

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK ANTRENMAN SÜRECİNDEKİ SIÇANLARA UYGULANAN  
ARALIKLI HİPOBARİK KOŞULLARIN OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DENGE  
VE KARDİYAK HEMODİNAMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**DR. MEHMET ALTAN**

**İSTANBUL-2007**

## İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	IV
<b>1-GİRİŞ</b> .....	1
<b>2-GENEL BİLGİLER</b> .....	2
<b>2.1-EGZERSİZ</b> .....	2
2.1.1 Egzersize Kardiyovasküler Yanıtlar .....	3
2.1.1.1 Egzersizde Kalp Debisi .....	4
2.1.1.2 Kalp Atım Hızı (bpm) .....	4
2.1.1.3 Atım Volümü .....	5
2.1.1.4 Egzersizde Kan Basıncı Regülasyonu .....	5
2.1.1.5 Egzersizin Kardiyovasküler Sisteme Kronik Etkileri .....	7
<b>2.2-YÜKSEK İRTİFA</b> .....	8
2.2.1 İrtifaya Akut Dönem Yanıtlar .....	10
2.2.1.1 Solunum sistemi .....	10
2.2.1.2 Hematolojik Fonksiyon .....	11
2.2.1.3 Kardiyovasküler Yanıtlar .....	11
2.2.2 İrtifaya Kronik Dönem Yanıtlar .....	12
2.2.2.1 Solunum Sistemi .....	13
2.2.2.2 Kardiyovasküler Yanıtlar .....	13
2.2.2.3 Hematolojik Fonksiyon .....	14
<b>2.3-OKSİDAN ANTİOKSİDAN SİSTEM:</b> .....	15
2.3.1 Oksidatif Stres .....	15
2.3.2 Lipid Peroksidasyonu .....	19
2.3.3 Oksidatif Hasara Karşı Savunmalar .....	20
2.3.4 Egzersiz ve Oksidatif Sistem .....	22
2.3.5 Hipoksi ve oksidatif sistem .....	23
<b>3-ARAŞTIRMANIN AMACI</b> .....	24
<b>4-GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	25
4.1 Deney Grupları .....	25
4.2 Hipobarik Uygulama .....	25
4.3 Egzersiz Prosedürü .....	26
4.4 Kardiyak Parametreler .....	26

4.5 Kalp İzolasyonu ve Perfüzyon Tekniği .....	27
4.6 Oksidan-Antioksidan Sistem Parametreleri .....	28
4.7 SOD ve MDA Tayini .....	28
4.8 Doku Homojenizasyonu .....	28
4.9 Tiyobarbitürik Asitle Reaksiyona Giren Maddelerin Tayini .....	28
4.10 SOD Aktivitesi Tayini .....	29
<b>5- İSTATİSTİK ANALİZ .....</b>	<b>30</b>
<b>6- BULGULAR .....</b>	<b>31</b>
6.1 Kalple İlgili Bulgular .....	31
6.2 Oksidan-Antioksidan Sistem İle İlgili Bulgular .....	40
<b>7- SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>43</b>
<b>8- ÖZET .....</b>	<b>53</b>
<b>9- SUMMARY .....</b>	<b>54</b>
<b>10- KAYNAKLAR .....</b>	<b>55</b>

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli zamanını esirgemeyip yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Lütfi Çakar'a, yine eğitimim boyunca kıymetli tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Günnur Yiğit'e, gerek eğitimimim gerekse tez çalışmalarımındaki katkıları için Doç. Dr. Gökhan Metin'e, eğitimime yaptıkları katkılar için Anabilim Dalımızdaki tüm hocalarıma, hem manevi yardımlarını hem de değerli vaktini benden esirgemeyen arkadaşım Uzm.Bio. Murat Mengi'ye, eğitim sürecimdeki yardımları için Anabilim Dalımız uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma ve diğer çalışanlarına, tez çalışmamın kalp perfüzyonu aşamasında değerli yardımları için Prof.Dr. Öner Süzer ve Dr.Burçak Deniz Dedeoğlu'na, oksidan-antioskidan parametrelerini incelememdeki değerli katkıları için Prof. Dr. Koray Gümüştaş ve Pınar Atukeren'e, beni sürekli cesaretlendirip destekleyen eşim Dr. Yasemin Altan'a ve kızım Alisa'ya teşekkürlerimi sunarım.

## Kısaltmalar:

BOS:	.....	Beyin omurilik sıvısı
bpm :	.....	Kalp Atım Hızı
bpm:	.....	Kalp atım hızı
CO <sub>2</sub> :	.....	Karbondioksit
ct:	.....	Kontraksiyon süresi
dp/dtmax :	.....	Birim zamandaki sistolik basınç değişimi
dp/dtmin:	.....	Birim zamandaki diyastolik basınç değişimi
EPO:	.....	Eritropoetin
et:	.....	Ejeksiyon süresi
GSH:	.....	Glutasyon
GSHPx:	.....	Glutasyon peroksidaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	.....	Hidrojen peroksit
HB:	.....	Hipobarik Grup
HBE:	.....	Hipobarik Egzersiz Grubu
LPX:	.....	Lipid peroksidasyonu
MDA:	.....	Malondialdehit
NB:	.....	Normobarik grup
NBE:	.....	Normobarik egzersiz grubu
NO:	.....	Nitrik oksit
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> :	.....	Süperoksit radikali
O <sub>2</sub> :	.....	Oksijen
OH <sup>-</sup> :	.....	Hidroksil
PCO <sub>2</sub> :	.....	Parsiyel karbondioksit basıncı
PO <sub>2</sub> :	.....	Parsiyel oksijen basıncı,
pp:	.....	Kasılma büyüklüğü
ROS :	.....	Reaktif oksijen türleri
SOD:	.....	Süperoksit dismutaz
TBARS:	.....	Tiyobarbitürik Asitle Reaksiyona Giren
Maddeler		
ttp:	.....	Maksimal kontraksiyona ulaşma süresi

## 1-GİRİŞ

Organizmanın optimal bir kardiyopulmoner dayanıklılık performansı oluşturabilmesi, oksijen taşıma ve tüketim kabiliyetlerini artırabilmesi ile doğrudan ilişkilidir. Bahsedilen bu özelliklerin geliştirilmesinde uygulanan egzersiz veya antrenman modellerinin yanısıra seçilen çevre koşulları da oldukça belirleyici olmaktadır (1). Günümüzde spor yarışmalarının hedeflendiği hazırlanma süreçlerinde yüksek irtifalarda yapılan antrenmanların önemi daha iyi bilinmektedir. Yüksek rakımlardaki barometrik basıncın ve kısmi oksijen basıncının düşüklüğü, arteriyel oksijen saturasyonunu ve total arteriyel oksijen miktarını azaltacağı için hipoksinin yaşanması kaçınılmazdır. Hipoksik ortamda organizmaya alınan oksijen miktarının düşmesi, benzer bir aktiviteyi deniz seviyesine göre daha yüksek seviyelerde gerçekleştirmenin zorluğunu ortaya koyar. Dolayısıyla yüksek rakımlarda yapılan antrenmanların fizyolojik adaptasyon süreçlerini kolaylaştırması beklenebilir (2).

Geleneksel olarak antrenman programları için değişik yükseklikte rakımlara çıkma modellerinin yanısıra günümüzde oldukça yeni kullanılan bir metod organizmayı aralıklı olarak hipobarik koşullara tabi tutup antrenmanları normobarik koşullarda yapma modelidir (3). Bu uygulanan metod ile yüksek rakımlara maruz kalmanın avantajları korunurken sürantrenman gibi risklerin azaltılacağı bildirilmektedir (4). Böylece, orta rakım düzeylerinde yaşayarak daha alt rakımlarda antrenman yapmak ya da bu tip koşulların sağlandığı yapay basınç odalarını kullanmak sporcular için en ideal performans arttırıcı model olarak görülmektedir. Bununla birlikte bu tür antrenman uygulamalarında sporcuların performansları yanında oksidan ve antioksidan sistemleri de etkilenmektedir (5, 6).

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1 EGZERSİZ

Egzersiz organizmanın fizyolojik sınırlarını zorlayabilen, doğal stres koşulları yaratan ve vücudun çeşitli adaptasyon mekanizmalarıyla yanıt verdiği fiziksel aktiviteler olarak tanımlanabilir. Organizma egzersizi iskelet kasları aracılığı ile gerçekleştirir. Gerçekleştirilen kas egzersizi aktif ve pasif olmak üzere iki çeşittir. Aktif egzersiz kasların kasılma şekline göre üçe ayrılır.

- a) Statik egzersiz (izometrik)
- b) Dinamik egzersiz (izotonik)
- c) İzokinetik egzersiz

#### a) Statik Egzersiz

Statik veya izometrik egzersiz; kas lifi boyunda gözlenebilir bir değişiklik olmadan kas tonusu artışıyla karakterize egzersiz tipidir (7, 8). Fizik bilimi açısından bakıldığında bu tür kas aktivasyonu eksternal bir iş oluşturmaz (7). Ağırlık kaldırma, tutma ve kavrama gibi aktiviteler buna örnek olarak gösterilebilir.

#### b) Dinamik Egzersiz

Bu tip egzersizde kas tonusu sabit kalırken, kas boyundaki değişimler karakteristiktir (8). Dinamik kas kasılması iskeletin hareketini sağlar (7). Yürüme, koşma gibi egzersizler buna örnek olarak gösterilebilir. Dinamik kas kasılmasını konsantrik ve eksantrik olarak ikiye ayırmak mümkündür. Konsantrik kasılmada kas boyu kısalırken, eksantrik kasılmada kas boyu uzar (7, 8).

### c) İzokinetik Egzersiz

Bu türde egzersiz konsantrik kasılmaların özel bir tipidir. Kas boyu kısalma hızı sabit kalır. Bu nedenle izokinetik olarak tanımlanır. Bu tip egzersizde kasta meydana gelen gerim eklemin bütün açılarında maksimal tutulur (8). İzokinetik kasılmada bütün hareket boyunca maksimal gerim sabit bir şekilde devam ettirilirken, izotonik egzersizde ise böyle bir durum yoktur (9). Gerek teorik gerekse pratik uygulamada izokinetik antrenman kas kuvvetini ve dayanıklılığının geliştirilmesinde en etkili yöntemdir (9).

Egzersiz esnasında dolaşım sisteminin görevi aktif dokulara gereken kanı sağlamaktır. Bu sayede dokular ve kaslar ihtiyacı olan oksijen ve diğer besin maddelerini aldığı gibi metabolizma artıklarından da temizlenmiş olur. Egzersiz uzun sürerse dolaşım sistemi bir görev daha yüklenir; o da egzersiz nedeniyle artan vücut ısısını sabit tutmaya yardımcı olmaktır (9).

Dolaşım sisteminin egzersize olan cevabı veya uyumu akut ve kronik olmak üzere iki şekilde oluşur. Egzersiz esnasında herhangi bir kişinin dolaşım sisteminin gösterdiği reaksiyon akut bir durumdur. Diğer taraftan bir süre sportif antrenmanlar yapan birinde gerek istirahatte gerek egzersiz esnasında kardiyovasküler sisteminin gösterdiği reaksiyon ve dolaşım sisteminin kazandığı özellikler kronik bir uyum olarak değerlendirilir (9).

#### 2.1.1 Egzersize Kardiyovasküler Yanıtlar

Vücudun karşılaştığı normal streslerin en etkili olanlarından biri ağır egzersizdir (10). Vücut bu stresli duruma gerek enerji ve oksijen sağlamak gerekse metabolik artıkları uzaklaştırmak adına bir takım kardiyovasküler yanıtlar verir. Bu yanıtlar; egzersizin başlatılması ve devamı için gerekli metabolik değişiklikleri karşılamak üzere akut veya egzersizin uzun süre periyodik tekrarı sonucunda kronik olabilir. Ayrıca oluşan yanıtlar yaş, cinsiyet, egzersiz tipi ve yoğunluğuna, antrene olma düzeyi gibi faktörlere göre farklılıklar gösterir (11, 12, 13).



### 2.1.1.1 Egzersizde Kalp Debisi

Bir ventrikülün dakikada dolaşıma pompaladığı kan miktarıdır. (kalp debisi= kalp atım hızı x atım volümü). Kalp debisindeki değişiklikler kalp atım hızı ve atım volümündeki değişiklikler ile sağlanır. Dokulara giden kan akımı egzersiz yoğunluğu ile orantılı olarak artmaktadır. Kalp debisi dinlenimden egzersize geçiş ile hızla artar. Kan akımı egzersizin metabolik gereksinimini karşılayıncaya kadar artmaya devam eder ve sonrasında sabit bir düzeye erişir (7). Kalp debisi, normal sağlıklı bireylerde 5 l/dk kadarken iyi antrene bir atlette 35 l/dk'ya kadar çıkarılabilir (7,10). Kanın dokulara dağılımı ise ihtiyacı fazla olan dokuya fazla ihtiyacı az olan dokuya az olacak şekilde sağlanır (9). İstirahatte iskelet kaslarına giden kan kalp debisinin % 15-20'siyken egzersizde bu oran %80-85'lere yükselir. Diğer taraftan karın içi organ ve dokulara giden kan miktarında azalma olur (9). Koronerlerden geçen kan miktarı da miyokardın artan ihtiyacına cevap verebilecek şekilde yükselir (9).

Kalp debisi, formülden de anlaşılacağı üzere kassal efor sırasında bir taraftan atım volümünün artması diğer taraftan kalp atım hızının artmasıyla yükselir. Bunlara ilave olarak kassal efor sırasında kasın artan O<sub>2</sub> ihtiyacının karşılanmasında kalp debisinin artması yanında arteriyovenöz oksijen farkı da rol oynar ve istirahat durumuna göre artış gösterir. Bu sayede arteriyovenöz oksijen farkının yükselmesiyle kaslara yeterince O<sub>2</sub> sağlanmış olur (9).

### 2.1.1.2 Kalp Atım Hızı (bpm)

Egzersize kalp atım hızı yanıtı; yaş, egzersiz tipi, postür, aerobik fitness, kan volümü ve çevre şartlarını içeren faktörlerden de etkilenir (11, 12, 13). Egzersiz sırasında artmış kalp atım hızı; sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış ile parasempatik sinir sistemi tonusundaki azalmanın birlikte etkisinin bir sonucudur (14).

Egzersizin başlamasının hemen öncesindeki hazırlık döneminde kalp atım hızı istirahat düzeyinin üzerine çıkar. Bu durum sempatik nörohümorale bir etkiyi yansıtır (15). Serebral korteksten çıkan impulsların medüller kardiyak merkezlere etkisinin bir sonucudur (16).

Egzersiz esnasında kalp atım hızı egzersiz yüküne bağlı olarak artar. Bu artış belli bir egzersiz yükünden sonra sabit bir değere ulaşır. Maksimal bir egzersiz sırasında kişinin ulaşabildiği en yüksek kalp hızına maksimal kalp hızı denir. Maksimal kalp hızı 220-yaş formülü ile hesaplanabilir (7,8). Maksimal kalp hızı değeri antrene olma düzeyinden etkilenmez, ancak antrene olmayan bireyler maksimal kalp hızına daha düşük iş yoğunluklarında ulaşırlar (8).

### **2.1.1.3 Atım Volümü**

Atım volümü; her sistolde damar sistemi içine atılan kan volümü olup, diyastol sonu volüm ile sistol sonu volüm arasındaki farktır. Atım volümü dinlenim durumunda dik duran bir kişide 60–70 ml iken yatar durumda 100–110 ml'ye çıkar. Bu değer iyi antrene bir atlette 200 ml'ye kadar yükselebilir. Dolayısıyla atım volümü postür ve yapılan egzersiz tipi gibi faktörlerden etkilenir. Atım volümü hem dik hem de yatar pozisyonda yapılan egzersizlerde artarsa da bu artış yatar pozisyonda yapılan egzersizlerde nispeten daha azdır (9).

Kalbin diyastol sonu volümü kalbe venöz kan dönüşüne bağlıdır. Kalbe venöz dönüş bacak venlerinin refleks vazokonstriksiyonu, bacak kaslarının kasılmasının içinden geçen venlere masaj etkisi, bacak venlerinde bir yönde açılan kapakların varlığı, solunum hareketleri gibi faktörlerden etkilenir (9). Kalbin diyastol sonu volümünün artması Starling yasasına bağlı olarak ventriküllerin daha güçlü kasılmasını dolayısıyla atım volümünün artmasını sağlar (9).

Dinamik egzersiz sırasında diyastolde artmış ventriküler dolum ve bunu takip eden güçlü sistolik kasılma, ejeksiyonu kuvvetlendiren nörohormonal aktivasyon, kan volümünde artış ve periferik dirençteki azalma atım volümünde artışa yol açar (17,18).

### **2.1.1.4 Egzersizde Kan Basıncı Regülasyonu**

Kan Basıncı (sistemik arteriyel basınç): Kalbin pozitif itme gücüyle sistemik dolaşıma atmış olduğu kanın damar duvarına yapmış olduğu lateral basınca denir. Fizyolojik koşullar altında dinlenim durumunda kan basıncı dar sınırlar içinde sabit tutulurken, kişiden kişiye bir miktar değişiklikler gösterebilmektedir. Sağlıklı kişiler

arasında dinlenme durumunda sistolik kan basıncı 90–140 mmHg, diyastolik kan basıncı 60–90 mmHg arasında değişir. Kan basıncındaki bu dengenin sinirsel ve hümorale mekanizmalar ile sabit tutulması sağlanır (9, 19).

Kan basıncının regülasyonunda damar sistemini inerve eden sempatik vazokonstriktörler, uçlarından peptid salgılayan sinir lifleri, lokal etkili medyatörler, kalpte ve damar sisteminde reseptörleri bulunan çeşitli refleksi, kardiyoinhibitör ve kardiyomotor merkezi de içine alan merkezi sinir sistemi yapıları işe katılır. Hümorale mekanizmalarda ise hormonlar; renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi görev almaktadır (10, 19).

Kan basıncı= kalp debisi x total periferik vasküler direnç şeklinde formüle edilebilir. Dolayısıyla egzersiz çeşitleri kalp debisi ve total periferik vasküler direnci değiştirmek suretiyle kan basıncı düzenlenmesinde etkili olur. Bu basınç değişiklikleri kalbin ön ve ard yükünde değişikliklere yol açar. Meydana gelen bu değişiklikler yapılan egzersizin tipine ve yoğunluğuna göre farklılık gösterir (7, 8).

Statik egzersiz, özellikle kas tonusu artışına bağlı olarak aktif kasları besleyen periferik arterleri komprese eder. Arteriyel vasküler kompresyon total periferik direnci dramatik olarak artırır. Bu olay, ilgili kası besleyen damarların kan akımını ileri derecede azaltır. Bu azalma maksimal istemli kas kasılmasının yüzdesi ile orantılıdır. Bu egzersiz esnasında artmış olan sempatik aktivite ve diyastolik basınçtaki artış sistolik basıncın aynı oranda artmasına ve ortalama arteriyel basıncın yükselmesine neden olur (7, 10, 19).

Dinamik egzersizde ritmik kas aktivitesi sırasında ardışık kasılıp gevşeyen antagonist kasların damarlarında oluşan ardışık kompresyon ve relaksasyon total periferik damar direncinde çok az değişikliğe neden olur. Dolayısıyla diyastolik basınçta önemli bir değişiklik gözlenmez. Aynı zamanda bu ardışık kasılmalar kalbe venöz dönüşü artırırken, artmış olan sempatik aktivite de kalp atım hızını artırır. Bu değişiklikler kalp debisinde dolayısıyla da sistolik basınçta artışa neden olur (7, 10, 19, 20).

Direnç egzersizine karşı akut kardiyovasküler yanıt, izotonik ve izometrik bileşenlerin derecesine göre belirlenir. Tekrarlayan ağırlık kaldırma direnç egzersizinin prototipi olarak kabul edilir. Günümüzde direnç antrenmanının, kas gücü ve esnekliğini artırmak için yararlı olduğuna, ama muhtemelen kardiyovasküler sağlığa daha az önemli derecede katkıda bulunduğu inanılmaktadır (21).

### **2.1.1.5 Egzersizin Kardiyovasküler Sisteme Kronik Etkileri**

Düzenli dinamik antrenman programları ile meydana gelen en önemli değişikliklerden biri maksimal oksijen tüketimindeki artmadır. Maksimal oksijen tüketimindeki artma birinci planda pompa olarak kalp performansındaki artmanın ikinci planda kan dağılım etkinliğinin ve kasın oksijen kullanmadaki etkinliğinin bir sonucudur (7, 8, 9).

Düzenli antrenmanlar sonucunda kalbin maksimal debisi artar. Bu artışta ventriküllerin daha iyi dolması ve ventriküllerin daha kuvvetli kasılması önemli rol oynar. Çok yüksek kondüsyonlu bir bireyde kalp debisinin 42 L/dk'ya kadar çıktığı görülmüştür. Bu artışta en büyük pay maksimal kalp hızından ziyade maksimal kalp atım volümünün artmasına aittir. Antrene olan bir bireyde antrene olmayan bireye göre kalp atım hızı aynı iş yükünde daha az artışlar gösterir. Kan basıncı artışı antrene olmayan bir bireye göre antrene bireylerde egzersiz yüküne göre daha az artışlar gösterir. Bu da kalbin iş yükünü azaltır (9).

Düzenli antrenman yapan bireylerde zamanla sinüzal bradikardi oluşur. Bu durumun vagal tonusun artmasına veya sempatik tonusun azalmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Antrene bireylerde kalp atım hızının egzersiz sonrasında dinlenim düzeylerine ulaşması daha kısa sürer. Antrene bireylerde egzersiz esnasında kanın aktif ve inaktif organlar arasındaki dağılımı daha mükemmel olur. Kronik dayanıklılık antrenmanları sonucunda bireyden bireye farklı oranlarda kardiyak hipertrofi gözlemlenir. Bu hipertrofi daha ziyade ventrikül boşluğunun artması şeklindedir, fizyolojik bir süreçtir ve düzenli antrenmanın bırakılmasıyla hipertrofi kaybolur (9). Kardiyak hipertrofi egzersiz tipine bağlıdır. Aerobik antrenman yapan bireylerde artmış kalp volümü ve kavite çapı ile orantılı artmış duvar kas kalınlığına sahiptir (7, 9).

## 2.2 YÜKSEK İRTİFA

Dünyada 40 milyondan fazla insan yaşamlarını 3048–5486 m irtifada sürdürmektedir. Ant Dağları ve Himalayalar'da yaşayanların maruz kaldığı çevresel koşullara aklimatize olmamış birinin, bu koşullarda uzun süre bulunması havadaki oksijen (O<sub>2</sub>) basıncının düşüklüğü nedeniyle ölümcül olabilir (7). Yükseklerde hipoksi nedeniyle ortaya çıkan dağ hastalığının ilk belirtisi olan baş ağrısı milattan önceki tarihlere dayanmaktadır. Yüksek irtifa ile ilgili ilk yazılı kayıtlar ise milattan sonra 400 yıllarında Çin'de yüksek irtifada oluşan pulmoner ödem ile ilgilidir (8).

Dağ hastalığı ile ilgili semptomlar ilk olarak Peru'yu işgal eden İspanyol Orduları'nda (1590) görevli Acosta adında bir misyoner tarafından tanımlanmış ve nedenini de Ant Dağları'nda hava yoğunluğunun düşük olmasına bağlamıştır. Dağ hastalığının en belli başlı nedeni olan hipoksi ilk olarak 1875 yılında Fransız Jourdanet tarafından ileri sürülmüş ve aynı yıllarda Paul Bert ve Simonov tarafından yapılan deneylerle kanıtlanmıştır. Bu konuda araştırmaları sürdürmek üzere İsviçre Jungfraujoch (3453 m) ve Peru Morococha'da (4540 m) araştırma laboratuvarları kurulmuştur. Aynı konu yurdumuzda da hocamız Prof. Dr. Meliha Terzioğlu ve Ord. Prof. Dr. Hans Winterstein'in ekibi tarafından orta irtifada Uludağ'da bir seri çalışmayla araştırılmıştır (22).

1968 yılında Mexico City'de (2300 m) yapılan olimpiyatlarda kısa mesafe sürat koşuları gibi yarışmalarda performansın pek fazla etkilenmediği, ancak 4 dakika süren yarışmalarda performansta %3'lük, 1 saatlik yarışmalarda ise %8'lik bir kayıp olduğu gözlenmiştir (9). Bu olimpiyatlarda yüksek irtifalarda yaşayan atletlerin deniz seviyesinde yaşayan atletlere göre daha iyi performanslar göstermesi, yüksek irtifa ile performans ilişkisini gündeme getirmiştir (9). Dağcılık, havacılık ve uzay ile ilgili bilimler geliştikçe, insan organizmasının yüksek irtifalardaki tepki ve uyumlarını incelemek daha da önemli hale gelmiştir (7, 23).

Yüksek irtifalara çıkıldıkça atmosfer basıncı deniz seviyesindeki değeri olan 760 mmHg'nın altına düşmeye başlar (Tablo1). Barometrik basınçtaki bu düşmeyle birlikte

havanın oksijen içeriği de azalarak hipoksinin ortaya çıkmasına neden olur. Deniz seviyesinde 760 mmHg olan atmosfer basıncı 3000 m’de 523 mmHg, 6000 m’de 349 mmHg ve 15000 m’de 78 mmHg olur. Bu basınç değişikliklerine paralel olarak solunan havadaki oksijen basıncı düşer. Deniz seviyesinde 159 mmHg olan oksijen basıncı 3000 m yükseklikte 110 mmHg, 6000 m’de 73mmHg ve 15000 m’de 18 mmHg olur. Yüksek irtifayla birlikte atmosfer havasının oksijen içeriğindeki azalmaya, alveoler oksijen ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) basıncı ve arteriyel oksijen saturasyonundaki düşüş eşlik eder.

**Tablo-1:** İrtifayla çevresel hava, arteriyel ve alveoler gaz değişimleri (10). PO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı, PCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı

İrtifa (m)	Barometrik Basınç (mmHg)	Hava Solunumu			Saf Oksijen Solunumu			
		Havada PO <sub>2</sub> (mmHg)	Alveolde PCO <sub>2</sub> (mmHg)	Alveolde PO <sub>2</sub> (mmHg)	Arteriyel Oksijen Saturasyonu (%)	Alveolde PCO <sub>2</sub> (mmHg)	Alveolde PO <sub>2</sub> (mmHg)	Arteriyel Oksijen saturasyonu (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3000	523	110	36 (23)	61 (77)	90 (92)	40	436	100
6000	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9000	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
12000	141	29				36	58	84
15000	87	18				24	16	15

Vücut yüksek irtifalara çıkıldıkça değişen bu çevresel şartlara çeşitli adaptasyon mekanizmalarıyla yanıt verir. Yükseklere çıkıldıkça hipoksinin yanı sıra hava yoğunluğunun azalması, ultraviyole ışınların etkisinin artması gibi diğer çevresel faktörlerde etkili olsa da, yüksek irtifada yaşamın sürdürülebilmesi için hipoksiye adaptasyon ana koşuldur (7). İnsan vücudunun hipoksiye verdiği yanıt kişinin yaptığı iş yoğunluğuna, maruz kalınan irtifaya, yüksekliğe çıkma hızı ve fizik kondüsyon düzeyi gibi çeşitli faktörlere göre değişir. Bu adaptasyonlar erken (akut) ve geç (kronik) dönem adaptasyonlar olarak ikiye ayrılır. 2300 m ve daha yüksek irtifalara çıkmak, daha az yoğun hava ve azalan alveoler oksijen parsiyel basıncıyla ilişkili olarak hızlı fizyolojik yanıtları başlatır. Orta seviyelerdeki irtifalara karşı adaptasyonlar daha yüksek irtifalara karşı adaptasyonlara kısmi bir katkı sağlar (7).

**Tablo-2:** İrtifaya akut ve kronik dönemdeki uyumlar (7).

Akut dönem	Kronik dönem
Dinlenim HR artışı	Normalize dinlenim HR
Submaksimal HR artışı	Artmış submaksimal HR
Atım volümü değişmez veya azalır	Atım volümünde hafif azalma
Artmış kan basıncı	Artmış kan basıncı
Azalmış plazma hacmi	Hiperventilasyon
Azalmış VO <sub>2</sub> max	Plazma volümünde azalma
Glikolizde artış	Artmış hematokrit
Vücut ağırlığında azalma	Artmış hemoglobin
Katekolaminlerde artış	Azalmış VO <sub>2</sub> max
	Kas kapillerizasyonunda artış
	Eritrosit 2,3-DPG' de artış
	Mitokondri yoğunluğunda artış
	Miyoglobin artışı
	Glikolizde artış
	Vücut ağırlığında ve yağsız vücut kütlelerinde azalma
	Vücut kompozisyonu değişir
	Katekolaminler azalır
	Bikarbonat azalır

## 2.2.1 İrtifaya Akut Dönem Yanıtlar

### 2.2.1.1 Solunum sistemi

Arcus Aorta ve Arteria Carotis Communis bifurkasyonunda bulunan kimoreseptörler azalmış PO<sub>2</sub>'na duyarlıdır. 2000 m ve üzerindeki irtifalarda görülen azalmış PO<sub>2</sub> progresif olarak bu reseptörleri uyarır. Bu, alveoler ventilasyonu artırmak üzere inspiratuvar aktiviteyi düzenler, bunu alveoler PO<sub>2</sub>'nı çevresel hava basıncı düzeyine ulaştırmak üzere yapar (7, 9). Azalmış arteriyel PO<sub>2</sub> nedeniyle gelişen

hiperventilasyon irtifaya maruziyet sonucu gelişen yanıtların en önemli ve en belirgin olanıdır (7). Bu hipoksik uyarı bir kez başladıktan sonra ilk birkaç hafta boyunca artar ve uzamış yüksek irtifa yaşamında 1 yıl veya daha uzun süre devam eder (24). Hiperventilasyon sonucu alveoler oksijen basıncındaki küçük artışlar bile akciğerlere O<sub>2</sub> girişini kolaylaştırarak çevresel havadaki PO<sub>2</sub>'ndeki azalmaya karşı ilk defans hattını oluşturur (7). Deniz seviyesinden 4300 m yüksekte ventilasyon yaklaşık %30 artar. Bu hiperventilasyon, alveoler PCO<sub>2</sub>'ni ve arteriyel PCO<sub>2</sub>'ni daha da azaltır ve böbreklerin gecikmiş yanıtı nedeniyle yaklaşık iki gün süren respiratuvar alkalozu neden olur (2, 26). Düşen arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı periferik ve merkezi kimoreseptörlerin uyarımını azaltarak ventilasyon artışını sınırlar (23). Respiratuvar alkalozun böbreklerden bikarbonat atılarak düzeltilmesi yaklaşık birkaç hafta sürer (9). Organizmaya oksijenin yeterli miktarda sağlanması hiperventilasyonun sürdürülmesi için, kan ve BOS pH'sının düzenlenmesini gerektirir. Yüksek irtifada bikarbonat iyonlarının aktif olarak kana taşınması BOS (Beyin omurilik sıvısı) pH'sını düşürür. Böylece santral kimoreseptörlerin uyarılmasıyla hiperventilasyon sürdürülür (10, 19).

### **2.2.1.2 Hematolojik Fonksiyon**

Düşük rakımlarda bile soğukta buharlaşma yolu ve renal diürez ile vücuttan sıvı kaybında artış meydana gelir. Böylece hemokonsantrasyona bağlı hematokrit ve viskozite artışının kardiyovasküler hemodinamiyi etkilemesi olasıdır. Ayrıca orta seviyelerden itibaren Eritropoetin (EPO) hormonu salgısının uyarıldığı bilinmektedir. Hipoksik uyarımın hangi rakım seviyesinde başladığı bilinmese de yüksekte kalma süresi önemlidir. Hemogloblin saturasyonunun %85'in altında olduğu rakımlarda tayin edilebilir EPO miktarı için, hipoksinin başlangıcından sonra 2 saat, anlamlı artışlar için ise 4 saat geçmesi gerekir. 4300 m'de en yüksek EPO miktarına 2 gün sonunda ulaşılır. Ancak eritrosit sayı ve yapımında EPO aracılı artışlar için daha uzun süreler gereklidir (9).

### **2.2.1.3 Kardiyovasküler Yanıtlar**

Yüksek irtifada, yukarıda açıklanan nedenlerle oluşan sıvı kaybı, kan volümünü azaltırken hematokrit ve viskoziteyi artırarak kardiyovasküler hemodinamikleri etkilemektedir (8).



İrtifaya maruziyetle sempato-adrenal aktivite zamanla progresif olarak artar (7, 27, 28, 29). İrtifadaki artmış kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri, epinefrinin plazma seviyeleri ve salınım oranındaki sürekli artış ile uyumludur (7). Erkek ve kadınlarda 6 günlük irtifa maruziyeti sonrasında norepinefrin düzeyi en yüksek düzeyine ulaşarak bu seviyede sabit kalır (7, 27, 28, 29). Artmış sempato-adrenal aktivite, kısa ve uzun süreli hipobarik basınca maruz kalma sırasında kan basıncı, vasküler direnç ve artmış karbonhidrat kullanımı regülasyonunda rol oynar (7).

Orta seviyelerden daha yükseklerde oksijen saturasyonu düzeyindeki düşme O<sub>2</sub>'in dokulara etkin difüzyonunu azaltır. 2,3 Difosfogliserat (2,3 DPG) artışına rağmen arteriyovenöz oksijen farkındaki azalma sabit bir O<sub>2</sub> tüketimini sürdürmek için kalp debisinin artmasına yol açar (23). Kalp debisindeki bu artışta rol oynayan temel mekanizma atım volümünden ziyade kalp atım hızındaki artıştır (9, 23). Kalp atım hızı, yüksek rakımlardaki artmış periferik damar direnci ve kan katekolamin düzeyine bağlı olarak artarken, atım volümü yükseklikte kalış süresi uzadıkça azalabilir (9, 23). İrtifa adaptasyonunun erken dönemlerinde dinlenim sistemik kan basıncı kalp debisindeki artışa bağlı olarak yükselir (9, 30). Yüksek irtifalarda kayda değer arteriyel hipoksiye karşın kalp kontraktıl fonksiyonunda önemli bir değişiklik gözlenmez (31).

## **2.2.2 İrtifaya Kronik Dönem Yanıtlar**

Hiperventilasyon ve artmış kardiyak debi, yüksek irtifaya maruziyetin ilk dönemlerinde hipoksiye karşı vücutta meydana gelen kompensasyon mekanizmalarının temelini oluşturur (7).

Aklimatizasyon terimi vücudun yüksek irtifa şartlarına karşı gösterdiği kronik adaptasyon yanıtı olarak tanımlanır. İrtifaya aklimatizasyon için gereken zaman coğrafi yüksekliğe bağlıdır. Bir yüksekliğe uyum, bir üst seviyeye kısmi adaptasyon sağlar. Yüksek irtifaya tam aklimatizasyon ve bunun gerçekleşebilmesi için gereken zaman tartışmalıdır. Genel kanaat, 2300 m'ye adaptasyon 2 hafta sürer ve 2300 m'den 4600 m'ye kadar her 610 m'lik artışta 1 haftaya gereksinim duyulur. Ancak bu sürenin birkaç ay gibi uzun bir süre olduğunu belirten yayınlar da bulunmaktadır. Bu nedenle irtifaya

kısa sürede adapte olanlar ‘‘responders’’ (yanıt verenler) olarak tanımlanırken uzun sürede aklimatize olanlar ‘‘non responders’’ (yanıt vermeyenler) olarak tanımlanır (7).

Yüksek irtifaya aklimatizasyonun uzun dönem yanıtları hipoksiye karşı üç önemli mekanizmayla sağlanmaktadır (7).

- 1- Hiperventilasyon nedeniyle değişen vücut sıvılarının asit-baz dengesinin regülasyonu,
- 2- Eritrosit ve hemoglobin sentezi ve buna eşlik eden lokal dolaşımda ve aerobik hücrel fonksiyonlardaki değişiklikler,
- 3- 1 hafta içinde artan norepinefrin düzeylerini yansıtan artmış sempatik nörohumoral aktivite.

### **2.2.2.1 Solunum Sistemi**

Yüksek irtifaya maruziyetin ilk 2 haftasında ventilasyondaki artış devam eder. Ventilasyondaki bu artış, kişinin hiperoksik gaz karışımı soluması durumunda da gözlemlenir ve deniz seviyesine dönüldüğünde de birkaç gün sürer (32). Bu durum irtifada meydana gelen kan gazları değişimlerine artmış kimoreseptör duyarlılığının bir göstergesi olabilir (7).

İrtifada hiperventilasyonun alveoler  $PO_2$  üzerine olumlu etkilerine karşın vücut  $CO_2$  düzeylerine etkisi bunun tersinedir. Çevresel hava aslında  $CO_2$  içermez, bu yüzden irtifada artmış solunum volümleri alveoler  $CO_2$ 'i dilüe eder. Bu da  $CO_2$ 'in kandan alveollere geçmesi yönünden normalden daha fazla bir difüzyon gradyanı oluşturur sonuçta kanın  $PCO_2$ 'nda anlamlı oranda azalmaya neden olur (7).

### **2.2.2.2 Kardiyovasküler Yanıtlar**

İrtifaya maruziyetin ilk günlerinde artan kalp debisi ve kalp atım hızı, uzun süreli kalışlarda deniz seviyesindeki düzeylere geri dönme eğilimindedir. Küçük pulmoner arteriyollerin hipoksik vazokonstriksiyonu pulmoner hipertaniyon ve sağ ventrikül hipertrofisine sebep olur. Bu değişikliklerin aşıkâr fizyolojik avantajları yoktur.

Azalmış kardiyak dolum basıncına bağlı olarak düşen atım volümü nedeniyle kardiyak kontraktilite çok fazla etkilenmez. Miyokardiyal oksijen tüketiminin bir göstergesi olan "Rate pressure product" (hız-basınç ürünü= kalp atım hızı x sistolik kan basıncı) deniz seviyesindeki düzeylerin %100'üne yakın bir oranda artar. Artmış hematokrit nedeniyle artan viskozite, yapılan iş yüküne göre artmış katekolamin sekresyonu ve artmış sistemik vasküler direnç ortalama arteriyel basıncı yükseltir (7).

Deniz seviyesinde yaşayanların yüksek irtifada kalış süreleri boyunca aynı zamanda doku kapillerizasyonları da artar. İrtifada düşük PO<sub>2</sub>'ye bağlı olarak azalan doku oksijenasyonunu optimize etmek için daha verimli olan mikrosirkülasyon kan ve doku arasındaki difüzyon mesafesini kısaltır. İnsanlarda aklimatizasyon sonrası yapılan kas biyopsilerinde miyogloblin miktarının %16 kadar arttığı gösterilmiştir (33). İlave miyogloblin spesifik liflerde O<sub>2</sub> depolarını artırarak düşük PO<sub>2</sub>'da intrasellüler O<sub>2</sub> salınımı ve sunumunu kolaylaştırır (7).

### **2.2.2.3 Hematolojik Fonksiyon**

Yüksek irtifaya kronik maruziyetin EPO artışına neden olarak eritropoezde artış sağladığı bilinmektedir. Eritropoezin stimülasyonu ve matür eritrositlerin dolaşımda görülmesi için gereken süre 7 gündür. Böylece yüksek irtifa maruziyetinde polisiteminin anlamlı olması için en az 1 haftaya gereksinim duyulur. Eritrosit miktarında artış sağlamak için yüksekliğe devamlı mı, yoksa aralıklı mı maruz kalınması gerektiği açık değildir. Fakat hipoksiye aralıklı maruziyetin de EPO düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (34, 35). Yüksekliklere bağlı polisitemi ve plazma hacmindeki azalma, deniz seviyesinde %46 olan hematokrit oranını, 4300m'de 15 günlük uyum sonrasında %54'e çıkarmıştır (8, 36).

Deniz seviyesine dönüşte yükseklik öncesindeki değerlere ise 7. günde ulaşılır. EPO miktarı ile polisitemi arasındaki ilişki henüz net değildir. Bundan başka polisitemi ile ilişkili hemoglobin ve hematokrit değişimlerinin, dehidratasyondan kaynaklanan hemokonsantrasyona bağlı olup olmadığı da henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır (7).

Diğer hematolojik parametre ise hipoksiye bağlı olarak eritrositlerdeki 2,3 DPG miktarının artmasıdır. Artan 2,3 DPG oksihemoglobin dissosiasyon eğrisini sağa kaydırır. Bu varolan  $PO_2$  koşullarında Hemoglobinin  $O_2$ 'ne afinitesini azaltarak dokuya  $O_2$  serbestleşmesini kolaylaştırır. Böylece yüksek irtifada yaşayanlar oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin hafif sağa kaymasından faydalanırlar. Artmış 2,3 DPG ve sirküle eden daha fazla hemoglobin ve eritrositle birlikte uzun süre irtifa maruziyetinde fiziksel aktivite sırasında aktif olan dokulara  $O_2$  sağlama kapasitesini artırmaktadır (7). Bu durum hipoksiye karşı yüksek irtifalarda önemli bir adaptasyon mekanizmasıdır.

## 2.3 OKSİDAN ANTIOKSİDAN SİSTEM

### 2.3.1 Oksidatif Stres

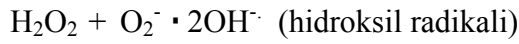
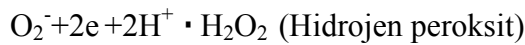
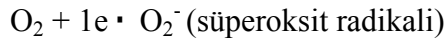
Aerobik organizmalarda reaktif oksijen türlerinin yapımı doğal bir süreçtir. Fizyolojik koşullarda bu zararlı türler genellikle antioksidan vitaminler, proteinler, nonprotein tioller ve antioksidan enzimleride içeren hücrel antioksidan sistemlerle ortadan kaldırılır.

Oksidatif stres ile sağlık ve hastalıkta antioksidan supplementasyonu arasındaki bağlantı oksidatif stres terimi üzerinde bazende bu fenomeni tam olarak anlamadan büyük bir ilginin oluşmasını sağlamıştır. Bu yüzden bu tartışmaya bu metabolik fenomenin tanımıyla başlamak gereklidir. Oksidatif stres terimi genellikle vücutta metabolik süreçlere zararlı etkileri bulunan serbest oksijen radikalleri ve reaktif oksijen türlerinde artış ile bunları nötralize edecek antioksidan olarak adlandırılan maddelerin yeterli miktarda bulunmamasını tanımlar (37).

Herbir maddenin molekülleri atomlardan oluşur. Bir atomun çekirdeğinde protonlar ve nötronlar birlikte bulunurken yörünge veya kabuk olarak adlandırılan kısımda bulunan elektron çiftleri bunları çevreler. Stabil bir atomda çekirdekteki proton sayısı yörüngedeki elektron sayısına eşittir ve hiç bir atom sekizden fazla elektrona sahip olamaz. Bir atomun kimyasal reaktivitesi dış yörüngede bulunan elektronların konformasyonuna bağlıdır. Bu konformasyon bir molekül bir veya daha fazla elektron alabilmesindeki kolaylığı tanımlar. Bir molekül atomik yapısında çiftleşmemiş (eşlenmemiş) veya tek sayıda elektron içeriyorsa o molekül nispeten unstabil dolayısıyla

çok aktif olan serbest radikal olarak adlandırılır. Örneğin moleküler oksijen dış yörüngesinde her seferinde bir adet olmak üzere iki adet elektron almasına izin veren iki adet çiftleşmemiş elektrona sahiptir. Moleküler oksijene bir adet elektron eklendiğinde eşleşmemiş bir elektrona sahip süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) oluşur (37).

Serbest radikal olmayan ancak kesinlikle çok reaktif olan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi diğer bazı başka moleküllerde vardır. Böyle moleküller serbest radikallerle birlikte genellikle reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılır (37, 38).  $H_2O_2$  süperoksit radikalının bir elektron ve iki hidrojen iyonu ( $2H^+$ ) kabul etmesiyle aşağıda gösterildiği şekilde oluşur.  $H_2O_2$ 'nin süperoksit radikali ile reaksiyonu ise biyolojik sistemlerde bilinen en toksik radikal olan hidroksil radikali ( $OH^-$ ) oluşmasıyla sonuçlanır (38). Süperoksit radikali aynı zamanda Nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşmasını sağlayabilir ve peroksinitrit pek çok biyomoleküle pek çok mekanizmayla saldırabilir (39). ROS yüksek reaktif doğaları gereği hücre ve dokulara yüksek miktarda hasar verme yeteneğine sahiptir (38-43). İlave olarak malondialdehit ve hidroksinonenal gibi bazı aldehitler serbest radikallerin poliansatüre yağ asitleri ile reaksiyonunun ürünüdür ve lipidler proteinler ve nükleik asitlerle çapraz bağ oluşturma yeteneğine sahiptir böylece biyolojik dokular için esansiyel olan makromoleküllere zarar verebilirler (38).



## Radikaller

Süperoksit radikali  $O_2^{\cdot-}$

Hidroksil radikali  $OH^{\cdot}$

Hidroperoksil radikali  $HO_2^{\cdot}$

Alkoksil radikali  $LO^{\cdot}$

Peroksil radikali  $LOO^{\cdot}$

Thiyl radikali  $LS^{\cdot}$

Nitrikoksit radikali  $NO^{\cdot}$

Semikinon radikali  $SQ^{\cdot}$

## ROS

Hidrojenperoksit  $H_2O_2^{\cdot}$

Lipidhidroperoksit LOOH

Hipokloroz asit HOCl

Singlet oksijen  $\rightleftharpoons g O_2$

Ozon  $O_3$

Azotdioksit  $NO_2$

N - Halojenli aminler R-NH-X

Serbest radikallerin hem endojen hemde eksojen kaynakları bulunur (Tablo-3). ROS'nin oluşumu endojen esansiyel olan bir takım reaksiyonların normal bir sonucudur (37-40). Endojen serbest radikaller intraselüler üretilen ve intrasellüler davranan bunun yanında hücrede sentezlenen ve dışarı salınan radikalleri kapsar (37, 38, 43). Serbest radikaller hücre metabolizması sonucu ve fagositik hücrelerin mikroorganizmalara (bakteri, virüs vb.) saldırısı sırasında oluşur. Bazı reaksiyonlar otooksidasyon ve indirgenmiş flavinler ve tioller gibi küçük moleküllerin inaktivasyonunu içerir. Diğer reaksiyonlar siklooksijenaz, lipoksijenaz, dehidrogenaz ve peroksidazlar gibi bazı oksidazların aktivitelerini içerir (37, 38, 43). Oksidazlar ve oksidatif fosforilasyonla eşleşmiş elektron transport zinciri reaksiyonları sürekli kaynaklarıdır. Tablo 3'te gösterildiği üzere bu toksik moleküllerin üretimi plazma membranı, mitokondri, lizozomlar, peroksizomlar, nucleus, endoplazmik reticulum ve sitozoldeki diğer bölgeleri içeren tüm hücre bileşenlerini kapsar (37, 38, 43). Serbest radikallerin eksojen kaynakları sigara dumanı, hava kirliliği, organik çözücüler, anaestezikler, pestisitler radyasyon yüksek oksijenli çevredir. Normal koşullar altında ROS yapımı ve bunları yıkan antioksidanlar arasında iyi bir denge söz konusudur ancak vücutta ROS düzeyinde artış fakat bu artışı karşılayacak antioksidan sistemde eksiklik yaştaki artışla ve pek çok kronik hastalıkla ilişkili oksidatif stress olarak tanımlanır (37). Oksidatif stresin çeşitli etkileri tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo-3:** Oksidanların kaynakları.

**1. Eksojen kaynaklar**

- Toksik kimyasal maddeler
- Radyasyon
- Elektromagnetik ( X ve Y ışınları)
- Çekirdek kökenli
- Çevresel faktörler
- fotokimyasal hava
- hiperoksi
- böcek ilaçları
- sigara içimi

**2- Hücrelerdeki oksijen serbest radikallerin kaynakları:**

1- Endojen kaynaklar

- a. Mitokondriyal elektron transport sistemi
- b. Mikrozomal elektron transport sistemi
- c. Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemi
- d. Oksidan enzimler
  - I. Ksantinoksidaz
  - II. Triptofan dioksijenaz
  - III. Galaktoz oksidaz
  - IV. Siklooksijenaz
  - V. Lipooksijenaz

2- Fagositik hücreler

- a. Nötrofiller
- b. Monosit ve makrofajlar
- c. Eozinofiller
- d. Endotelyal hücreler

3- Oto-oksidasyon reaksiyonları ( $Fe^{++}$ , epinefrin gibi)

**Tablo-4:** Oksidanların hedefleri

<b>Hedef</b>	<b>Sonuç</b>
Doymamış tiol içeren aminoasitler	Protein denatürasyonu
Nükleik asit bazları	Hücre siklusu değişiklikleri
Karbonhidratlar	Hücre yüzeyi reseptör değişiklikleri
Doymamış lipidler	Kolesterol ve yağ asidi oksidasyonu, lipid çapraz bağlanma, organel ve hücre permeabilite değişiklikleri
Kofaktörler	Nikotinamid ve flavin içeren kofaktörlerin kullanımı ve aktivitelerinin azalması
Nörotransmitterler	Nörotransmitter kullanımı ve aktivitesinin azalması (serotonin ve epinefrin)
Antioksidanlar	Kullanımın azalması
Protein	Peptit zincir bölünmesi, denatürasyon
DNA	İplikçik bölünmesi, baz modifikasyonu
Hyalüronik asit	Sinovyal sıvı viskozitesinde değişme

### 2.3.2 Lipid Peroksidasyonu

Lipidler enzimatik oksidasyon, serbest radikal aracılıklı nonenzimatik oksidasyon ve non enzimatik nonradikal oksidasyon olmak üzere üç farklı mekanizma ile okside olurlar. Her bir oksidasyon mekanizması spesifik ürünlerin oluşmasına neden olur. Lipidlerin oksidasyona yatkınlığı iç reaksiyon yanında doğal yapılarına bağlıdır (44). Biyomembranlarda bulunan çoklu doymamış yağ asitleri moleküler oksijen varlığında serbest radikal saldırısına uğrar ise bir dizi peroksidatif reaksiyon meydana gelir bu reaksiyonlar sonuçta hidrokarbon gazları (metan,etan,pentan) ve aldehitleri oluşturur (37).

Malondialdehit (MDA) non-enzimatik oksidatif lipid peroksit dekompozisyonu sonucu oluşur. İki den fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin otooksidasyonunda veya eikozanoid sentezde serbestleşen siklik endoperoksitler MDA'in asıl kaynağıdır. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak etkisini gösterir, zar komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Zar



akışkanlığı, deformasyon kabiliyeti iyon transportu enzim aktivasyonu, hücre yüzeyi agregasyonu gibi intrinsek zar özelliklerini değiştirir. MDA kolayca difüze olduğundan, DNA'nın nitrojen bağları ile reaksiyona girer (40, 45, 46, 47).

Lipid peroksidasyonun hücre hasarıyla ilişkisi pek çok çalışma ile ortaya konulmuştur. Sonuç olarak lipid peroksit düzeyleri ve bunların son ürünlerinin ölçümü oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılır.

### **2.3.3 Oksidatif Hasara Karşı Savunmalar**

Vücudun serbest radikal hasarına karşı kullandığı birbirleriyle bağlantılı mikronutrient komponenti ve enzimatik sistemden oluşan iki antioksidan sistemi vardır (37). Nonenzimatik mikronutrient sistemi glutatyon (GSH) gibi küçük molekül ağırlıklı moleküller, vitamin E (tokoferol), vitamin C (askorbik asit), previtamin A (beta karoten), vitamin A (retinol) gibi vitaminler yanında bazı eser elementlerden oluşur. Vitaminler ROS'nin verici ve alıcısı olarak davranırken eser elementler kofaktörler olarak davranır ve antioksidan enzimlerin aktivitelerini regüle eder. Bu enzimler selenyum içeren glutatyon peroksidaz (GSHPx), demir içeren katalaz, bakır, çinko veya mangan içeren izoenzimleri olan süperoksit dismutaz gibi çeşitli metalloenzimleri kapsar (38). Paradoks olarak aynı zamanda geçiş metalleri olarak da adlandırılan bu eser elementlerin alımının fazlalığı peroksidlerden ROS üretiminde artışa neden olup anlamlı morbitideye neden olabilir (43). Benzer bir durumda; hayvan dokuları sitokrom p450 enzimlerini sindirilen toksik kimyasallara karşı savunmada ilk defans sistemi olarak kullanır.

Serbest radikallere karşı antioksidan sistemin koruyucu mekanizmaları;

- Oluşan radikallerin temizlenmesi
- Radikallerin oluşumunun engellenmesi
- Daha güçlü radikallerin, metal iyonlarının varlığında daha zayıf radikallere dönüştürülmesi
- Hasarlanmış hedefin onarılması
- Hedef dokuların antioksidan kapasitelerinin artırılması

İnsan organizması bu mekanizmaların tümünü kullanır.

Hücre içi antioksidan sistemleri: Bunlar süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalazdır (48, 49).

Membranda bulunan antioksidan sistemler: Bunlar vitamin E,  $\beta$ -karoten, koenzim Q ve membranın yapısal organizasyonudur. Bunların içinde en önemlisi vitamin E olup, lipidperoksil radikallerini tutarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını durdurur (48, 50).

Hücre dışı antioksidan sistemler: Demir ve bakır iyonlarının reaktif olmayan formlarda tutulmasını sağlayarak, süperoksit radikali ile hidrojenperoksitin hidroksil radikaline dönüşmesini önlerler. En iyi bilinenleri  $\alpha$ -tokoferol, askorbat, urat, protein tioller ve seruloplazmindir(48).

Antioksidan savunma sistemi enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere iki ana grupta toplanır.

### **Enzimatik**

#### **Antioksidanlar**

#### **Etkileri**

Sitokrom oksidaz sistemi

Hücrelerdeki  $O_2$ 'nin %95-99'unu detoksifikasyon

Süperoksit Dismutaz

Süperoksit perdesinin detoksifikasyonu

Katalaz

Hidrojen peroksitin detoksifikasyonu

Glutatyon peroksidaz

Hidrojen peroksitin detoksifikasyonu

Glutatyon redüktaz

Okside glutatyonun indirgenmesi

Glukoz 6-P dehidrojenaz

$NADP^+$ 'nin  $NADPH$ 'a dönüşmesi

## Non-Enzimatik

### Antioksidanlar

### Etkileri

$\alpha$ -tokoferol	Zincir kırıcı antioksidan
$\beta$ -karoten	Radikal tutucu
Askorbik asit	$\text{OH}^\cdot$ radikali tutucu
Glutasyon	Hücre içi sülfidril tamponu
Albumin	LOOH ve HOCl tutucu, hem ve bakır bağlar
Serüloplazmin	$\text{O}_2^{\cdot-}$ 'nin detoksifikasyonu, bakır iyonları ile bağlanır
Haptoglobin	Hemoglobine bağlanır
Transferin	Dolaşımdaki demir iyonlarına bağlanır
Laktoferrin	Düşük pH'da dolaşımdaki demir iyonlarını bağlar
Ferritin	Doku demirine bağlanır
Hemopeksin	Hem'e bağlanır
Bilirubin	Peroksil radikali tutucu
Ürat	Radikal tutucu, metal iyonlarına bağlanır
Glikoz	$\text{OH}^\cdot$ radikali tutucu
Ko-enzim Q	Antioksidanlarla etkileşebilir
Mukus	$\text{OH}^\cdot$ radikali tutucu

### 2.3.4 Egzersiz ve Oksidatif Sistem

Egzersiz sırasında ROS potansiyel hücrel kaynaklarca üretilir. Bu kaynaklar bazı organlarda, spesifik bir zamanda veya spesifik egzersiz modelinde daha ön plana çıkabilir. Egzersiz sırasında mitokondriyal süperoksit yapımının arttığını gösteren çok az kanıt bulunmuştur. Ancak egzersizin mitokondriyal ROS yapımını arttırması fikrinin dayanak noktası, ağır egzersizin tüm vücut oksijen tüketimini dramatik olarak arttırmasıdır. Maximal egzersiz sırasında tüm vücut  $\text{O}_2$  tüketimi 20 kat artarken bu tüketimin kas lifinde 100 kat olduğu şeklinde değerlendirilmektedir (51). Bu koşullarda süperokside dönüşecek oksijenin oranı aynı kalır bu yüzden ROS üretiminin orantılı olarak artacağı düşünülür ancak bu konuda çelişkili bulgular vardır.

Egzersiz sırasında potansiyel oksidatif stres kaynakları olarak mitokondriyal elektron transport zinciri yanında hipoksantin ve ksantin oksidaz, nötrofiller ve inflamatuvar yanıt, karaciğer mikrozomal enzimleri, artan katekolaminlerin miyokard ve iskelet

kasında  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri uyararak mitokondriyal ROS üretiminin artırması ve peroksizomal yağ asidi ve D-amino asit oksidasyonu gibi faktörler sorgulanmıştır (52).

### **2.3.5 Hipoksi ve Oksidatif sistem**

Dikkate değer miktarda yayın oksidatif stres belirteçlerinin sıçanlarda solukta, kanda, idrarda ve dokularda hipoksiye yanıt olarak arttığını ileri sürmektedir. Benzer sonuçlar hipoksiye maruz kalan insanlarda da gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar oksidatif stresin yüksek irtifada ve laboratuvar koşullarında simüle edildiği yüksek irtifa koşullarında yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

ROS'nin yüksek irtifalarda arttığı genel kabul görmektedir (53). Açık bir şekilde yüksek irtifadaki oksidatif stres doku oksijenasyonunun artışıyla ilişkili değildir. Her ne kadar laboratuvar koşullarında simüle edilen irtifalarda ultraviyole ışık, diyetel antioksidanların eksikliği gibi faktörlerin etkisi olmasa da, yüksek irtifada oksidatif strese katkıda bulunan potansiyel faktörler UV ışık, diyetel antioksidanların eksikliği, katekolamin artışı, anoksi/reoksijenasyon, hipoksantin ve ksantin oksidaz ve indirgeyici stresdir (53).

Yüksek irtifaya maruziyet antioksidan sistemin verimliliğini bozabileceği ileri sürülmüştür. Yüksek irtifalar ROS yapımının artmasına bağlı olarak makro moleküllerde oksidatif hasara neden olabilir (53).

### 3- ARAŞTIRMANIN AMACI

İnsanlarda egzersiz performansını artırdığı ileri sürölen “*live high train low*” (yüksekte yaşam alçakta antrenman) modelinin bir benzerini sıçanlara uygulayarak çeşitli kardiyak parametrelere ve oksidan-antioksidan sisteme etkilerini incelemeyi amaçladık. Elde ettiğimiz bulguların egzersiz performansının gelişme mekanizmasındaki yeri ve önemini diğler araştırmacıların bulguları ile tartışmayı planladık.

## 4- GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan alınan 38 adet 3 aylık genç erişkin erkek Wistar Albino Sıçan 4 gruba ayrıldı. Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 250–300 gr arasında sıçanlar kullanıldı. Dişi sıçanlarda östrus siklusu boyunca meydana gelen hormonal değişiklikler nedeniyle erkek sıçanlar tercih edildi. Kullanılan erkek sıçanların aynı yaşlarda olmasına özen gösterildi. Sıçanlar standart laboratuvar koşullarında 12 saat karanlık 12 saat aydınlıkta, 20–22 °C sabit ısıda, %45 - %55 nem oranında ve aynı ortamda tutuldu. Beslenmeleri, pelet sıçan yemi ve musluk suyu ile add libidum olarak sağlandı.

### 4.1 Deney Grupları

Normobarik (NB): Deniz seviyesinde yaşayıp aktiviteleri kafesle sınırlı tutulan kontrol grubu. (n=9).

Normobarik egzersiz grubu (NBE): Deniz seviyesinde yaşayıp 9 hafta süre ile, haftada 4 gün ve günde 30 dakika olmak üzere yüzme egzersizi yaptırılan grup. (n=7).

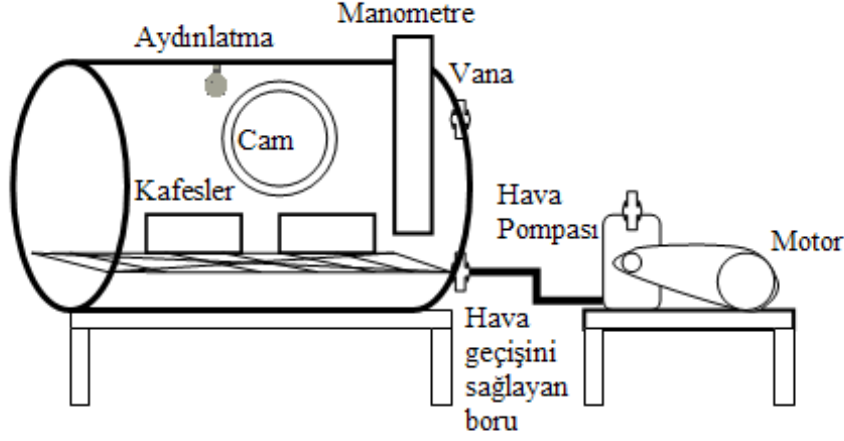
Hipobarik Grup (HB): Basınç kamarasında 9 hafta süre ile haftada 5 gün ve günde 2 saat olmak üzere 3000 m irtifaya eşdeğer basınçta (523 mmHg) aralıklı olarak hipobarik koşullara maruz bırakılan grup. (n=10)

Hipobarik Egzersiz Grubu (HBE): Basınç kamarasında 9 hafta süre ile haftada 5 gün ve günde 2 saat olmak üzere 3000 m irtifaya eşdeğer basınçta (523 mmHg) aralıklı hipobarik ortama maruz bırakılıp her hipobarik uygulama sonrasında deniz seviyesinde 30 dakika yüzme egzersizi yaptırılan grup. (n=12).

### 4.2 Hipobarik Uygulama

Hipobarik uygulamaya tabi tutulan sıçanlar 3000 m yükseklikteki atmosferik basınca uyan 523 mmHg basınçta basınç kamarasında 9 hafta süresince haftada 4 gün ve günde 2 saat olmak üzere hipobarik koşullara maruz bırakıldılar. Hipobarik ortamı sağlamak için; bir hava pompası ile kabin içerisinden hava çıkışı sağlanırken, kamara

diğer vana bir miktar açılarak kabin içi havasının oksijen seviyesi ve basıncının sabit kalması sağlandı. Basınç bir manometre aracılığı ile takip edildi. Motorun çalışması, manometreye bağlanan bir civa sensörü ile otomatik olarak ayarlandı ve kabin içi basıncın sabit kalması sağlandı. (resim-1)



**Resim-1.** Basınç kamarasının şematik resmi

#### 4.3 Egzersiz Prosedürü

Çalışmada kullanılan ve egzersiz yapan gruplara ait sıçanlar laboratuvar koşullarında deniz seviyesinde, 30 cm çapında 45 cm yüksekliğinde pleksiglastan yapılmış silindir kapta 25–28 °C suda 1 hafta boyunca ilk gün 5 dakika 2.gün 10 dakika, 3. gün 20 ve 4. gün 30 dakika yüzdürülerek adaptasyonları sağlandıktan sonra haftada 4 gün, günde 30 dakika olmak üzere 9 hafta süresince yüzme egzersizine tabi tutuldu. Hipobarik egzersiz gruptaki sıçanlar yüzme egzersizi uygulamasına hipobarik uygulamanın hemen sonrasında alındı.

#### 4.4 Kardiyak Parametreler

Egzersiz ve hipobarik uygulamalar tamamlandıktan sonra egzersizin olası akut etkilerinden kurtulmak amacıyla sıçanlar 4 gün süreyle dinlendirildi. Daha sonra sıçanların kardiyak parametrelerini değerlendirmek amacıyla izole edilen kalpleri Langendorff perfüzyon sistemine alındı. Kalplerde sabit akım altında perfüzyon ile,

kasılma büyüklüğü (pp), birim zamandaki sistolik basınç değişimi (dp/dtmax), birim zamandaki diyastolik basınç değişimi (dp/dtmin), kalp atım hızı (bpm), maksimal kontraksiyona ulaşma süresi (tp), ejeksiyon süresi (et), kontraksiyon süresi (ct) parametreleri değerlendirildi.

#### **4.5 Kalp İzolasyonu ve Perfüzyon Tekniği**

Servikal dislokasyon sonrasında dekapite edilen sıçanlarda medyan sternotomi ile kalp alındıktan sonra zaman kaybetmeden soğuk (4 °C), heparinize edilmiş modifiye Tyrode solüsyonuna daldırıldı. Sonrasında kalpler Langendorff sisteminde aortalarından asılarak perfüzyon başlatıldı. Dekapitasyon ile perfüzyonun başlaması arasındaki süre 60 saniye ile sınırlandırıldı. Bu sürenin aşıldığı durumlarda ilgili kalp çalışma dışı bırakıldı. Anterograd koroner perfüzyon %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> gaz karışımı ile dengelenmiş modifiye tyrode solüsyonu (NaCl, 128 mmol/L; KCl, 4.7 mmol/L; CaCl<sub>2</sub>, 2.36 mmol/L; NaHCO<sub>3</sub>, 20 mmol/L; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.36 mmol/L; MgCl<sub>2</sub>, 1 mmol/L; glukoz, 10 mmol/L) kullanarak 10 ml/dk sabit akımla perfüze edildi. Lateks bir balon sol ventriküle basınç ölçümlerini yapmak üzere aortadan retrograd olarak yerleştirildi. Sol ventrikülde oluşan basınç, basınç transdüseriyle (Biopac Systems TSD 104A, Santa Barbara, Cal, USA) kaydedildi. Balon 5 mmHg diyastol sonu volümle dolduruldu. Transduserden kayıtlar Biopac Systems MP 100 aracılığıyla elde edildi. Elektrokardiyografik kayıtlar metalik aortik kanül ve kardiyak apekse bağlanmış 2 elektrodla 100B EKG amplifikatörü ile yapıldı.

Kalp Langendorff düzeneğine bağlandıktan sonra ölçümler stabilizasyon, üç farklı dozda dobutamin uygulaması ve yıkama aşamalarının olduğu beş dönem halinde yapıldı. İlk 30 dakika stabilizasyon için beklendi (dönem 1). Ardından kalbe bir infüzyon pompası aracılığı ile beşer dakika süreyle, artan dozlarda dobutamin (7,5, 22,5, 75 µg/L konsantrasyonda) uygulandı (dönem 2-3-4). Dobutamin uygulamasını takiben 15 dakika süreyle dobutaminsiz solüsyon ile yıkandı (dönem 5). Dönemler içinde yapılan ölçümler dönemi ifade edecek şekilde 1, 2, 3, 4, 5 olarak işaretlendi.



#### **4.6 Oksidan-Antioksidan Sistem Parametreleri**

Egzersiz ve hipobarik uygulamalar tamamlandıktan sonra egzersizin olası akut etkilerinden kurtulmak amacıyla sıçanlar 4 gün süreyle dinlendirildi. Daha sonra sakrifiye edilen sıçanlardan alınan doku örnekleri (kalp, akciğer ve kas) -80 °C'ye taşınarak incelemenin yapılacağı güne kadar saklandı.

#### **4.7 SOD ve TBARS Tayini**

Sakrifiye edilen sıçanların kalp, akciğer ve M.tibialis Anterior'unda Buege ve Aust'un tarif ettiği yöntemle (55), TBARS düzeyleri Sun ve arkadaşlarının (56) tarif ettiği şekilde SOD enzimi tayinleri yapıldı.

#### **4.8 Doku Homojenizasyonu**

Doku örnekleri yaş olarak tartıldıktan sonra, fosfat tamponu içerisinde (pH 7.4) homojenize edilip, %20'lik (w/v) homojenatlar hazırlandı. Elde edilen doku homojenatları 30 saniye süreyle, orta şiddette iki kez sonike edildi. Homojenizasyon ve sonikasyon işlemleri yaklaşık olarak 4 °C de soğuk ortamda yapıldı. Sonikasyon işleminden sonra lipid peroksidasyonu tayini için hazırlanmış homojenatlar 2000 rpm'de 10 dakika, ve SOD tayinleri için ise soğutmalı eppendorf santrifüjü ile 15000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Çalışmalar supernatantlardan alınan örneklerle yapıldı.

#### **4.9 Tiyobarbitürik Asitle Reaksiyona Giren Maddelerin (TBARS) Tayini**

Lipid peroksidasyonu, Buege ve Aust'un modifiye yöntemiyle ölçüldü (55). Bu yöntem TBARS olarak da adlandırılır. Tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin bir molekülü ile iki molekül tiyobarbitürik asitin kondansasyonu sonucunda oluşan renkli kompleksin 535 nm dalga boyundaki absorbansının spektrofotometrik olarak tayin edilmesi esasına dayanır. Sıklıkla kullanılan bu yöntemle lipid hidroperoksitlerinden türeyen çeşitli aldehitlerin miktarı ölçülür. TBARS düzeyleri doku örneklerinde tayin edildi.

#### **4.10 SOD Aktivitesi Tayini**

Sun'ın modifiye yöntemine dayanarak ölçüldü (56). Bu yöntem Ksantin / ksantin oksidaz sistemiyle oluşturulan süperoksit anyonlarının nitroblue tetrazoliumu indirgemesinin SOD tarafından inhibisyonuna dayanır. 1 Ünite SOD aktivitesi nitroblue tetrazoliumun indirgenmesini %50 inhibe eden protein konsantrasyonu olarak ifade edilir. SOD aktivitesi tayini doku örneklerinde yapıldı.

## **5- İSTATİSTİK ANALİZ**

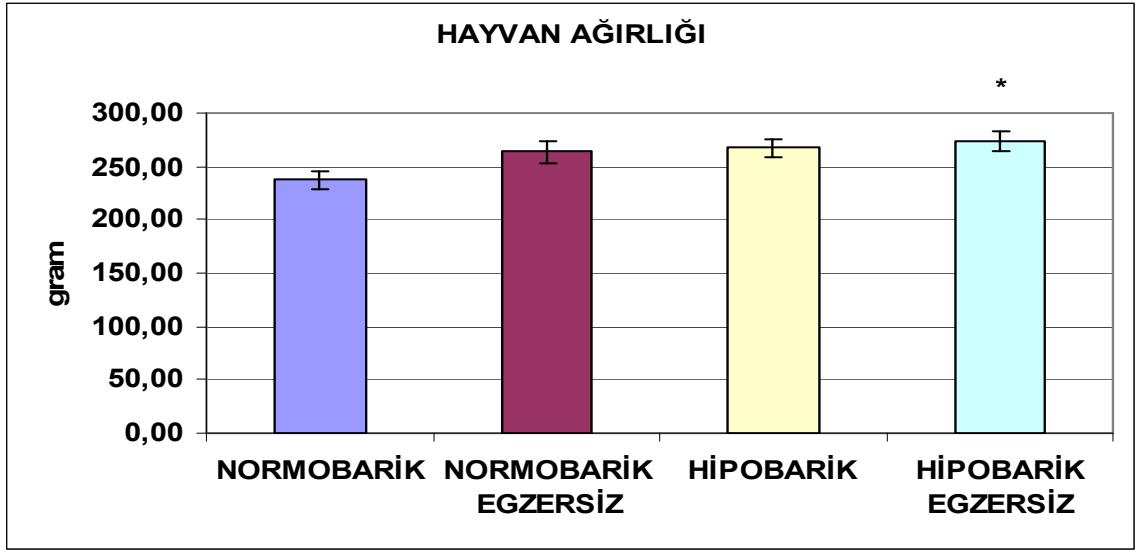
Kardiyak parametreler, SOD ve lipid peroksidasyonu düzeyleri SPSS 13.0 istatistik programı ile One Way Anova Varyans analizini takiben post hoc olarak Tukey HSD testi kullanılarak gruplar arası değişimler analiz edildi.

## 6- BULGULAR

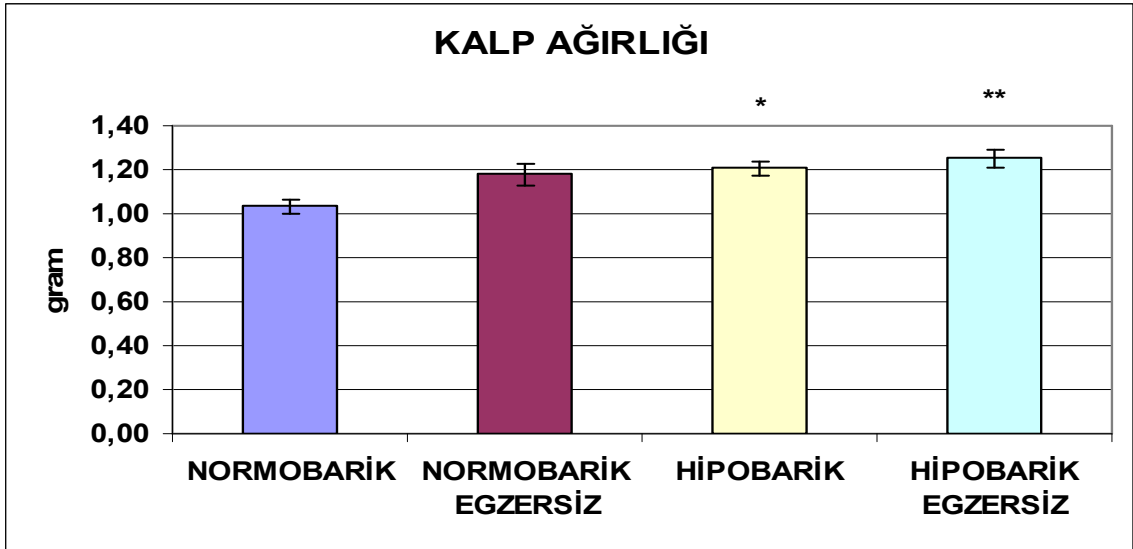
### 6.1 Kalple İlgili Bulgular

**Tablo-5:** Belirtilen deney gruplarında hayvan ağırlıkları ve kalp ağırlıklarının Ortalama(M) ± Standart Hata (SE) değerleri

GRUPLAR	Hayvan Ağırlığı (gr)	Kalp Ağırlığı (gr)
NB	237,56 ± 8,84	1,03 ± 0,03
NBE	263,57 ± 10,65	1,18 ± 0,05
HB	268,00 ± 8,34	1,21 ± 0,03
HBE	273,08 ± 9,22	1,25 ± 0,04



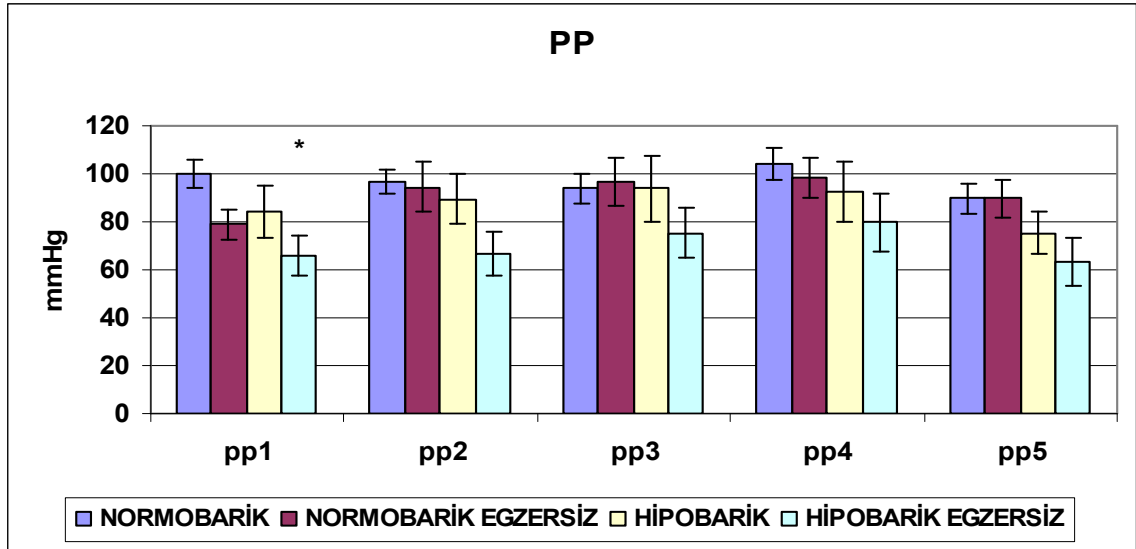
**Grafik-1:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yi dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \* ile gösterilmiştir. (\*p<0.05).



**Grafik-2:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yi dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \* ile gösterilmiştir. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ).

**Tablo-6:** Belirtilen deney gruplarında 1. - 5. dönem pp Ortalama(M) ± Standart Hata (SE) değerleri.

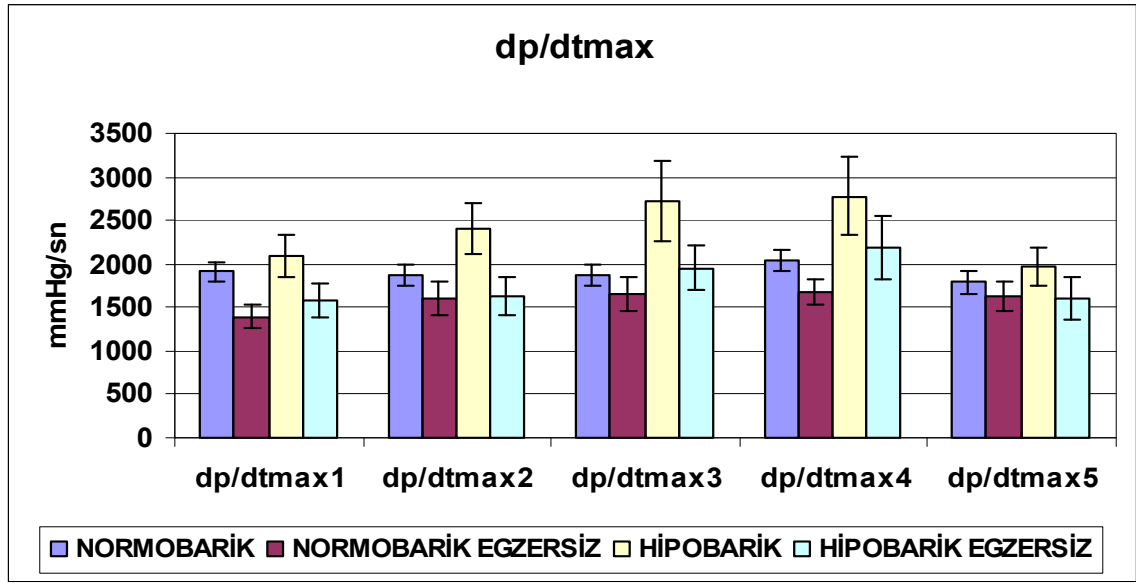
GRUPLAR	pp1	pp2	pp3	pp4	pp5
NB	100,17 ± 5,90	96,92 ± 4,90	94,10 ± 6,25	104,02 ± 6,45	89,86 ± 6,31
NBE	78,79 ± 6,38	94,47 ± 10,55	96,69 ± 10,35	98,34 ± 8,32	89,99 ± 7,92
HB	84,26 ± 34,95	89,56 ± 10,63	93,97 ± 13,89	92,49 ± 12,42	75,16 ± 8,83
HBE	65,73 ± 28,57	66,56 ± 9,20	75,28 ± 10,29	79,71 ± 11,84	63,14 ± 9,91



**Grafik-3:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yi dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \* ile gösterilmiştir. (\*p<0.05).

**Tablo-7:** Belirtilen deney gruplarında 1. - 5. dönem dp/dtmax Ortalama(M) ± Standart Hata (SE) değerleri.

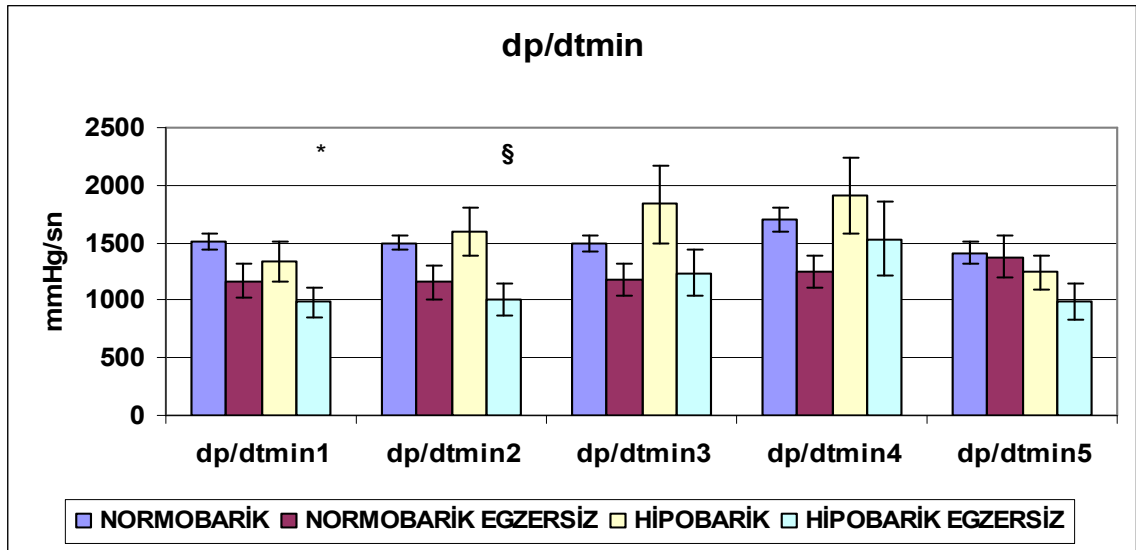
GRUPLAR	dp/dtmax1	dp/dtmax2	dp/dtmax3	dp/dtmax4	dp/dtmax5
NB	1908,30±107,95	1872,14±115,41	1873,21±126,72	2036,83±125,62	1793,97±132,39
NBE	1390,17±136,71	1599,19±192,49	1659,29±190,28	1685,96±142,76	1627,83±161,52
HB	2082,17±243,74	2406,49±296,07	2723,11±468,53	2774,34±451,04	1970,91±225,98
HBE	1570,88±191,37	1639,63±217,90	1953,15±257,82	2184,07±358,32	1611,08±238,27



**Grafik-4:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yi dikey çizgiler Ortalama (M)'nin Standart Hata (SE)'sini göstermektedir

**Tablo-8:** Belirtilen deney gruplarında 1. - 5. dönem dp/dtmin Ortalama(M) ± Standart Hata (SE) mutlak değerleri.

GRUPLAR	dp/dtmin1	dp/dtmin2	dp/dtmin3	dp/dtmin4	dp/dtmin5
NB	1510,93±74,96	1497,36±62,10	1491,37±72,97	1702,21±98,07	1409,64±97,22
NBE	1169,09±152,37	1160,27±149,37	1174,46±136,35	1251,70±139,43	1374,79±179,36
HB	1342,41±173,99	1601,40±208,01	1835,63±335,84	1906,46±330,03	1245,33±150,55
HBE	981,64±127,92	1006,05±146,63	1240,93±192,62	1533,06±318,23	985,85±157,86

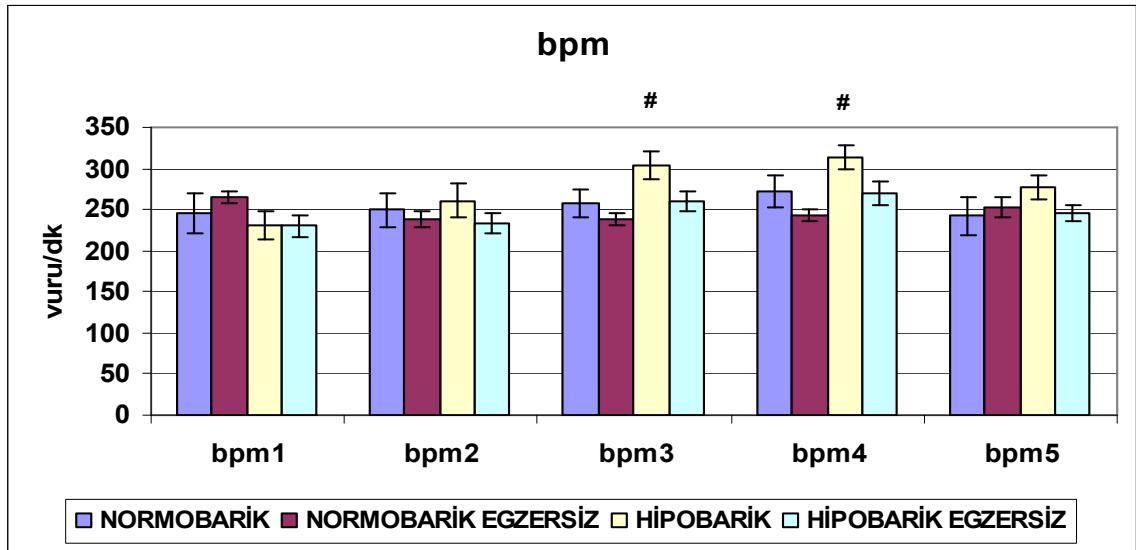


**Grafik-5:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yi dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \*, hipobarik gruba göre anlamlılık §, ile gösterilmiştir. (\*-§p<0.05).



**Tablo-9:** Belirtilen deney gruplarında 1. - 5. dönem bpm Ortalama(M) ± Standart hata (SE) değerleri.

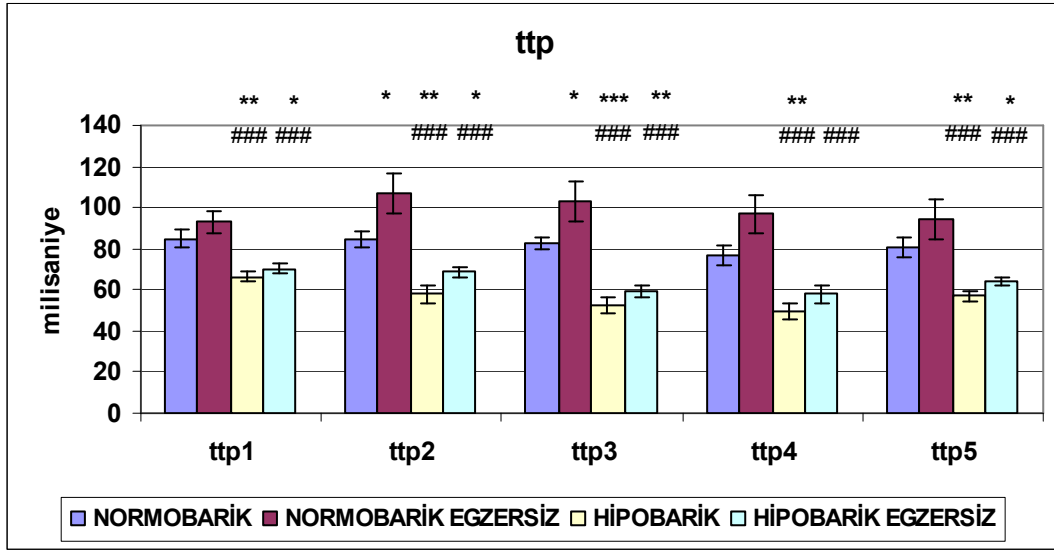
GRUPLAR	bpm1	bpm2	bpm3	bpm4	bpm5
NB	244,77±24,00	249,27±20,49	257,86±17,81	271,24±19,49	242,02±23,36
NBE	264,41±7,64	237,24±9,78	238,84±7,63	242,51±7,85	252,61±12,86
HB	231,09±17,46	260,95±21,34	303,29±16,63	314,18±14,40	276,66±13,85
HBE	230,11±13,15	233,22±11,51	260,26±13,01	268,80±14,66	246,37±9,59



**Grafik-6:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yi dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik egzersiz grubuna göre anlamlılık # ile gösterilmiştir. (#p<0.05).

**Tablo-10:** Belirtilen deney gruplarında 1.- 5. dönem ttp Ortalama(M) ± Standart Hata (SE) değerleri.

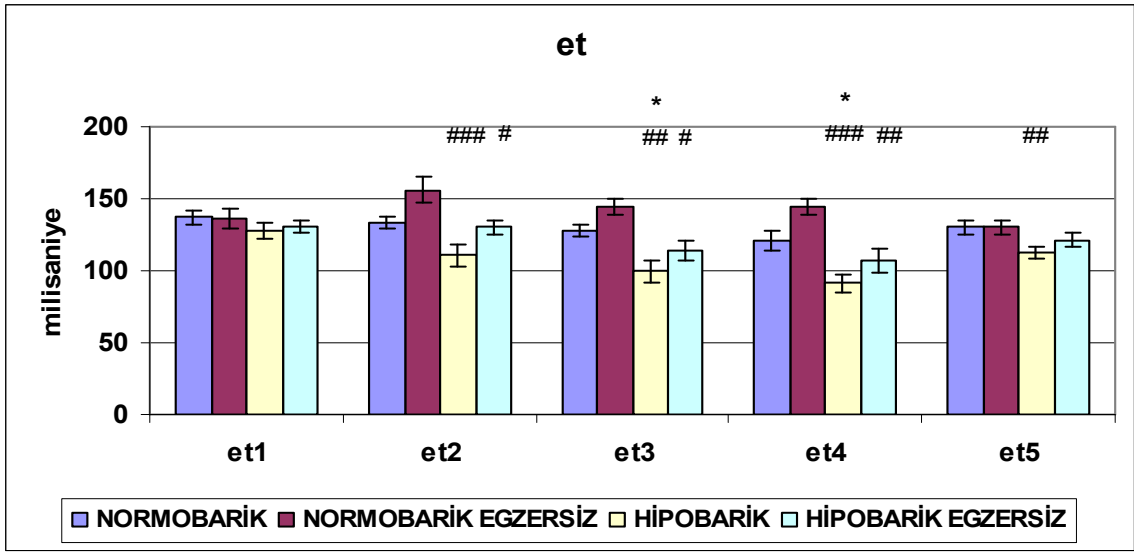
GRUPLAR	ttp1	ttp2	ttp3	ttp4	ttp5
NB	85,00±4,08	84,44±3,86	82,78±3,24	76,67±4,71	80,56±4,52
NBE	92,86±5,22	107,14±9,69	102,86±9,69	97,14±9,18	94,29±9,48
HB	66,50±2,69	58,00±4,16	52,50±3,75	49,50±3,53	57,00±2,26
HBE	70,42±2,26	68,75±2,62	59,58±2,85	57,92±4,19	64,17±2,12



**Grafik-7:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yı dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \* , normobarik egzersiz grubuna göre anlamlılık # ile gösterilmiştir. (\*-#p<0.05, \*\*-##p<0.01, \*\*\*-###p<0.001).

**Tablo-11:** Belirtilen deney gruplarında 1. - 5. dönem et Ortalama(M) ± Standart Hata (SE) değerleri.

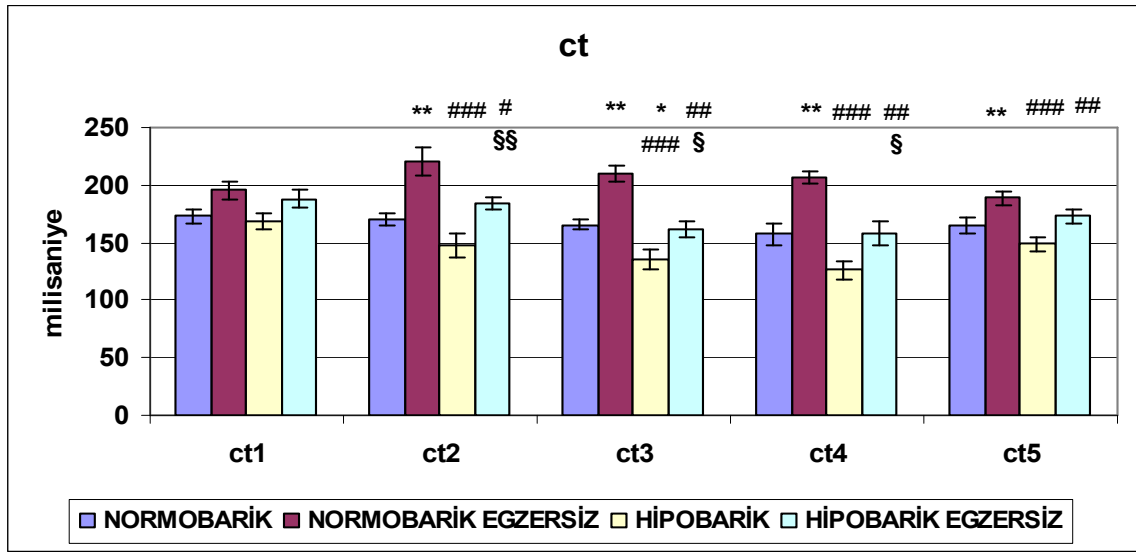
GRUPLAR	et1	et2	et3	et4	et5
NB	137,22±5,08	133,33±4,41	128,33±4,08	120,56±6,59	130,00±5,40
NBE	135,71±7,19	155,71±8,96	144,29±5,71	144,29±5,28	130,00±4,36
HB	128,00±5,49	110,50±8,11	99,50±7,83	91,00±6,45	112,00±4,16
HBE	130,83±4,03	130,00±4,40	114,17±7,01	107,50±8,25	121,25±4,69



**Grafik-8:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yı dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \*, normobarik egzersiz grubuna göre anlamlılık # ile gösterilmiştir. (\*-#p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001).

**Tablo-12:** Belirtilen deney gruplarında 1. - 5. dönem ct Ortalama(M) ± standart Hata (SE) değerleri.

GRUPLAR	ct1	ct2	ct3	ct4	ct5
NB	173,33±5,83	170,00±4,79	165,00±4,41	157,22±8,82	165,00±6,24
NBE	195,71±7,82	220,00±12,34	210,00±6,17	207,14±5,22	188,57±5,95
HB	168,50±7,27	147,50±10,39	135,00±9,07	126,00±7,18	149,00±5,95
HBE	187,92±7,82	184,58±5,27	161,67±7,52	157,92±9,89	173,33±5,88

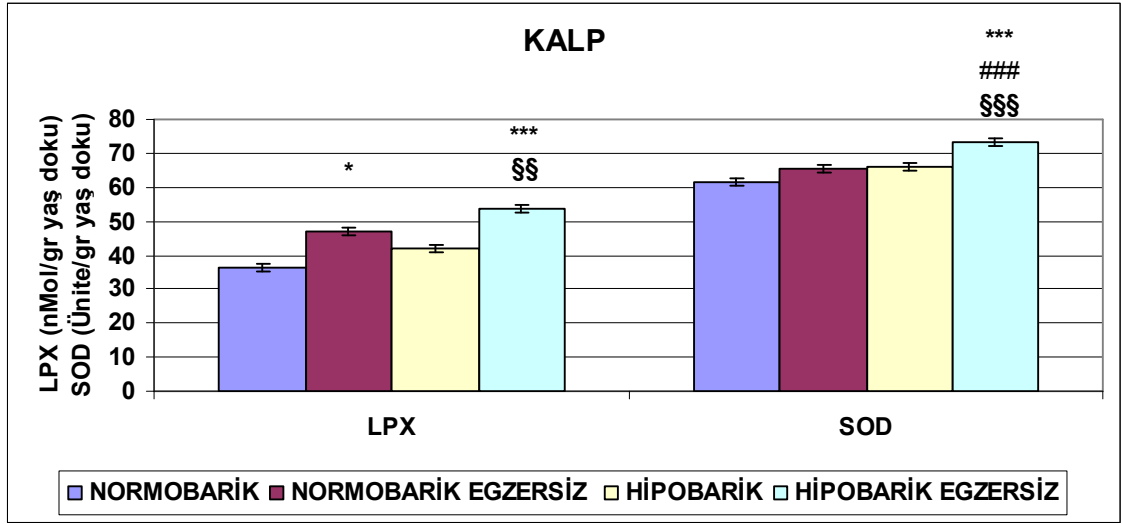


**Grafik-9:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yı dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \*, normobarik egzersiz grubuna göre anlamlılık #, hipobarik gruba göre anlamlılık §. (\*-#-§p<0.05, \*\*-##-§§p<0.01, ###p<0.001).

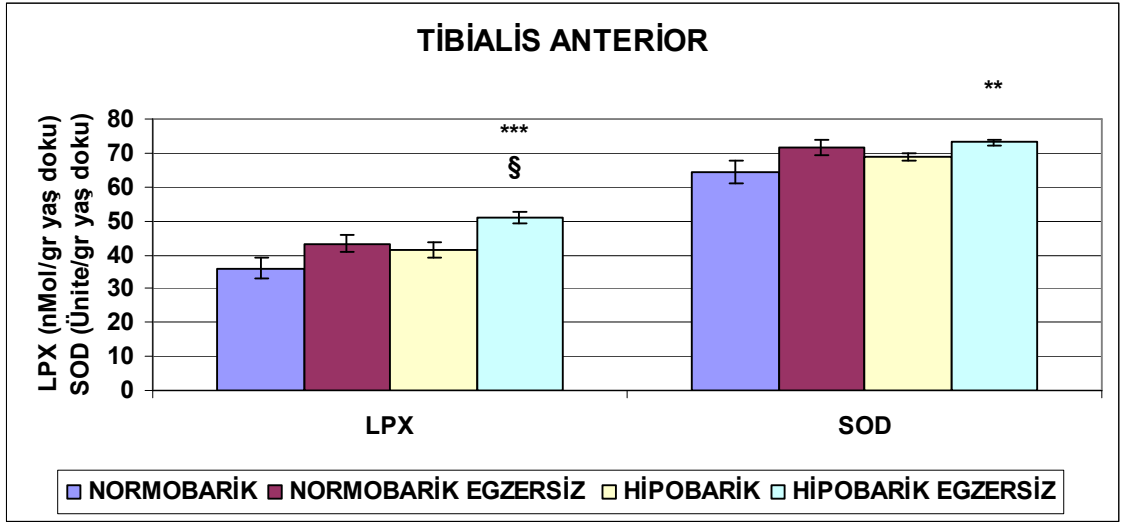
## 6.2 Oksidan-Antioksidan Sistem İle İlgili Bulgular

**Tablo-13:** Belirtilen deney gruplarında kalp, tibialis anterior, akciğer ; SOD ve lipid peroksidasyonu (LPX) Ortalama(M) ± standart Hata (SE) değerleri.

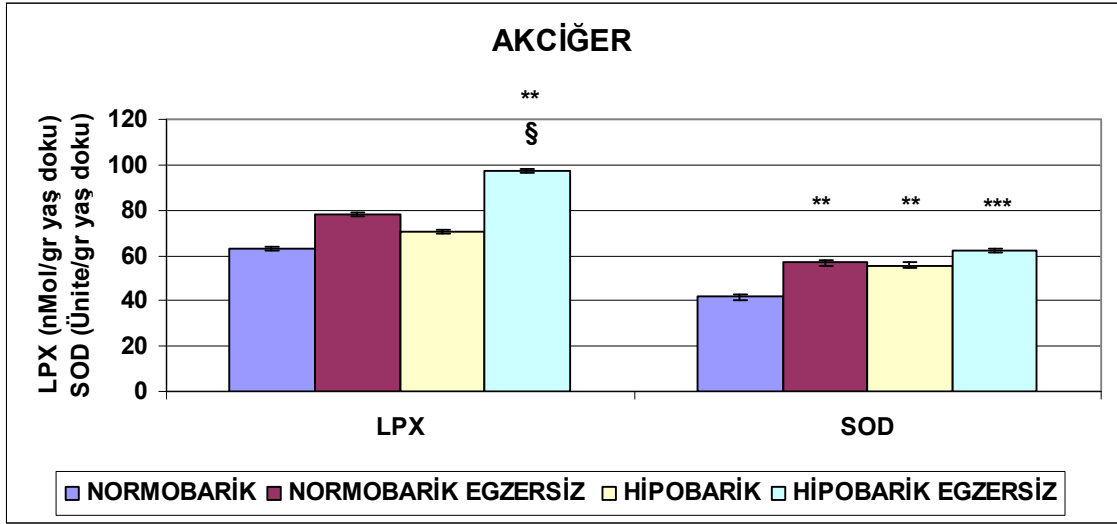
	KALP		TİBANT		AKCİĞER	
GRUPLAR	LPX	SOD	LPX	SOD	LPX	SOD
NB	36,31±3,53	61,54±2,07	35,97±3,07	64,26±3,22	62,74±2,32	41,56±4,10
NBE	47,13±2,22	65,30±0,81	43,30±2,48	71,55±2,10	78,24±2,67	56,64±2,46
HB	41,91±2,44	65,93±0,95	41,34±2,39	68,83±1,11	70,46±7,20	55,80±3,07
HBE	53,80±2,08	73,44±0,76	51,15±1,69	73,03±0,73	97,10±7,10	62,12±0,95



**Grafik-10:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yi dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \*, normobarik egzersiz grubuna göre anlamlılık #, hipobarik gruba göre anlamlılık \$ ile gösterilmiştir. (\*p<0.05, \*\*-\$\$p<0.01, \*\*\*-\$\$\$-###p<0.001).



**Grafik-11:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yi dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \*, hipobarik gruba göre anlamlılık § ile gösterilmiştir. (§ $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ).



**Grafik-12:** Belirtilen deney gruplarının parametre verilerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Sütunlar Ortalama (M)'yi dikey çizgiler Standart Hata (SE)'yi göstermektedir. (Tukey HSD; normobarik gruba göre anlamlılık \*, hipobarik gruba göre anlamlılık § ile gösterilmiştir. (§ $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ).

## 7- SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Aralıklı hipobarik uygulama (IH) eşsiz adaptasyonları tetikleyebilen tekrarlayan geçici O<sub>2</sub> redüksiyonlarını tanımlar. Aralıklı hipobarik uygulama sırasındaki dinlenme periyodları organizmayı uzun süreli O<sub>2</sub> yoksunluğunun neden olabileceği zararlı etkilere korur (57). Aralıklı hipobarik uygulama ile devreye giren aralıklı hipoksik süreç geçici irtifa maruziyetleri (egzersizle birlikte veya değil) yanı sıra obstrüktif uyku apne (OSA), intermittan kladikasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon, yenidoğanın kan akımı obstrüksiyonları ve deniz memelilerinin dalış yanıtları gibi durumlarda da ortaya çıkmaktadır (57). Bu durumlardaki adaptasyonlar çeşitli olsa da bazı parametrelerde farklı sonuçlar ortaya konulmuştur (57).

Aralıklı hipobarik uygulamayla birlikte yapılan egzersiz modeli son yıllarda egzersiz performansını artırmak üzere kullanılmaktadır. Bu modelin yüksek irtifanın oksijen taşıma kapasitesini artırmaya yönelik kazanımları sağlarken, yüksek irtifalardaki hipoksinin neden olduğu sürantrenman gibi risklerden koruduğu ileri sürülmüştür (58).

Çalışmamızda yer alan sıçanların kalp ağırlıkları incelendiğinde hipobarik grupta ( $p<0,05$ ) ve hipobarik egzersiz grubunda ( $p<0,01$ ) kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu. Normobarik gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Langendorff izole perfüze kalp düzeneğinden elde edilen parametreler incelendiğinde kasılma büyüklüğü (pp), başlangıç değerlerinde (pp1) hipobarik egzersiz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer perfüzyon dönemlerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Bu bulgu; uyguladığımız deney prosedürünün kalbin kasılma büyüklüğünde gruplar arasında önemli bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Hipobarik egzersiz grubunun ise pp değerlerindeki azalmanın bozulmuş diyastolik fonksiyona bağlı olarak gerçekleştiğini düşünmekteyiz

dp/dtmax değerlerinde tüm tüm gruplar arasında deney başlangıcı, dobutamin uygulaması ve yıkama aşamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Egzersiz kalp faaliyeti üzerine etkisinin incelendiği benzer deney prosedürleri kullanılarak yapılan çalışmalarda dp/dtmax oranındaki değişiklikler tartışmalıdır.



Dp/dtmax'ın arttığını belirten çalışmalar olduğu gibi (59, 60); değişmediğini (61, 62) bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bizim bulgularımız Adam J ve arkadaşlarının (61), Fenning A ve arkadaşlarının (62) sıçanlarda yaptıkları dp/dtmax oranının egzersizle değişmediğini bildirdikleri çalışmalarla uyumludur.

Xie ve arkadaşları (63) ve Hao Z ve arkadaşları (64) aralıklı hipobarik koşullarda sıçanların kalp fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak dp/dtmax'ın değişmediğini bulmuşlardır. Bu sonuçlar aralıklı hipobarik uygulamanın ve egzersiz uygulamasının en azından izole bir kalpte kalbin kontraktıl fonksiyonunu etkilemediğini düşündürmektedir.

dp/dtmin değerlerini incelediğimizde, deney başlangıcı (dp/dtmin1) hipobarik egzersiz grubunda normobarik gruba göre anlamlı düşük ( $p<0,05$ ) bulunurken dp/dtmin1'de ise hipobarik egzersiz grubunda hipobarik gruba göre anlamlı olarak düşük dp/dtmin değerleri bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızdaki hipobarik grup dp/dtmin değerleri Xie ve arkadaşları (63) ve Hao Z ve arkadaşlarının (64) ileri sürdükleri gibi, aralıklı hipobarik uygulamadan etkilenmemiştir. Buna karşın normobarik koşullarda yapılan ve obstrüktif uyku apne sendromunun simüle edildiği aralıklı hipoksi çalışmasında Kraiczi H ve arkadaşları kalbin diyastolik fonksiyonunun bozulduğunu bildirmişlerdir (65). Bu farklı sonuçlar, kalbin diyastolik fonksiyonunun uygulanan aralıklı hipoksinin normobarik veya hipobarik olması yanında, farklı uygulama sürelerinden de etkilenmiş olmasından kaynaklanabilir.

Bersohn MM ve arkadaşlarının (66) egzersizin diyastolik fonksiyonu geliştirdiğini ileri sürmelerine karşın çalışmamızın normobarik koşullarda egzersiz yapan grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bunun nedeni uygulanan farklı antrenman modeli olabilir. Bunun yanında aralıklı hipobarik uygulamayla birlikte egzersiz yapan hipobarik egzersiz grubunda kalbin diyastolik fonksiyonunun olumsuz yönde etkilendiğini saptadık.

Kalp atım hızı (bpm) incelendiğinde bpm3 ve bpm4 te hipobarik grup değerleri normobarik egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $p<0,05$ ) bulundu.

Deniz seviyesinde yapılan kronik antrenmanın kalp performansını geliştirdiği ve dinlenme durumunda kalp atım hızını azalttığını öne süren insan çalışmaları, bu konuda genel bir kanı oluşmasına neden olmuştur. Bizim bulgularımızda gerek normobarik egzersiz gerekse hipobarik egzersiz grubunda perfüzyonun ilk aşamasındaki kalp atım hızlarında (bpm1) bir azalma saptanmamıştır.

Aralıklı hipobarik uygulama sonrasında Langendorff düzeneğinde yapılan iskemi reperfüzyon çalışmalarının iskemi öncesi dönemde yapılan perfüzyon sürecinden elde edilen Long CL ve arkadaşlarının çalışmaları çalışmamıza benzer şekilde bpm değerlerinin değişmediğini belirtmektedir (67).

Çalışmamızda egzersizin dobutamin ile oluşturulan stres durumunda (bpm3, bpm4) hipobarik grubun bpm değerleri yükselmektedir. Hipobarik grupta meydana gelen bu kalp atım hızı artışı, bu grubun egzersiz performansının, diğer gruplara göre daha yetersiz kaldığı şeklinde değerlendirilebilir.

Maksimal kontraksiyona ulaşma süresi (Ttp parametresi) başlangıçta (ttp1) hipobarik grup ve hipobarik egzersiz grubunda normobarik gruba göre sırasıyla ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu gruplar normobarik egzersiz grubuna göre de sırasıyla ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) anlamlı düşük değişimler göstermiştir. Dobutamin uygulamasının 1. ve 2. döneminde (ttp2 ve ttp3) normobarik gruba göre normobarik egzersiz grubu anlamlı olarak yüksek ttp değerlerine ulaştı ( $p<0,05$ ). Ttp2 ve ttp3'te normobarik ve normobarik egzersiz grubuna göre hipobarik ve hipobarik egzersiz grubu değişik seviyelerde anlamlı düşük ttp değerleri gösterdi (grafik-7). ttp4'te ise hipobarik grup hem normobarik gruba ( $p<0,01$ ) hem de normobarik egzersiz grubuna göre ( $p<0,001$ ); hipobarik egzersiz grubu ise normobarik egzersiz grubuna göre ( $p<0,001$ ) anlamlı olarak düşük bulundu. Yıkama aşamasında ise perfüzyonun ilk dönemindeki (ttp1) anlamlılık düzeylerine döndü (grafik-7).

Ejeksiyon süresi (et) incelendiğinde; et2 değerleri hem hipobarik ( $p<0,001$ ) hem de hipobarik egzersiz grubunda ( $p<0,05$ ) normobarik egzersiz grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. et3'te hipobarik grup normobarik grup ( $p<0,05$ ) ve normobarik egzersiz grubuna göre ( $p<0,01$ ) anlamlı düşük değerlere sahipti. Hipobarik egzersiz

grubu ise normobarik egzersiz grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0,05$ ). et4'te hipobarik grup hem kontrol ( $p<0,05$ ) hem de normobarik egzersiz grubuna göre ( $p<0,001$ ) anlamlı düşük değerler gösterdi. Hipobarik egzersiz grubu ise normobarik egzersiz grubuna göre anlamlı düşük değerlere sahipti ( $p<0,01$ ). Yıkama aşamasında ise hipobarik grubun et5 değeri normobarik egzersiz grubuna göre anlamlı düşük değerlerde kalmaya devam etti ( $p<0,01$ ) (grafik-8).

Bulgularımız; normobarik egzersiz grubunda ejeksiyon fazının daha uzun sürdüğünü, hipobarik uygulama yapılan gruplarda bu sürenin kısaldığını göstermektedir. Hipobarik koşullara eklenen egzersizin ejeksiyon süresini artırdığı ancak bu artışın normobarik egzersiz grubu değerlerine ulaşmakta yetersiz kaldığı görülmektedir.

Grupların kontraksiyon sürelerini (ct) değerlendirdiğimizde; ct2 normobarik egzersiz grubunda normobarik gruba göre ( $p<0,01$ ) anlamlı olarak yüksekti. Hipobarik ( $p<0,001$ ) ve hipobarik egzersiz gruplarında ( $p<0,05$ ) normobarik egzersiz grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Hipobarik egzersiz grubu ct2 değeri ise hipobarik gruba göre anlamlı yüksekti ( $p<0,01$ ). ct3 değerleri normobarik grupta normobarik egzersiz grubuna göre ( $p<0,01$ ) anlamlı olarak düşük iken, hipobarik gruba göre ( $p<0,05$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu. Normobarik egzersiz grubuna göre hipobarik ( $p<0,001$ ) ve hipobarik egzersiz grubu ( $p<0,01$ ) anlamlı olarak düşük ct3 değerlerine sahipti; hipobarik grup değerleri ise hipobarik egzersiz grubu değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). ct4'te ise normobarik egzersiz grubu normobarik gruba göre ( $p<0,01$ ) anlamlı olarak yüksekti. Hipobarik grup ( $p<0,001$ ) ve hipobarik egzersiz grubu ( $p<0,01$ ) normobarik egzersiz grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Hipobarik egzersiz grubu ct4 değeri ise hipobarik gruba göre anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ). Yıkama aşamasında (ct5) normobarik egzersiz grubu değerleri normobarik gruba göre anlamlı yüksek kalmaya devam etti ( $p<0,01$ ). Normobarik egzersiz grubuna göre hipobarik grup ( $p<0,001$ ) ve hipobarik egzersiz grubu ( $p<0,01$ ) anlamlı olarak düşüktü. (grafik-9)

Kontraksiyon süresi değişiklikleri ejeksiyon süresinde meydana gelen değişikliklere benzerdir. Normobarik egzersiz grubunun kontraksiyon süresine ait değerleri Li Y ve arkadaşlarının egzersizin genç sıçanlarda ct süresini uzattığını öne süren çalışmasıyla uyumludur (68).

Kalp atım hızının normobarik egzersiz grubunda anlamlı olmamakla birlikte azalması; ttp, ct, et değerlerinin uzamasına neden olmuştur. Ancak Langendorff perfüzyon düzeneği ile yapılan çalışmalarda bu parametrelere değinilmemiştir. Aynı zamanda izole bir kalpte kalbin ön ve ard yükü değişimlerinin tamamen ihmal edilmiş olması bu parametrelerde oluşan anlamlı değişikliklerin değerini azalttığını düşünmekteyiz. Langendorff perfüzyon düzeneğinde yapılan çalışmalardan bu parametrelerle ilgili veriler biriktikçe, sonuçlar daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilecek ve karşılaştırılabilecektir. Buna rağmen, bir değerlendirme yapmak gerekirse bu bulgular literatürde değişik grupların yaptığı ve antrenmanın kalbin kontraktıl fonksiyonunu geliştirdiğini ileri süren çalışmaları destekler niteliktedir (66, 69 70).

Langendorff perfüzyon düzeneğinden elde ettiğimiz kardiyak parametreler ışığında normobarik ortamda yapılan antrenmanın kardiyak parametrelerde önemli değişikliklere neden olmadığını; bunların zaman fonksiyonu içerisinde incelediğimizde  $dp/dt_{max}$ 'ı değiştirmedini, dolayısıyla sistolik fonksiyona bir katkı sağlamadığını ancak aralıklı hipoobarik uygulamaya ek olarak yapılan egzersizin kalbin diyastolik fonksiyonunu bozacak şekilde etkilediğini söylemek mümkündür. Her ne kadar bu parametreler izole bir kalpten elde edilmiş olsa da *live high train low* antrenman programını kullanan sporcularda bu diyastolik fonksiyon üzerine olası olumsuz etkilerini izlemek ve dikkate almak uygun olacaktır.

Çeşitli egzersiz tipleriyle ve aralıklı hipobarik uygulamaların süreleri bakımından farklılıklar gösteren çalışmalar lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistem parametrelerini incelemiştir.

Ayrı birer parametre olarak ele alındığında gerek egzersiz (71, 72, 73) gerekse hipoksinin (74, 75) lipid peroksidasyonunu artırdığı ileri sürülmüştür. Buna karşın akut veya kronik egzersiz protokolleri uygulanarak çeşitli dokuların lipid peroksidasyon düzeylerinin incelendiği gerek insan gerekse deney hayvanlarında çeşitli dokularda yapılan çalışmalar artışlar (71, 72, 73, 76) yanında değişmediğini (77, 78), hatta azaldığını (79) da ileri sürmektedir.

Bizim yaptığımız çalışmanın normobarik egzersiz grubunda, kalp kasında lipid peroksidasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak artarken ( $p<0,05$ ), M. Tibialis Anterior ve akciğer dokusunda ise kontrol grubuna göre lipid peroksidasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu bulgu egzersizin oksijen tüketimini artırarak en azından kalp kasında ROS yapımında artış sağlayıp lipid peroksidasyonuna neden olduğu görüşünü destekler niteliktedir (71, 80).

Kalp aerobik bir organdır ve en yüksek kitle spesifik  $O_2$  tüketimine sahip organlardan biridir. Bu nedenle kalp daha fazla oksidan yapımı ve oksidatif stresle mücadele eder. Bu stresin bir sonucu olarakta kronik egzersiz yapan sıçanların kalplerinde lipid peroksidasyonu görülebilir (71, 81).

Metin G ve arkadaşlarının (82) bizim çalışmamızda kullandığımız antrenman modeliyle uyumlu haftada 5 gün ve günde 30 dakika olarak 8 hafta süresince dişi sıçanlara egzersiz yaptırdıkları çalışmada kalp dokusunda lipid peroksidasyon düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu durum deneylerde kullanılan sıçanların dişi olması nedeniyle östrojenin koruyucu antioksidan etkisine bağlanabilir (83).

Metin G ve arkadaşları aynı çalışmada oksidatif bir kas olan vastus lateralis kasında lipid peroksidasyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda kas lipid peroksidasyon ölçümleri glikolitik bir kas olan tibialis kasında gerçekleştirilmiştir (84). Bizim bulgularımızda lipid peroksidasyonunun değişmemiş olması;

değerlendirmenin farklı kas gruplarında yapılmış olmasına ve bizim çalışmamızda dokuların egzersizin akut etkilerinin tamamen ortadan kalkmasından sonra alınmış olmasına bağlanabilir.

Antrenman süreci sonrasında SOD etkinliğinde bir artışın olduğunu ileri süren çalışmalar olmakla birlikte (85, 86, 87, 88) değişmediğini (89, 90) öne süren çalışmalar da literatürde mevcuttur. Çalışmamızda normobarik egzersiz koşullarında kalp, M.Tibialis Anterior ve akciğer dokularında SOD düzeyini incelediğimizde; akciğer dokusunda normobarik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $p<0,01$ ) olduğunu, M Tibialis anterior ve kalp kasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik.

Literatürde, antrenman sonrası kalp, kas ve akciğer dokularında SOD enzimi ve lipid peroksidasyonu düzeylerinin incelendiği araştırmalardan çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Burneiko RC ve arkadaşları (80) 9 haftalık yüzme antrenmanı sonrasında kalp SOD enziminde azalma tespit ederken, 8 hafta treadmill antrenmanı sonrasında Gül M ve arkadaşları (89) bizim çalışmamıza benzer şekilde SOD düzeylerinin değişmediğini bulmuşlardır. Atalay M ve arkadaşları (91) 6 haftalık treadmill antrenmanı yaptırdıkları sıçanlarda iskelet kası ve kalpte SOD düzeylerinde bir değişiklik olmadığını gözlemişlerdir. Anuradha CV ve arkadaşlarının (92) 6 hafta treadmill antrenmanı sonrasında kas dokusunda lipid peroksidasyonu düzeylerini artmış olarak saptamışlardır. Ravi Kıran ve arkadaşları (93) kalp dokusunda lipid peroksidasyonu düzeyini azalmış bulurken SOD aktivitesinde artış tespit etmişleridir. Powers SK ve arkadaşları (94) farklı yoğunluk ve sürelerde uyguladıkları 10 haftalık treadmill antrenmanı sonrasında kalp dokusunda SOD düzeylerinin antrenman yoğunluğu ve antrenmanlarda yapılan egzersizin süresinden etkilendiğini ileri sürmüşlerdir. Alesio HM ve arkadaşları (95) treadmill antrenmanı sonrasında kas dokusunda lipid peroksidasyonu ve SOD düzeylerinde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Hatao H ve arkadaşları (96) akut egzersizin akciğer dokusunda SOD aktivitesini artırdığını buldukları çalışmalarında akciğerin  $O_2$ 'e doğrudan maruziyetinin bunda etken olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Egzersizin oksidatif stresi artırıp artırmadığı konusunda yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle tutarlı değildir. Bunun sebebi deneklere uygulanan farklı türde antrenmanlar, farklı egzersiz tipleri, egzersiz yoğunlukları ve uygulanan oksidatif stres

ölçme yöntemlerindeki farklılıklar olabilir. Aslında çalışmaların tamamı değil ancak çoğunun bazı egzersiz tiplerine yanıt olarak sonuç parametrelerinde oksidatif stresin arttığını söyleme yönünde bir eğilim mevcuttur (97). Bunun yanı sıra oksidatif stres yapılan egzersizin yoğunluğuyla orantılı olarak artarken, bizim çalışmamızda önemli değişiklikler olmaması kullandığımız antrenman modelindeki egzersiz yoğunluğunda oluşan oksidatif stresin seviyesinin mevcut antioksidan sistemlerce nötralize edilebilir düzeyde olmasıyla açıklanabilir.

Ciddi hipoksiye uzun süre maruziyet hücre hasarıyla sonuçlanabilirken, tekrarlayan kısa süreli hipoksi bazı adaptif yanıtları başlatabilir (98, 99). Aralıklı hipobarik ortama adaptasyonda lipid peroksidasyon düzeyleri değişmeksizin antioksidan aktivitede artış görülebilir (100).

Çalışmamızda aralıklı hipobarik uygulama yapılan grupta kalp, M. Tibialis anterior ve akciğer dokularında LPX düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna karşılık hipobarik grupta SOD düzeyi kontrol grubuna göre sadece akciğer dokusunda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek ( $p<0,01$ ) bulundu. Bu bulgulardan yola çıkarak akciğer dokusunun oksidatif stresteki küçük değişikliklere dahi antioksidan savunma sistemini daha etkin kullanabildiğini söyleyebiliriz.

Nakanishi K ve arkadaşları (101) 21 güne kadar değişen sürelerde günde 12 saat 5500 m irtifaya tabi tuttıkları sıçanlarda lipid peroksidasyonunu kalp ve akciğer dokusunda anlamlı yüksek bulmuşlar, ancak kas dokusunda anlamlı bir fark gözlememişlerdir. Dokularda yaptıkları SOD incelemelerinde aralıklı hipobarik uygulama sürecinde günler arasında akciğer SOD düzeylerinde bifazik değişiklikler saptamışlardır. Radak Z. ve arkadaşları (102) ise 4000 m yüksekliğe eşdeğer basınçta 6 ay süreyle aralıklı hipobarik uygulama yaptıkları sıçanlarda soleus kasında lipid peroksidasyonunun arttığını gözlemlemişler ancak, tibialis kasında anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Singh SN ve arkadaşları (103) 7620 m irtifada 21 güne kadar değişen sürelerde günde 6 saat aralıklı hipobarik uygulama yaptıkları sıçanlarda kas dokusunda lipid peroksidasyonunu yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmaların sonuçları gerek lipid peroksidasyonu gerekse SOD düzeylerindeki değişikliklerin aralıklı hipobarik uygulamaların değişik irtifa ve uygulama sürelerinden etkilenebileceğini

göstermektedir. Bunun yanı sıra lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesinin yapıldığı kas tipine bağlı olarak da değişebileceği söylenebilir.

Hipobarik egzersiz grubunun doku örneklerini incelediğimizde; bu grubun kalp dokusunda hem normobarik gruba göre ( $p<0.001$ ) hem de hipobarik gruba göre ( $p<0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek lipid peroksidasyon düzeyleri bulundu. Kalp dokusu SOD düzeylerini incelediğimizde de hipobarik egzersiz grubunda normobarik ( $p<0.001$ ), normobarik egzersiz ( $p<0.001$ ) ve hipobarik gruba göre ( $p<0.001$ ) istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler tesbit ettik.

M.tibialis anterior'dan alınan örneklerde lipid peroksidasyon düzeyi hipobarik egzersiz grubunda normobarik ( $p<0.001$ ) ve hipobarik gruba ( $p<0.05$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Aynı dokuda SOD düzeyi hipobarik egzersiz grubunda normobarik gruba göre ( $p<0.01$ ) daha yüksekti.

Akciğer doku örneklerinde ise hipobarik egzersiz grubu lipid peroksidasyon düzeyleri normobarik ( $p<0.01$ ) ve hipobarik gruba göre ( $p<0.05$ ) daha yüksekti.

Akciğer SOD düzeyleri normobarik egzersiz ( $p<0.01$ ), hipobarik ( $p<0.01$ ) ve hipobarik egzersiz gruplarında ( $p<0.001$ ) normobarik gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Gerek egzersizde gerekse aralıklı hipobarik koşullarda akciğerin solunum yükünün artması ve akciğerlerin doğrudan oksijene maruz kalmasından dolayı akciğerlerde lipid peroksidasyon düzeyi diğer dokulardan istatistiksel olarak değerlendirilmiş olmamakla birlikte daha yüksektir.

Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada (104), uygulanan aralıklı hipoksi ile birlikte antrenman yaptırılan sıçanlarda kas dokusunda lipid peroksidasyon düzeyini sadece normobarik koşullarda antrenman yaptırılan gruba göre düşük bulmuşlarken bizim çalışmamızda anlamlı bir fark gözlemedik. Aynı çalışmada SOD düzeylerini hem kontrol hem de egzersiz grubuna göre genel olarak yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise sadece normobarik gruba göre anlamlı artışlar gözlemedik. Bu iki çalışma arasındaki farklılıklar deney prosedüründen kaynaklanıyor olabilir. Daha da önemlisi yaptıkları çalışmada deney bitirer bitmez sıçanları kurban etmiş olmaları egzersizin akut etkilerinin değerlerini etkilemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.



Normobarik gruba göre tüm dokularda istatistiksel olarak anlamlı olsun ya da olmasın lipid peroksidasyon ve SOD düzeylerinde artış olup bu artışlar en belirgin olarak hipobarik egzersiz grubunda anlamlı olarak bulunmuştur. Hipobarik egzersiz grubunda aralıklı hipoksiyi takiben uygulanan egzersizin hem hipoksi hem de egzersizin tek başlarına yaratmış olduğu lipid peroksidasyon ve SOD aktivitesini bu iki etkenin birlikte uygulanması karşılıklı olarak potansiyelize etmiş olabilir. Bu durum olasılıkla hipoksi ve egzersizin potansiyel birer oksidatif stres kaynağı olmasıyla açıklanabilir.

Bu bulgular ışığında *live high train low* antrenman modelini uygulayacak olan sporculara antioksidan desteği verilmesinin sporcuların sağlıkları açısından olumlu katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 8- ÖZET

Egzersiz performansını geliştirmede uygulanan antrenman modellerinin yanısıra bu uygulamaların gerçekleştirildiği evre koşulları da oldukça belirleyicidir. Yakın zamanda kullanıma girmiş bir antrenman modeli de bireylerin aralıklı olarak hipobarik koşullarda yaşatılıp antrenmanların deniz seviyesinde yapıldığı live high train low (yüksekte yaşam alçakta antrenman) modelidir. Bu modelin yüksek irtifanın sağladığı oksijen taşımayla ilgili mekanizmaları geliştirdiği ileri sürülmüştür. Bizde bu modeli uyguladığımız sıçanlarda bazı kardiyak parametreleri ve oksidan antioksidan sistemle ilgili değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Bu amaçla çalışmamızda 38 adet Wistar erkek sıçan 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu: Aktiviteleri kafesle sınırlı tutulan grup (n=9). Normobarik egzersiz grubu: Deniz seviyesinde yaşayıp 9 hafta süre ile, haftada 4 gün ve günde 30 dakika olmak üzere yüzme egzersizi yaptırılan grup (n=7). Hipobarik Grup: Basınç kamarasında 9 hafta süre ile haftada 5 gün ve günde 2 saat olmak üzere 3000 m irtifaya eşdeğer basınçta hipobarik ortama maruz bırakılan grup (n=10). Hipobarik Egzersiz Grubu: Basınç kamarasında 9 hafta süre ile haftada 5 gün ve günde 2 saat olmak üzere 3000 m irtifaya eşdeğer basınçta hipobarik ortama maruz bırakılıp her hipobarik uygulama sonrasında deniz seviyesinde 30 dakika yüzme egzersizi yaptırılan grup (n=12). Deney prosedürü sonrasında sakrifiye edilen sıçanlarda Langendorff düzeneğinde kardiyak performans, akciğer, kalp ve tibialis kasında oksidan-antioksidan sisteme ait parametreler biyokimyasal yöntemlerle incelendi. Bulgularımız aralıklı hipobarik uygulamayı takiben yapılan egzersizin kalbin diyastolik fonksiyonunu olumsuz yönde etkilediğini, oksidatif stresi ise tek başına aralıklı hipobarik veya egzersiz uygulamasına tabi tutulan sıçanlara göre daha fazla artırdığını ileri sürmektedir.

## 9- SUMMARY

As well as the training procedure, environment where the training performed is determinative for enhancing the exercise performance. A recent training model in which subjects exposed to hypobaric conditions intermittently and exercised in lower altitudes is called as live high train low model. It is suggested that this training model enhances the mechanism of oxygen transport and exercise performance. In this study we aimed to investigate the effects of this training procedure on certain cardiac parameters and oxidant-antioxidant system in rats. For this purpose 38 male Wistar Albino rats divided into 4 groups. Normobaric group: allowed only home cage activity (n=9). Normobaric exercise group: performed swimming exercise in a water tank 30 minutes a day and 4 days a week for 9 weeks(n=7). Hypobaric group: experienced hypobaric conditions 2 hours a day and 4 days a week for 9 weeks in the hypobaric chamber which has the atmospheric pressure of an altitude of 3000 meters (n=10). Hypobaric exercise group: experienced hypobaric conditions 2 hours a day and 4 days a week for 9 weeks in the hypobaric chamber which has the atmospheric pressure of an altitude of 3000 meters. Following the hypobaric exposure, group performed swimming exercise (n=12). After the experimental procedure rats sacrificed, cardiac performance is analyzed on Langendorff perfusion system and oxidant and antioxidant system parameters investigated biochemically in lung tissue, heart and tibialis muscle. Our findings suggest that exercise which is performed subsequent to intermittent hypobaric exposure has deleterious effect on diastolic function of the heart and amplifies the oxidative stress more than those groups which only exposed to intermittent hypobaric conditions or performed exercise.

## 10- KAYNAKLAR

- 1- Wilber RL.: Current trends in altitude training. Sports Med. 2001;31(4):249-65
- 2- Levine BD, Stray Gundersen J.: The effect of altitude training are mediated primarily by acclimatization, rather than by hypoxic exercise. Adv Exp Med Biol. 2001;502:75-88
- 3- Allan G. Hahn, Christopher J. Gore, David T. Martin, Michael J. Ashenden, Alan D. Roberts, Peter A. Logan: An evaluation of the concept of living at moderate altitude and training at sea level Comparative Biochemistry and Physiology Part A 128Ž2001.777\_789
- 4- Brugniaux JV, Schmitt L, Robach P, Jeanvoine H, Zimmermann H, Nicolet G, Duvallet A, Fouillot JP, Richalet JP. Living high-training low: tolerance and acclimatization in elite endurance athletes. Eur J Appl Physiol. 2006 Jan;96(1):66-77
- 5- S. Asha Devi, M.V.V. Subramanyam, R. Vani, K. Jeevaratnam: Adaptations of the antioxidant system in erythrocytes of trained adult rats: Impact of intermittent hypobaric-hypoxia at two altitudes Comparative Biochemistry and Physiology, Part C 140 (2005) 59–67
- 6- Zsolt Radak, Maria Sasvari, Csaba Nyakas, Jozsef Pucsok, Hideko Nakomoto, and Sataro Goto: Exercise preconditioning against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Damage in Proteins of Rat Myocardium Archives of Biochemistry and Biophysics Vol. 376, No. 2, April 15, pp. 248-251, 2000
- 7- McArdle W.D., Katch F.I., Katch V.L. 2007, *Exercise Physiology*. (6th edition) Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- 8- Robergs R.A., Roberts S.O., *Exercise Physiology*., 1997, Mosby, Boston.
- 9- Akgün N. 1994, *Egzersiz ve Spor Fizyolojisi*., (cilt 1) Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova

- 10- Guyton AC., and Hall JE., Textbook of Medical Physiology, (11th Edition), Saunders.
- 11- JR Stratton, WC Levy, MD Cerqueira, RS Schwartz, and IB Abrass Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men *Circulation*, Apr 1994; 89: 1648 - 1655.
- 12- T Ogawa, RJ Spina, WH Martin, 3d, WM Kohrt, KB Schechtman, JO Holloszy, and AA Ehsani Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation*, Aug 1992; 86: 494 - 503.
- 13- Craig A. Harms, Does gender affect pulmonary function and exercise capacity?, *Respir Physiol Neurobiol*. 2006 Apr 28;151(2-3):124-31. Epub 2006 Jan 10
- 14-Saoirse E. O'Sullivan and Christopher Bell, The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control, *Journal of the Autonomic Nervous System*, Volume 81, Issues 1-3, 3 July 2000, Pages 16-24
- 15- Hammond HK, Froelicher VF. The physiologic sequelae of chronic dynamic exercise. *Med Clin North Am*. 1985 Jan;69(1):21-39.
- 16- Astrand PO. Rodahl K.: 1986, Textbook of work physiology. McGraw Hill International Editions
- 17- Gledhill N, Cox D, Jamnik R., Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc*. 1994 Sep;26(9):1116-21
- 18- Krip B, Gledhill N, Jamnik V, Warburton D. Effect of alterations in blood volume on cardiac function during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1997 Nov;29(11):1469-76.
- 19- Ganong WF., Review of Medical Physiology. (22nd Edition), 2005, The MacGraw-Hill Companies

- 20- Kaminsky L.A., 2006, ACSM'S Resource Manual For Guidelines For Exercise Testing and Prescription (5th edition), Lipincott Williams & Wilkins, Phildelphia
- 21- Ghilarducci LE, Holly RG, Amsterdam EA, Effects of high resistance training in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64:866-70.
- 22- Terzioğlu M., Gökhan N., Kayserilioğlu A., Respiratory and cardiovascular responses to moderate exercise at mid-altitude. *Schweizerische Zeitschrift Für Sportmedizin.*, 14:35-48,1966
- 23- Metin, G., "Yüksek rakımlarda egzersiz", *Solunum (TÜSAD)*, 6, 89-97, (2004).
- 24- Klausen K, Dill DB, Horvath SM. Exercise at ambient and high oxygen pressure at high altitude and at sea level. *J Appl Physiol* 1970;29:456.
- 25- Maresh CM, Noble BJ, Robertson KL, Sime WE: Maximal exercise during hypobaric hypoxia (447 torr) in moderate altitude natives, *Med Sci Sports Exerc* 15:360-365, 1983
- 26- Stager JM, Tucker A, Cordain L et al: Normoxic and acute hypoxic exercise tolerance in man following acetazolamide, *Med Sci Sports Exerc* 22(2):178-184, 1990).
- 27- R. S. Mazzeo, G. A. Brooks, G. E. Butterfield, D. A. Podolin, E. E. Wolfel and J. T. Reeves Acclimatization to high altitude increase muscle sympathetic activity both at rest and during exercis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 269: R201-R207, 1995;0363-6119/95
- 28- Robert S. Mazzeo, Avon Child, Gail E. Butterfield, Jacinda T. Mawson, Stacy Zamudio, and Lorna G. Moore Catecholamine response during 12 days of high-altitude exposure (4,300 m) in women *J Appl Physiol* 84: 1151-1157, 1998; 8750-7587/98
- 29- E. E. Wolfel, M. A. Selland, R. S. Mazzeo and J. T. Reeves Systemic hypertension at 4,300 m is related to sympathoadrenal activity. *J Appl Physiol* 76: 1643-1650, 1994;8750-7587/94

- 30- G. Insalaco, S. Romano, A. Salvaggio, A. Braghiroli, P. Lanfranchi, V. Patruno, C. F. Donner and G. Bonsignore. Cardiovascular and ventilatory response to isocapnic hypoxia at sea level and at 5,050 m. *J Appl Physiol* 1996;80:1724.
- 31- Reeves JT, Groves BM, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman A, Malconian MK, Rock PB, Young PM, Houston CS Operation Everest II; preservation of cardiac function at extreme altitude. *J Appl Physiol* 1987;63:531-9.
- 32- Schoene RB, Roach RC, Hackett PH et al, . Operation Everest II: ventilatory adaptation during gradual decompression to extreme altitude, *Med Sci Sports Exerc* 22(6):804-810, 1990
- 33- Reynafarje C. Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J Appl Physiol* 1962;17:301. 8750-7587/62
- 34- Villa JG, Lucia A, Marroyo JA, Avila C, Jimenez F, Garcia-Lopez J, Earnest CP, Cordova A., Does intermittent hypoxia increase erythropoiesis in professional cyclists during a 3-week race. *Can J Appl Physiol*. 2005 Feb;30(1):61-73.
- 35- Heinicke K, Prommer N, Cajigal J, Viola T, Behn C, Schmidt W. Long-term exposure to intermittent hypoxia results in increased hemoglobin mass, reduced plasma volume, and elevated erythropoietin plasma levels in man. *Eur J Appl Physiol*. 2003 Feb;88(6):535-43. Epub 2002 Dec 14
- 36- Wolfel EE, Groves BM, Brooks GA, Butterfield GE, Mazzeo RS, Moore LG, Sutton JR, Bender PR, Dahms TE, McCullough RE, et al. Oxygen transport during steady-state submaximal exercise in chronic hypoxia. *J Appl Physiol*. 1991 Mar;70(3):1129-36
- 37- Opara EC., Oxidative stress. *Dis Mon*. 2006 May;52(5):183-98.
- 38- LJ Machlin and A Bendich., Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J*. 1987 Dec;1(6):441-5

- 39- Pacher P., Szabo C., Role of Peroxynitrite in pathogenesis of cardiovascular complications of diabetes. *Curr Opin Pharmacol.* 2006 Apr;6(2):136-41. Epub 2006 Feb 17. Review. Erratum in: *Curr Opin Pharmacol.* 2006 Jun;6(3):319.
- 40- Pacifici RE, Davies KJ., Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free-radical theory of aging revisited. *Gerontology.* 1991;37(1-3):166-80.
- 41- Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* 1987 Oct;107(4):526-45. Review.
- 42- Halliwell B, Chirico S., Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr.* 1993 May;57(5 Suppl):715S-724S; discussion 724S-725S. Review.
- 43- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM., Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Sep 1;90(17):7915-22
- 44- Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Dec 9;338(1):668-76. Epub 2005 Aug 19
- 45- Sohal RS. The free radical hypothesis of aging: an appraisal of the current status. *Aging.* 1993; 5:3-17.
- 46- Esterbauer H. et al. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:314-21
- 47- Slater TF. Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Methods in Enzymology.* 1984; 105:283-93.
- 48- Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidant as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry.* 1995; 41(12):1819-1828.



- 49- Weiss S, Dunne C, Hewson J, Wohl C, Wheatley M, Peterson AC, Reynolds BA. multipotent CNS stem cells are present in the adult mammalian spinal cord and ventricular neuroaxis. *J Neurosci* 1996; 16;23: 7599-7609.
- 50- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Brit Med Bull* 1993; 49(3):481-493
- 51- Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise., *J Appl Physiol.* 1995 Sep;79(3):675-86.
- 52- Ji LL., Antioxidants and Oxidative Stress in Exercise., *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 222:283-292 (1999)
- 53- Askew Ew., Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients., *Toxicology.*, 2002;15;180(2):107-19
- 54- Bakonyi T., Radak Z., High Altitude and free radicals., *Journal of sports science and medicine.* (2004), 3,64-69
- 55- Buege, J.A. and Aust, S.D. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 12:302-310, 1978.
- 56- Sun, Y., Oberley, L.W. and Li, Y.A. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 34:497-500, 1998
- 57- Levine BD, Stray-Gundersen J (1997) "Living high-training low":effect of moderate altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 83:102–112
- 58- Levine BD, Stray-Gundersen J (1997) "Living high-training low":effect of moderate altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 83:102–112

- 59- M. A. Codini, T. Yipintsoi and J. Scheuer, Cardiac responses to moderate training in rats., *J ApplPhysiol* 42:262-266,1977; 8750-7587/77
- 60- Penpargkul S, Scheuer J., The effect of physical training upon the mechanical and metabolic performance of the rat heart., *J Clin Invest.* 1970 Oct;49(10):1859-68.
- 61- Adam J. Chicco, Carole M. Schneider, and Reid Hayward, Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart., *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289: R424-R431, 2005. First published April 21, 2005; oi:10.1152/ajpregu.00636.2004 0363-6119/05
- 62- Fenning A, Harrison G, Dwyer D, Rose'Meyer R, Brown L., Cardiac adaptation to endurance exercise in rats., *Mol Cell Biochem.* 2003 Sep;251(1-2):51-9.
- 63- Yan Xie, Yi Zhu, Wei-Zhong Zhu, Le Chen, Zhao-Nian Zhou, Wen-Jun Yuan,<sup>3</sup> and Huang-Tian Yang Role of dual-site phospholamban phosphorylation in intermittent hypoxia-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H2594-H2602, 2005. First published January 6, 2005; doi:10.1152/ajpheart.00926.2004 0363-6135/05
- 64- ZHANG Hao, YANG Chang-Ying, WANG Ying-Ping, WANG Xi1, CUI Fang, ZHOU Zhao-Nian, ZHANG Yi, Effects of different modes of intermittent hypobaric hypoxia on ischemia/reperfusion injury in developing rat hearts. *Acta Physiologica Sinica*, October 25, 2007, 59 (5): 660-666
- 65- Holger Kraiczi, MD, PhD, MSc; Kenneth Caidahl, MD, PhD; Anita Samuelsson; Yüksel Peker, MD and Jan Hedner, MD, PhD., Impairment of Vascular Endothelial Function and Left Ventricular Filling., *Chest.* 2001 Apr;119(4):1085-91
- 66- MM Bersohn and J Scheuer , Effects of physical training on end-diastolic volume and myocardial performance of isolated rat hearts. *Circulation Research*, Vol 40, 510-516, Copyright © 1977 by American Heart Association

- 67- Long CL, Zhou Z, Yin ZY, Sun XB, Lu XQ, Wang H., Effects of acute hypoxia and hypoxic acclimatization on cardiac functions of rats., *Space Med Med Eng (Beijing)*. 1999 Aug;12(4):267-9.
- 68- Li Y, Lincoln T, Mendelowitz D, Grossman W, Wei JY. Age-related differences in effect of exercise training on cardiac muscle function in rats. *Am J Physiol*. 1986 Jul;251(1 Pt 2):H12-8.
- 69- Hongkui Jin, Renhui Yang, Wei Li, Hsienwie Lu, Anne M. Ryan, Annie K. Ogasawara, John Van Peborgh<sup>1</sup>, and Nicholas F. Paoni, Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H2994-H3002, December 2000
- 70- Guisti, R, Bersohn M, Malhotra A, and Scheuer J. Cardiac function and actomyosin ATPase activity in hearts of conditioned and deconditioned rats. *J Appl Physiol* 44: 171-174, 1978
- 71- Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, Brooks GA, Ames BN., Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants., *J Appl Physiol*. 2000 Jul;89(1):21-8.
- 72- Lambertucci RH, Levada-Pires AC, Rossoni LV, Curi R, Pithon-Curi TC. Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats., *Mech Ageing Dev*. 2007 Mar;128(3):267-75. Epub 2006 Dec 23.
- 73- Aydin C, Ince E, Koparan S, Cangul IT, Naziroglu M, Ak F., Protective effects of long term dietary restriction on swimming exercise-induced oxidative stress in the liver, heart and kidney of rat., *Cell Biochem Funct*. 2007 Mar-Apr;25(2):129-37
- 74- Ilavazhagan G, Bansal A, Prasad D, Thomas P, Sharma SK, Kain AK, Kumar D, Selvamurthy W., Effect of vitamin E supplementation on hypoxia-induced oxidative damage in male albino rats., *Aviat Space Environ Med*. 2001 Oct;72(10):899-903.

- 75- Radák Z, Lee K, Choi W, Sunoo S, Kizaki T, Oh-ishi S, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H, Asano K., Oxidative stress induced by intermittent exposure at a simulated altitude of 4000 m decreases mitochondrial superoxide dismutase content in soleus muscle of rats., *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1994;69(5):392-5
- 76- Kumar CT, Reddy VK, Prasad M, Thyagaraju K, Reddanna P., Dietary supplementation of vitamin E protects heart tissue from exercise-induced oxidative stress., *Mol Cell Biochem* 111:109–115, 1992.
- 77- Podhorska-Okolow M, Dziegiel P, Murawska-Cialowicz E, Saczko J, Kulbacka J, Gomulkiewicz A, Rossini K, Jethon Z, Carraro U, Zabel M., Effects of adaptive exercise on apoptosis in cells of rat renal tubuli., *Eur J Appl Physiol.* 2007 Feb;99(3):217-26. Epub 2006 Nov 11.
- 78- Podhorska-Okolow M, Dziegiel P, Dolińska-Krajewska B, Dumańska M, Cegielski M, Jethon Z, Rossini K, Carraro U, Zabel M., Expression of metallothionein in renal tubules of rats exposed to acute and endurance exercise., *Folia Histochem Cytobiol.* 2006;44(3):195-200
- 79- Pinho RA, Andrades ME, Oliveira MR, Pirola AC, Zago MS, Silveira PC, Dal-Pizzol F, Moreira JC., Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise., *Cell Biol Int.* 2006 Oct;30(10):848-53. Epub 2006 Aug 24
- 80- Burneiko RC, Diniz YS, Faine LA, Galhardi CM, Padovani CR, Novelli EL, Cicogna AC., Impact of the training program on lipid profile and cardiac health., *Biol Res.* 2004;37(1):53-9
- 81- Somani, SM, Frank S, and Rybak LP. Responses of antioxidant system to acute and trained exercise in rat heart subcellular fractions. *Pharmacol Biochem Behav* 51: 627-634, 1995
- 82- Metin G, Gümüştas MK, Belce A, Kayserilioglu A., The effect of regular swimming exercise on vitamin E supplemented male rats., *Arch Physiol Biochem.* 2003 Jul;111(3):215-6

- 83- T. Ide, H. Tsutsui, N. Ohashi, S. Hayashidani, N. Suimatsu, M. Tsuchihashi, H. Tamai and A. Takeshita, Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22 (2002), pp. 438–442
- 84- M. Harold Laughlin and R. B. Armstrong., Muscular blood flow distribution patterns as a function of running speed in rats., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 244: H859-r, 1983; 0363-6135/83
- 85- Higuchi M, Cartier LJ, Chen M, Holloszy JO., Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: adaptive response to exercise., *J Gerontol.* 1985 May;40(3):281-6
- 86- Pushpalatha K, Nishanth K, Sathyavelu Reddy K., Myocardial antioxidant status and oxidative stress after combined action of exercise training and ethanol in two different age groups of male albino rats., *Acta Biol Hung.* 2007 Jun;58(2):173-85.
- 87- K. Husain and S.M. Somani, Response of cardiac antioxidant system to alcohol and exercise training in the rat, *Alcohol* 14 (1997), pp. 301–307.
- 88- K. Husain, Interaction of physical training and chronic nitroglycerin treatment on blood pressure, nitric oxide, and oxidants/antioxidants in the rat heart, *Pharmacol. Res.* 48 (2003), pp. 253–261
- 89- Gul M, Demircan B, Taysi S, Oztasan N, Gumustekin K, Siktar E, Polat MF, Akar S, Akcay F, Dane S., Effects of endurance training and acute exhaustive exercise on antioxidant defense mechanisms in rat heart., *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2006 Feb;143(2):239-45. Epub 2006 Jan 19.
- 90- L.L. Ji, F.W. Stratman and H.A. Lardy, Antioxidant enzyme response to selenium deficiency in rat myocardium, *J. Am. Coll. Nutr.* 11 (1992), pp. 79–86
- 91- Atalay M, Seene T, Hänninen O, Sen CK., Skeletal muscle and heart antioxidant defences in response to sprint training., *Acta Physiol Scand.* 1996 Oct;158(2):129-34
- 92- Anuradha CV, Balakrishnan SD., Effect of training on lipid peroxidation, thiol status and antioxidant enzymes in tissues of rats., *Indian J Physiol Pharmacol.* 1998 Jan;42(1):64-70.

- 93- Ravi Kiran T, Subramanyam MV, Prathima S, Asha Devi S., Blood lipid profile and myocardial superoxide dismutase in swim-trained young and middle-aged rats: comparison between left and right ventricular adaptations to oxidative stress., *J Comp Physiol [B]*. 2006 Nov;176(8):749-62. Epub 2006 Jun 20.
- 94- Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu FK, Ji LL, Herb RA., Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium., *Am J Physiol*. 1993 Dec;265(6 Pt 2):H2094-8.
- 95- Alessio HM, Goldfarb AH., lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training., *J Appl Physiol*. 1988 Apr;64(4):1333-6.
- 96- Hatao H, Oh-ishi S, Itoh M, Leeuwenburgh C, Ohno H, Ookawara T, Kishi K, Yagyu H, Nakamura H, Matsuoka T., Effects of acute exercise on lung antioxidant enzymes in young and old rats., *Mech Ageing Dev*. 2006 Apr;127(4):384-90. Epub 2006 Jan 26
- 97- Urso ML, Clarkson PM., Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation., *Toxicology*. 2003 Jul 15;189(1-2):41-54.
- 98- Li C, Jackson RM., Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury., *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002 Feb;282(2):C227-41
- 99- Wenger RH., Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation., *J Exp Biol*. 2000 Apr;203(Pt 8):1253-63.
- 100- Meerson FZ, Arkhipenko IVb , Rozhitskaia II, Didenko VV, Sazontova TG., Opposite effects on antioxidant enzymes of adaptation to continuous and intermittent hypoxia., *Biull Eksp Biol Med*. 1992 Jul;114(7):14-5.
- 101- Nakanishi K, Tajima F, Nakamura A, Yagura S, Ookawara T, Yamashita H, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H., Effects of hypobaric hypoxia on antioxidant enzymes in rats., *J Physiol*. 1995 Dec 15;489 ( Pt 3):869-76.
- 102- Z. Radak, K. Lee, W. Choi, S. Sunoo, T. Kizaki, S. Oh-ishi, K. Suzuki, N. Taniguchi, H. Ohno and K. Asano., Oxidative stress induced by intermittent exposure at a simulated altitude of 4000 m decreases mitochondrial superoxide

dismutase content in soleus muscle of rats., *European Journal of Applied Physiology.*,  
Volume 69, Number 5 / September, 1994., 392-395

103- Singh SN, Vats P, Kumria MM, Ranganathan S, Shyam R, Arora MP, Jain CL,  
Sridharan K., Effect of high altitude (7,620 m) exposure on glutathione and related  
metabolism in rats., *Eur J Appl Physiol.* 2001 Mar;84(3):233-7.

104- Olga Gonchar, Muscle fiber specific antioxidative system adaptation to swim  
training in rats: influence of intermittent., *Journal of Sports Science and Medicine*  
(2005) 4, 160 – 169