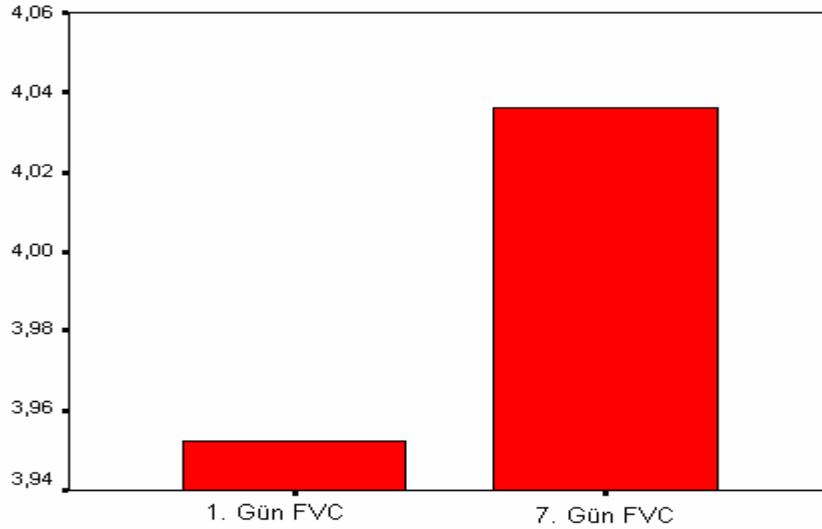
	n	1. Gün	7. Gün	T	P
FVC	18	3,20 ± 0,51	3,31± 0,55	-2,07	0,054
FEV ₁	18	3,12 ± 0,39	3,17 ± 0,37	-1,09	0,291
PEF (1/sn)	18	7,83 ± 1,11	7,73 ± 1,43	0,74	0,470
FEV ₁ /FVC (%)	18	97,61 ± 3,01	96,38 ± 4,49	1,10	0,285
Max25-75(1/sn)	18	4,63 ± 0,60	4,50 ± 0,80	1,36	0,190
Max-25 (1/sn)	18	7,07 ± 1,45	6,98 ± 1,49	1,94	0,069
Max-50 (1/sn)	18	5,03 ± 0,75	4,99 ± 0,76	0,78	0,442
Max-75 (1/sn)	18	2,93 ± 0,50	2,83 ± 0,53	1,77	0,093

Bayan grubunun siprometrik ölçümleri karşılaştırıldığında FVC ve FEV₁ değerlerinde bir artış gözlenirken, diğer siprometrik değerlerde düşüş görülmektedir. Bütün bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamsızdır (P>0,05). En büyük değişiklik hem bayanlarda hem de erkeklerde FVC’de belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Tablo 3 de Bayan ve erkek grup birlikte değerlendirildiğinde FVC’ deki artış istatistiki

bakımdan anlamlı ($P<0,05$) bulunurken, FEV_1/FVC ve Max-75 dışında diğer bütün değerler yükselmiştir.

Tablo 3. Tüm grupta 1. ve 7.güne ait Siprometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

	n	1. Gün	7. Gün	t	P
FVC	51	$3,95 \pm 0,83$	$4,03 \pm 0,82$	-2,63	0,011*
FEV_1	51	$3,69 \pm 0,69$	$3,75 \pm 0,68$	-1,96	0,055
PEF (1/sn)	51	$9,74 \pm 2,23$	$9,89 \pm 2,30$	-1,00	0,318
FEV_1/FVC (%)	51	$93,67 \pm 5,87$	$92,86 \pm 6,97$	1,39	0,168
Max25-75(1/sn)	51	$4,97 \pm 1,24$	$5,05 \pm 1,51$	-0,64	0,520
Max-25 (1/sn)	51	$8,43 \pm 2,02$	$8,46 \pm 1,51$	-0,23	0,814
Max-50 (1/sn)	51	$5,59 \pm 1,53$	$5,60 \pm 1,51$	-0,09	0,923
Max-75 (1/sn)	51	$2,80 \pm 0,82$	$2,79 \pm 1,51$	0,13	0,891



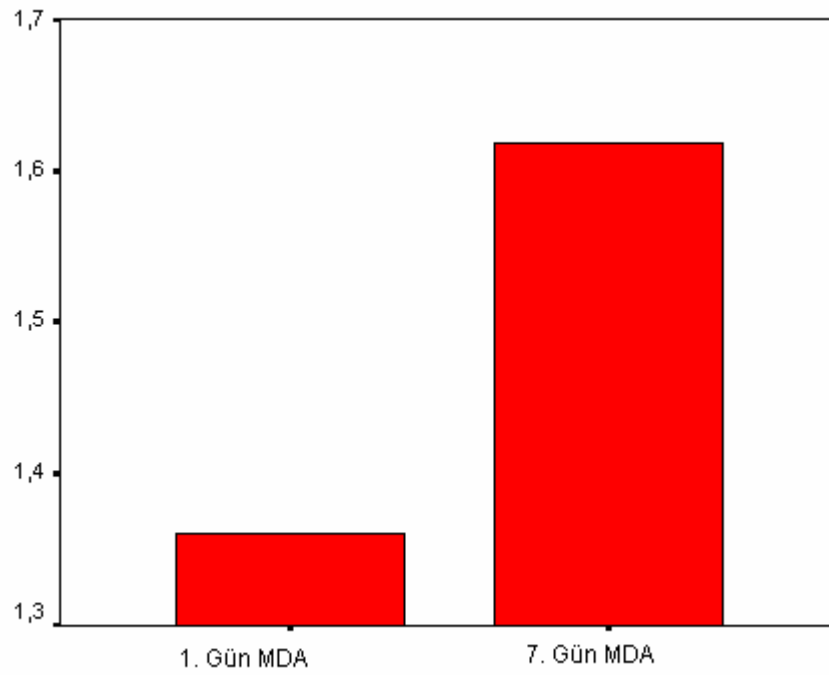
Şekil 1. 1. ve 7. gün arasındaki FVC değer yükselişi

Tablo 4’de NO (U/mL), SOD (U/mL) ve MDA (mmol/L) değerlerinde 7. gün sonunda gerçekleşen değişikliklerin t testi sonuçları verilmiştir. Bu sonuçlara göre her üç parametrenin ortalama değerlerinde belirgin bir artış olmasına rağmen NO ve SOD

değerlerinin standart sapmaları çok yüksektir ve istatistiksel bakımdan anlamsız görülmektedir. MDA'daki artış erkeklerde, ($P<0,001$) bayanlarda ($P<0,005$) ve tüm grupta ($P<0,001$) istatistiksel olarak bulunmuştur.

Tablo 4. Erkek grubuna ait NO, SOD ve MDA Değerleri

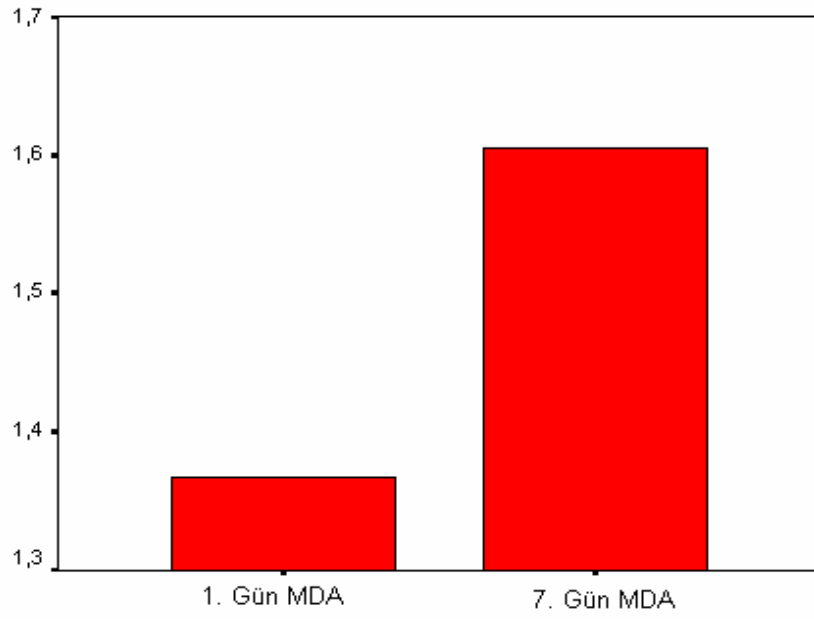
	n	1.Gün	7.Gün	T	p
NO (U/mL)	26	$24,06 \pm 25,01$	$41,50 \pm 52,49$	-1,53	0,138
SOD(U/mL)	26	$1,03 \pm 0,50$	$1,17 \pm 0,44$	-1,16	0,257
MDA(mmol/L)	26	$1,36 \pm 0,06$	$1,61 \pm 0,25$	-4,87	0,001*



Şekil 2. 1. gün ve 7. gün arasındaki MDA değerleri

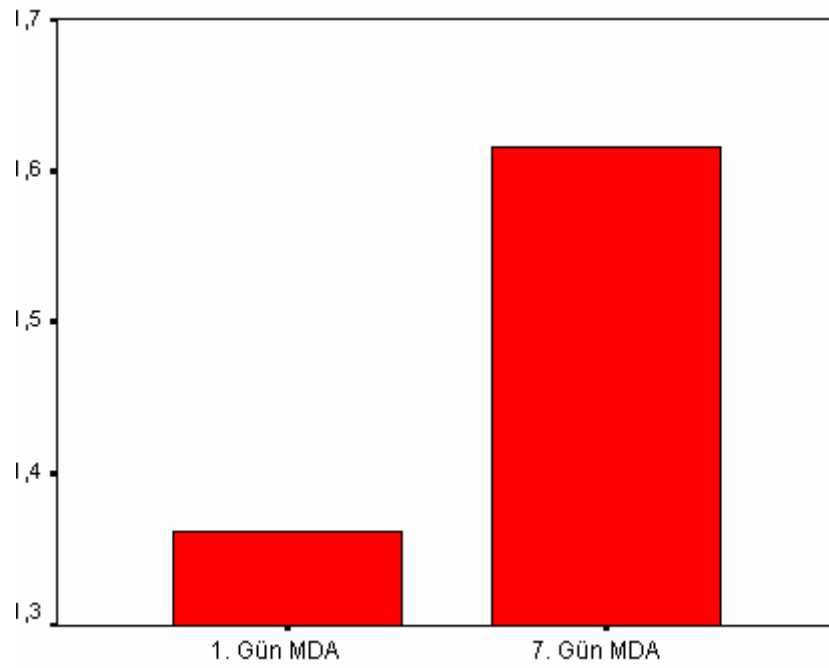
Tablo 5. Bayan grubuna ait NO, SOD ve MDA değerleri

	n	1.Gün	7.Gün	t	p
NO (U/mL)	9	12,75 ±12,66	25,81 ±15,57	-1,57	0,155
SOD(U/mL)	9	0,95 ± 0,24	1,05 ± 0,58	-0,38	0,708
MDA(mmol/L)	9	1,36 ± 0,09	1,60 ± 0,15	-5,30	0,001*

**Şekil 3. 1. gün ve 7. gün bayan grubuna ait MDA değerleri**

Tablo 6. Tüm guruplara ait NO, SOD ve MDA değerleri

	n	1.Gün	7.Gün	T	p
NO (U/mL)	35	21,15 ± 22,86	37,46 ± 46,16	-1,88	0,068
SOD (U/mL)	35	1,01 ± 0,44	1,141 ± 0,47	-1,19	0,241
MDA(mmol/L)	35	1,36 ± 0,06	1,6149 ± 0,23	-6,21	0,001 *

**Şekil 4. 1. gün ve 7. gün tüm guruplara ait MDA değer farkı**

TARTIŞMA

Yükseklikle ilişkili çevresel şartlara maruz kalan insanlarda Reaktif Oksijen Partiküllerinin (ROP) üretiminde artış olduğu konusunda genel bir kanı vardır ⁴⁻¹². Yüksekçe çıkıldıkça atmosferdeki oksijen yüzdelik oranı nispeten değişmemesine rağmen baro metrik basınçtaki bir düşüş atmosferin parsiyel oksijen basıncında (PO_2) zorunlu bir azalmaya neden olur. PO_2 deki bir azalma dokuda hipoksiyle sonuçlanan arterial kan içeriğinde bir düşüşe yol açar. Yani yüksek rakımda artan oksidatif stres doku oksijenasyonunun sonucu olamaz. Bu nedenle yüksek rakımda oksidatif stresten sorumlu olan potansiyel stres kaynaklarını ortaya çıkarmak için pek çok araştırma yapılmıştır ³⁰. Yüksek rakımda oksidatif strese katkısı bulunan birçok faktör söz konusudur. Bu faktörlerin bir kısmı yüksek rakımlı bir çevrede olduğu kadar deniz seviyesinde de oksidatif stresin artışına katkıda bulunurken, bazıları da her durumda hipoksiyle açık ilişkilidir. Oksidatif strese neden olan bu faktörlerin her birinin katkı düzeyleri değişebilir. Fiziksel işin miktarı, yoğunluğu, kişinin antioksidan seviyesi, güneş ışınına maruz kalma durumu, ısı ve yükseklikteki PO_2 basıncı gibi değişken faktörler oksidatif strese ortama göre değişebilen oranlarda katkı sağlayabilir ^{2,30}.

Yoğun kassal aktivite Reaktif Oksijen Partikülü ve serbest radikal üretimiyle sonuçlanır. Hipoksi sürecinde üretilen serbest radikaller daha sonra kasın güç üretme kapasitesinde düşüşe neden olur³¹. Hipoksiye neden olan atmosferik koşullar maksimum kardiyak out-put ve maksimal egzersiz kapasitesinin her ikisini de azaltarak yüksek rakımda iş üretme kapasitesini olumsuz etkiler³². Orta dereceli yüksekliklerde daha yüksek PO_2 'den dolayı iş üretimi kısmen daha yüksektir. Orta dereceli rakımlar ile yüksek rakımlar arasında günlük enerji üretimi 4000 ile 6000 kcal arasında değişir. Yüksek rakımda tüketilen enerjinin büyük miktarları genellikle sürdürülemez ^{2,33}.

Egzersiz süresince artan serbest radikallerin potansiyel negatif etkileri, çalışan kasların serbest radikallerden kurtulmasına yardım eden, fiziksel antrenmanlarla artan iskelet kasının enzimik adaptasyonları ile karşılanır. Düzenli dayanıklılık antrenmanı kas kasılmasına aktif olarak katılan kas hücrelerinde süperoksit dismutaz ve glutahin aktivitesinde bir artışa neden olur. Katalaz aynı zamanda H_2O_2 'nin, H_2O ve O_2 ye yıkımını gerçekleştirir. Fakat memeliler de GPX, H_2O_2 'nin yıkımında CAT'dan çok daha aktiftir. Yüksek oranlarda O_2 tüketen kaslarda serbest radikal üretimi yüksektir. Antioksidan seviyesinin çok yüksek olması ve kas hücresinin oksidatif yaralanmaların azaltılmasına yardım eden hücrel savunma mekanizmaları içermesine rağmen, uzun süreli yoğun egzersiz süresince serbest radikal formasyonunun üst seviyeye gelmesi bu savunma mekanizmalarını bastırabilir. Muhtemelen olumsuz sonuçların antrenmansız kişilerde, aynı miktarda egzersiz yapan antrenmanlı kişilerle karşılaştırıldığında daha çok ve uzun süreli gerçekleştiği söylenebilir ³⁰.

Egzersize bağlı oksidatif stres birkaç faktörden kaynaklanır. Egzersiz sırasında O_2 kullanımında 10 Fold luk bir artış elektron taşıma zinciri kapasitesinde aşırı bir yüklenmeyle sonuçlanabilir. Normal şartlar altında bile metabolizma için kullanılan her 25 oksijen molekülünün biri sızabilir ve bir serbest radikalle sonuçlanabilir. Bu nedenle serbest radikallerin miktarı elektron taşıma zincirinde taşınan oksijen miktarıyla ve O_2 sızmasıyla birlikte oluşur ^{34,35}. Serbest radikal üretimine katkıda bulunan egzersizden kaynaklanan diğer mekanizmalar daha çok hipoksik şartlar altında yapılan egzersizde çok önemlidir ³⁶.

Hipoksik şartlarda yapılan egzersizle ilişkili mekanizmalar ksantinoksitaz aktivasyonu ve katalaminlerin otooksidasyonudur ³⁷. Egzersizde kas kasılması için büyük miktarlarda ATP kullanılarak ADP ve AMP purin nükleoit üretilir bunlar tekrar

oksidatif fosfolizasyon süresince ATP ye geri çevrilirler. ATP kullanımının yüksek oranlarda olması ve egzersiz boyunca ATP nin yeniden oluşturulması için gerekli olan O₂ eksikliği ile birlikte ksantin ve hipoksantin birikmesi olur³⁰. Ksantin, ksantinoksidaz tarafından ürik asite çevrilir ve adım adım süperoksit artar. Bu süreç hipoksi ile çok hızlanır ihtiyaç duyulan ATP karşılanamaz ve kas hücresinde ATP ye bağlı kalsiyum pompası bozuklukları görülür. Mitokondri lümeninden stoplazmaya pompalanan kalsiyum ATP eksikliği nedeniyle birikir ve kalsiyumu aktive eden bir enzimi tetikler buda ksantinoksid aktivitesine dönüşerek süperoksit üretimine neden olur. Demir gibi trace metallerin varlığında özellikle hidroksil radikal ($\bullet\text{OH}^-$) hatta peroksinitrit ($\bullet\text{ONOO}^-$) gibi serbest radikaller formüle edilebilir³⁸. Hem hipoksantin hemde spesifik bir enzimin kalsiyum aktivitesi birlikte ürik asit ve süperoksit aktivitesi için gereklidir. Bu reaksiyon ATP nin hızlı tüketildiği hipoksik şartlar altında çalışan kaslarda oluşması çok muhtemeldir³⁰. Bazı araştırmacılar hipoksik şartlardan kaynaklanan aktive edilmiş ksantinoksidaz tarafından üretilen oksidatif stresin kaslardan daha fazla akciğer gibi diğer dokularda fizyolojik bir bozulmaya katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedirler.³⁹.

Serbest radikal üretimini artırabilen hipoksik şartlarda yapılan kassal aktiviteyle ilişkili diğer faktör katekolaminlerin otooksidasyonudur^{34, 37}. Hem egzersizde hem de kronik ve akut hipokside kandaki katekolamin seviyesi erkek ve kadında artar⁴⁰⁻⁴³. Dopamin gibi monoamineslerin otooksidasyonu ile hem O_2^- hem de H_2O_2 üretilir⁴⁴.

Yüksek rakımda soğuk hava koşullarından dolayı derinin minimum bir kısmı UV ışınlarına maruz kalır. Yüz, kollar ve eller sürekli güneş ışınları altındadır. Yüksekçe çıkıldıkça güneşe daha da yaklaşılr. Bu durum kişi ile güneş arasında UVA ve UVB ışınların daha az filtre edilmesine neden olur. Dağlık arazi güneş ışınlarını yansıtan kaya

ve karla kaplı olduğu için dağ tırmanıcılarının bu ışnlara yoğun olarak maruz kalması söz konusudur. UV spektrum üç temel dalga boyundan oluşur. UVC dermis tabakasına ulaşmadan önce potansiel olarak dağılır ve düşük enerjiye sahiptir. UVB ve özellikle UVA ışnları dermise hatta derialtı dokulara geçebilecek enerjiye sahiptir ³⁰.

Yüksekteki iş yoğunluğu genellikle ortamdaki atmosfer oksijen basıncından beklenenden daha düşüktür ³⁰. Doku hipoksisi hem yükseklikteki artış hem de iş yükündeki artışla gerçekleşir. Kardiak-out-put, ventilasyon oranı ve hemoglobin oksijen eğrisindeki artış oksijenin düşmüş parsiyel basıncını bir dereceye kadar karşılayabilir. Fakat fiziksel güç kullanımıyla doku hipoksisi hızla gelişebilir. Yüksekte alveoler kapiller membrandan sınırlanmış oksijen difüzyonu hipoksiyi vurgular. Yüksekte dinlenik durumda reoksijenasyon gerçekleşir fakat işe tekrar başlandığında hipoksi reoksijenasyon döngüsü tekrar yeniden başlar ³⁰.

Bu çalışmada, aklimatize olmamış erkek ve bayanların 2200 metre yüksekte 7 günlük dağcılık eğitim kampı süresince siprometrik parametrelerinde istatistiksel bakımdan anlamlı olmayan değışiklikler görölmüşür. 1. ve 7. gün alınan siprometrik ölçümler karşılaştırıldığında; erkeklerde, FVC, FEV₁, PEF, Max 25- 75, Max- 25, Max 50, Max 75 ve % FEV1/VC değeri artarken, % FEV1/FVC değeri bir düşüş gözlemlendi. Bayanlardaki artış FVC, FEV1 ve Max 75' de gerçekleşirken, diğer siprometrik değeri azaldı.

Literatürdeki çalışmaların çoğu yüksek rakıma çıkıldıkça pulmoner hava akışında ve volümlerin de değışiklikler olduğunu bildirmektedir. Pollard ve arkadaşları, Everest'in 5300 metrelik kamp yerinde aldıkları siprometrik ölçümleri deniz seviyesindeki değeriyle karşılaştırdıklarında; FVC'de %5 oranında bir düşüş, PEF'de % 25'lik bir artış gözlediler ¹⁹.

Diğer bir çalışmada, Himalayalar'ın 5265 metre yüksekliğine yapılan tırmanış esnasında çeşitli yüksekliklerde alınan siprometrik ölçümlerde, her 1000 m yükseklikte FVC'de ortalama %3,8, FEV1'de %3,7 ve FEF 25-75'de %3,6 oranında bir düşüş bildirilmektedir⁴⁵. Wolf ve arkadaşları¹⁸, 171m ile 1580m arasında yapılan bir çalışmada, yükseklikle Max75 ve Max 50 değerleri arasında pozitif bir korelasyon gözlediler.

Yüksek rakımdaki siprometrik değişiklikler birkaç faktöre bağlı olarak gerçekleşebilir. Bunlardan biri pulmoner ödemdir^{46, 20, 13, 47}. Bu problem daha çok akut dağ hastalığından etkilenmiş kişilerde görülür⁴⁸. Birçok araştırmacı yüksek rakıma bağlı FVC'deki düşüşün, hipoksinin neden olduğu pulmoner vasküler akıştaki artışla ilişkili olduğunu ileri sürdüler^{20, 14, 16}. Diğer olası bir açıklamada, hipoksik şartlarda yapılan tırmanışlarda harcanan efora bağlı olarak artan kas yorgunluğudur⁴⁹. Bu çalışmada ölçümler istirahat durumunda alındığı için kas yorgunluğunun etkisinden bahsedilemez. Literatürde hipoksinin bronkospazma neden olabileceğini bildiren çalışmalar¹⁶ mevcutken, bazı çalışmalar bu görüşü desteklememektedir^{20 45, 50}.

Bizim çalışmamızda amatör dağcılar 2200 metrenin altındaki farklı rakımlardan gelerek 2200 m'deki kamp yerinde toplandılar. Bu nedenle 1. ve 7. gün siprometrik ölçümler aynı yükseklikte yapıldı. Dolayısıyla, bu çalışma yüksek rakımın pulmoner fonksiyon testleri üzerine etkisini değil, 7 günlük aklimizasyon sürecinin etkisini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda istatistiksel bakımdan anlamlı olmayan bazı siprometrik değerlerdeki artış ile tüm grupta FVC 'deki anlamlı pozitif değişiklik aklimizasyona bağlı olarak gerçekleşmiş olabilir. Yükseklikle ilişkili siprometrik değişikliklerin aklimizasyon sürecinden nasıl etkilendiği çeşitli araştırmacılar tarafından analiz edilmiştir. Bazı yazarlar yüksekliğe bağlı olumsuz değişikliklerin tamamen normal

değerlere geri döndüğünü ^{51, 52}. ya istatistiki bakımdan önemli olmayan ama geriye dönüş yönünde bir trend izlediklerini ¹⁹ bildirirken, bazıları da FVC'nin aklimatizasyonla normale geri dönmediğini ve pulmoner volümlerdeki iyileşmenin ancak düşük rakıma inildikten sonra gerçekleştiğini bildirdiler ⁴⁵.

Compte- Torero ve arkadaşları, aklimatize olmamış kişilerle 3404 m yüksekliğe kadar yapılan bir tırmanışta çeşitli yüksekliklerde aklimatizasyon sürecindeki siprometrik değişiklikleri gözlediler. Aklimatizasyonun çok erken safhasında hızlı bir iyileşme gerçekleştiğini, ilk 24 saatte büyük oranda başlangıç seviyesine geri dönüldüğünü ileri sürdüler ⁴⁹.

Sonuç olarak herhangi bir sebeple düşük rakımdan orta dereceli bir yüksekliğe çıkan insanlarda oksidatif stresin belirleyicileri olan, serbest radikal üretimine bağlı zararlardan etkilenme riski artar. Bu nedenle antioksidan savunma sistemini artıracak yöntemlerle bu risk azaltılabilir. Ayrıca 2200 m rakımda bir haftalık süre sonunda solunum fonksiyon testlerinde görülen pozitif değişiklik aklimatizasyona bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol.* 2001; 204 :3133-3139.
- 2- Askew EW. Environmental and physical stress and nutrient requirements. *Am J Clin Nutr.* 1995 ; 61: 631-637.
- 3-Huey RB, Eguskitza X.Limits to human performance: elevated risks on high mountains. *J Exp Biol.* 2001; 204: 3115-3119.
- 4-Bailey DM, Davies B. Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level. *Br J Sports Med.* 1997; 31:183-190.
- 5-Simon-Schnass I, Pabst H, Influence of vitamin E on physical performance.*Int J Vitam Nurtr Res.* 1988;58: 49-54
- 6-Rokitzki L, Logemann E, Sagredos AN. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Acta Physiol Scand.* 1994 J; 151:149-158.
- 7-Vasankari TJ, Kujala UM, Rusko H, Sarna S, Ahotupa M.The effect of endurance exercise at moderate altitude on serum lipid peroxidation and antioxidative functions in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1997; 75: 396-399.
- 8-Chao W-H, Askew EW, Roberts DE. Oxidative stress in humans during work at moderate altitude. *J Nutr.* 1999; 129:2009-2012
- 9- Pfeiffer JM, Askew EW, Roberts DE. Effect of antioxidant supplementation on urine and blood markers of oxidative stress during extended moderate-altitude training. *Wilderness Environ Med.* 1999; 10:66-74
- 10- Joanny P, Steinberg J, Robach P, Richalet JP, Gortan C, Operation Everest III (Comex'97): the effect of simulated sever hypobaric hypoxia on lipid peroxidation and

antioxidant defence systems in human blood at rest and after maximal exercise.

Resuscitation. 2001; 49: 307-314.

11- Moller P, Loft S, Lundby C, Olsen NV. Acute hypoxia and hypoxic exercise induce DNA strand breaks and oxidative DNA damage in humans. FASEB J. 2001 15:1181-1186.

12- Schmidt MC, Askew EW, Roberts DE, Prior RL, Oxidative stress in humans training in a cold, moderate altitude environment and their response to a phytochemical antioxidant supplement. Wilderness Environ Med. 2002 ; 13(2):94-105

13- Jaeger JJ, Sylvester JT, Cymerman A, Evidence for increased intrathoracic fluid volume in man at high altitude. J Appl Physiol. 1979; 47(4):670-676

14- Wagner WW Jr, Latham LP, Capen RL Capillary recruitment during airway hypoxia: role of pulmonary artery pressure. J Appl Physiol. 1979; 47(2):383-387.

15- Coates G, Gray G, Mansell A, Nahmias C, Powles A, Changes in lung volume, lung density, and distribution of ventilation during hypobaric decompression. J Appl Physiol. 1979; 46 (4): 752-755

16- Libby DM, Briscoe WA, King TK Relief of hypoxia-related bronchoconstriction by breathing 30 per cent oxygen. Am Rev Respir Dis. 1981; 123(2):171-175.

17- Hopkins SR, Levin DL Heterogeneous pulmonary blood flow in response to hypoxia: a risk factor for high altitude pulmonary edema? Respir Physiol Neurobiol. 2006 28; 151(2-3):217-228

18- Wolf C, Staudenherz A, Roggla G. Potential impact of altitude on lung function. Int Arch Occup Environ Health. 1997; 69(2):106-108

19- Pollard AJ, Mason NP, Barry PW. Effect of altitude on spirometric parameters and the performance of peak flow meters. Thorax. 1996; 51(2):175-178

- 20- Welsh CH, Wagner PD, Reeves JT, Lynch D. Operation Everest. II: Spirometric and radiographic changes in acclimatized humans at simulated high altitudes. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147:1239-1244
- 21- Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology, Çeviri: Çavuşoğlu H. Tıbbi fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001:432-492.
- 22- Şinoforoğlu T. Yüksek irtifanın Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu bayan öğrencilerinin bazı fiziksel ve fizyolojik parametreleri üzerine etkileri. Yayınlanmış yüksek lisans tezi. VII. Spor Bilimleri Kongresi 27- 29 Ekim 2002 Antalya.
- 23- Astrand PO, Rodahl K. Textbook of work physiology, Mc Graw Hill Book Company, New York, 1986.
- 24- Halliwell B. Drug antioxidant effects. A basis for drug selection. *Drugs* 1991; 42(4):569-605.
- 25- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partükülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Deegisi.* 1997; 3-4: 92-95
- 26- McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993; 26: 351-357.
- 27- Davies MJ. Detection of myoglobin-derived radicals on reaction of metmyoglobin with hydrogen peroxide and other peroxidic compounds. *Free Radic Res Commun.* 1990;10: 361-370
- 28- Schoene RB. Limits of human lung function at high altitude. *J Exp Biol.* 2001 ; 204 18:3121-3127.
- 29- Zorba E. Fiziksel Uygunluk. Ankara: Spor Eğitimi Daire Başkanlığı Yayınevi, 1999: 250

- 30- Askew EW. Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology*. 2002; 180: 107-119
- 31- Mohanraj P, Merola AJ, Wright VP, Clanton TL. Antioxidants protect rat diaphragmatic muscle function under hypoxic conditions. *J Appl Physiol*.1998;84:1960; 6.
- 32- Wagner PD. Reduced maximal cardiac output at altitude--mechanisms and significance. *Respir Physiol*. 2000; 120:1-11
- 33- Reynolds RD, Lickteig JA, Deuster PA, Howard MP. Energy metabolism increases and regional body fat decreases while regional muscle mass is spared in humans climbing Mt. Everest. *J Nutr*. 1999; 129: 1307-1314.
- 34- Packer L. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *J Sports Sci*.1997; 15(3):353-363
- 35- Satchek JM, Blumberg JB. Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition*. 2001; 17(10):809-814.
- 36- Wozniak A, Drewa G, Chesy G, Rakowski A. Effect of altitude training on the peroxidation and antioxidant enzymes in sportsmen. *Med Sci Sports Exerc*.2001; 33(7):1109-1113
- 37- Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr*. 2001; 85 2:S67-74.
- 38- Arteel GE, Kadiiska MB, Rusyn I, Bradford BU, Oxidative stress occurs in perfused rat liver at low oxygen tension by mechanisms involving peroxynitrite. *Mol Pharmacol*. 1999; 55(4):708-715.

- 39- Hoshikawa Y, Ono S, Suzuki S, Tanita T, Generation of oxidative stress contributes to the development of pulmonary hypertension induced by hypoxia. *J Appl Physiol.* 2001; 90(4):1299-1306.
- 40- Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, Butterfield GE. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am J Physiol.* 1991; 261: 419-424
- 41- Mazzeo RS, Brooks GA, Butterfield GE. Acclimatization to high altitude increase muscle sympathetic activity both at rest and during exercise. *Am J Physiol.* 1995; 269(1): 201-207
- 42- Mazzeo RS, Child A, Butterfield GE, Mawson JT. Catecholamine response during 12 days of high-altitude exposure (4,300 m) in women. *J Appl Physiol.* 1998; 84(4):1151-1157
- 43- Sandoval DA, Matt KS. Gender differences in the endocrine and metabolic responses to hypoxic exercise. *J Appl Physiol.* 2002; 92:504-512
- 44- Bindoli A, Rigobello MP, Deeble DJ. Biochemical and toxicological properties of the oxidation products of catecholamines. *Free Radic Biol Med.* 1992; 13(4):391-405
- 45- Hashimoto F, McWilliams B, Qualls C Pulmonary ventilatory function decreases in proportion to increasing altitude. *Wilderness Environ Med.* 1997 ;8:214-217
- 46- Ge RL, Matsuzawa Y, Takeoka M. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Chest.* 1997; 111: 58-64.
- 47- Roy SG, Guleria JS, Khanna PK. Haemodynamic studies in high altitude pulmonary oedema. *Br Heart J.* 1969; 31: 52-58.
- 48- Hackett PH, Roach RC. High altitude pulmonary edema. *J Wilderness Med.* 1990; 1: 3-26.

- 49- Compte-Torero L, Botella de Maglia. Changes in Spiro metric parameters and arterial oxygen saturation during a mountain ascent to over 3000 meters. Arch Bronconeumol. 2005; 4: 547-552.
- 50- Mason NP, Barry PW, Pollard AJ. Serial changes in spirometry during an ascent to 5,300 m in the Nepalese Himalayas. High Alt Med Biol. 2000; 1(3):185-195.
- 51- Tenney SM, Rahn H, Stroud RC, Adaptation to high altitude: changes in lung volumes during the first seven days at Mt Evans, Colorado. J Appl Physiol. 1953; 5: 607-613.
- 52- Shields JL, Hannon JP, Harris CW. Effects of altitude acclimatization on pulmonary function in women. J Appl Physiol. 1968;25: 606-609.