

## Dağcılarda Yüksek Rakıma Maruz Kalmanın Bazı Serum Akut Faz Proteinleri Üzerine Etkisi

Abdulkadir YILDIRIM<sup>1a</sup>, Yaşar Nuri ŞAHİN<sup>1</sup>, Hamdullah TURHAN<sup>1</sup>, İlhan ŞEN<sup>2</sup>, İbrahim KAPLAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı,

<sup>2</sup>Atatürk Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu, ERZURUM

### ÖZET

**Amaç:** Yüksek rakıma maruz kalma, akut dağ hastalığı, inflamatuvar ve sindirim sistemi hastalıkları gibi çeşitli klinik durumlarla sıklıkla ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı düşük rakımda yaşayan dağcılarda yüksek rakıma maruz kalmanın bazı serum akut faz proteinleri üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Erzurum Palandöken dağında 2600 m de kamp yapan 33 sağlıklı gönüllü (ortalama yaşları 26±8 yıl; ağırlıkları 70±13 kg) üzerinde yürütüldü. Kampın 1. ve 7. günlerinde açlık venöz kan örnekleri alındı. Serum C-reaktif protein, seruloplazmin, transferrin, prealbumin, α1-antitripsin ve lipoprotein (a) düzeyleri nefelometrik metotla ölçüldü.

**Bulgular:** Bazal değerlerle karşılaştırıldığında 7. gün serum örneklerinde ölçülen α1-antitripsin ve seruloplazmin düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek (p<0.001), lipoprotein (a) ve prealbumin düzeyleri daha düşüktü (p<0.001). C-reaktif protein konsantrasyonları 1. gün değerlerine göre 7. günde daha yüksekti fakat bu artış istatistiksel açıdan anlamsızdı. Transferrin düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

**Sonuç:** Dağcılarda yüksek rakımda bazı akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonları değişmektedir. ©2008, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Akut-Faz Proteinleri, Yüksek-rakım, Dağcılık

### ABSTRACT

#### The Effect of High-Altitude Exposure on Serum Levels of Some Acute Phase Proteins in Mountaineers

**Objective:** High-altitude exposure is often associated with several clinical conditions such as acute mountain sickness, inflammatory and digestive system disorders. The aim of the present study was to examine the effects of high-altitude on serum levels of some acute phase proteins in the mountaineers with a home residence of height 0 to 800 m.

**Materials and Methods:** This study was carried out in 33 healthy mountaineers (age, 26±8 years; body weight, 70±13 kg; values are means±SD.), who were camping at 2600 m at Palandoken mountain in Erzurum. Fasting blood samples were collected from an antecubital vein on 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days of camping onset. Serum C-reactive protein, ceruloplasmin, transferrin, prealbumin, α1-antitrypsin and lipoprotein (a) levels were measured by the nephelometric method.

**Results:** α1-antitrypsin and ceruloplasmin levels were significantly higher (p<0.001, for both), and lipoprotein (a) and prealbumin levels were lower (p<0.001, for both) in serum samples at 7<sup>th</sup> day when compared to those of 1<sup>st</sup> day values. C-reactive protein levels were higher in serum at 7<sup>th</sup> day than onset values, but the increase was not significant (p>0.05). Transferrin levels have not shown a statistically significant difference between groups.

**Conclusion:** Our results show that high-altitude exposure is altering serum levels of some acute phase proteins in mountaineers. ©2008, Fırat University, Medical Faculty.

**Key words:** Acute-Phase Proteins, High-altitude, Mountaineering

Akut faz cevabı, stres veya bir travmanın olumsuz etkilerinden organizmayı korumak için oluşturulan bir dizi reaksiyon olarak ifade edilmiştir (1). Bu reaksiyonlar esnasında akut faz proteinleri (AFP) olarak adlandırılan bir grup proteinin, sentez ya da yıkım hızlarının artması veya azalmasına bağlı olarak plazma konsantrasyonları anlamlı düzeyde değişmektedir. Bazı sitokinlerin (interlökin-1, -6 ve -8 ve tümör nekroz faktör- α gibi) aracılık ettiği inflamatuvar süreçte, plazma konsantrasyonları artan proteinler “pozitif akut faz proteinleri” [C-reaktif protein (CRP), seruloplazmin, α1-antitripsin (AAT) gibi], plazma düzeyleri azalanlar ise “negatif akut faz proteinleri” (transferrin, prealbumin gibi) olarak ifade edilmektedir (2-4).

Yüksek rakıma tırmanmanın patolojik sonuçları (akut dağ hastalığı, pulmoner ödem ve sindirim sistemi rahatsızlıkları gibi) iyi tanımlanmış olmasına karşın biyokimyasal değişikliklerle ilişkisi daha az bilinmektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, travma, cerrahi operasyonlar ve malign hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlarda akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonlarının değiştiğinin bilinmesine rağmen (4-6), bu proteinler üzerine yüksek rakımın akut etkilerinin olup olmadığı açık değildir. Bu çalışmanın amacı, sürekli olarak düşük rakımda (800 m altında) yaşayan amatör dağcılarda orta yükseklikteki bir rakımda soğuk çevre şartlarına maruz kalmanın bazı serum akut faz proteinleri üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Abdulkadir Yıldırım, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim, Erzurum, Türkiye

\*XV. Congress of Balkan Clinical Laboratory Federation, 4-7 September, 2007, Antalya

Tel: +90 442 2316610

e-mail: kadiryildirim@hotmail.com

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak ayında Erzurum Palandöken dağında 2600 m'de kamp yapan sağlıklı 33 amatör dağcı üzerinde yürütüldü. Kamp, tırmanma gibi yorucu bir fiziksel egzersizden ziyade soğuk çevre şartlarında barınma ve dağcılıkla ilgili bazı pratik uygulamaların yapıldığı 1. kademe dağcılık eğitimini amaçlıyordu. Kamp boyunca sporcular soğuk çevre şartlarına adaptasyon eğitimi maksadıyla geceleri de kamp çadırlarında uyumuşlardı. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen dağcılar dahil edildi. Ateş, öksürük, burun akıntısı gibi enfeksiyon belirtileri olan kişiler çalışma dışı tutuldu. Sporcuların yaş ortalamaları  $26 \pm 8$  yıl ve ağırlıkları  $70 \pm 13$  kg idi (değerler ortalama  $\pm$  SD). Kampın 1. ve 7. günlerinde biyokimya tüplerine açlık venöz kan örnekleri alındı. Kanlar tamamen pıhtılaştıktan sonra 3500 rpm'de 5 dk antrifüj edilerek serum kısımları ayrıldı ve analiz edilinceye kadar  $-80^\circ\text{C}$ 'de saklandı.

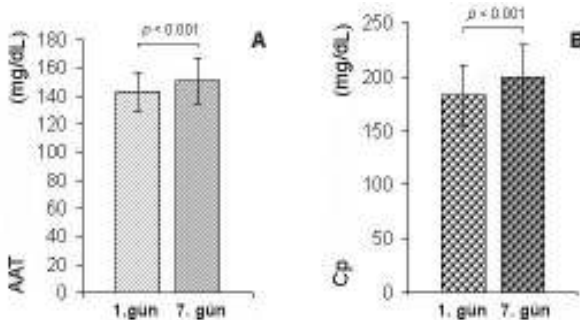
Serum CRP, seruloplazmin, transferrin, prealbumin, AAT ve lipoprotein (a) [Lp(a)] düzeyleri nefelometrik metotla ölçüldü (Beckman Coulter, Image Immunochemistry System, U.S.A).

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, SPSS 11.5 istatistik bilgisayar programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Tüm verilerin ortalama ve standart sapmaları (SD) hesaplandı. Kampın başlangıcında ölçülen parametrelerle 7. gün değerleri arasındaki farkların analizi için Paired-Samples t testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Sporculardan alınan 7. gün serum örneklerinde, 1. gün değerleriyle karşılaştırıldığında AAT ve seruloplazmin düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek ( $p < 0.001$ , her ikisi için, şekil 1A ve B), prealbumin ve Lp(a) düzeyleri ise daha düşük bulundu ( $p < 0.001$ , her ikisi için, şekil 2A ve B). CRP düzeyleri 7. gün serum örneklerinde başlangıç değerlerine göre daha yüksek fakat bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p > 0.05$ , şekil 3A). Serum transferrin düzeylerinde ise 1. gün değerleriyle 7. gün değerleri arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ , şekil 3B).

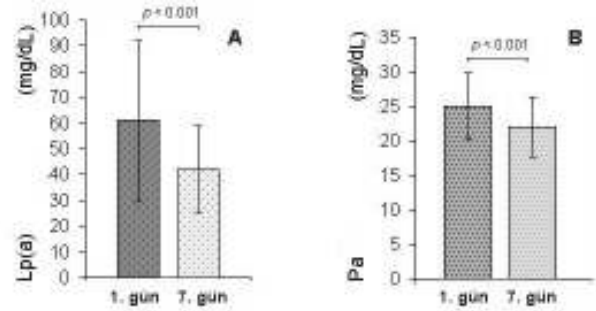


**Şekil 1.** Çalışma grubunda 1. ve 7. günlerde alınan serum örneklerinde ölçülen  $\alpha 1$ -antitripsin (AAT) ve seruloplazmin (Cp) düzeyleri. Biyokimyasal veriler ortalama  $\pm$  standart sapmadır.

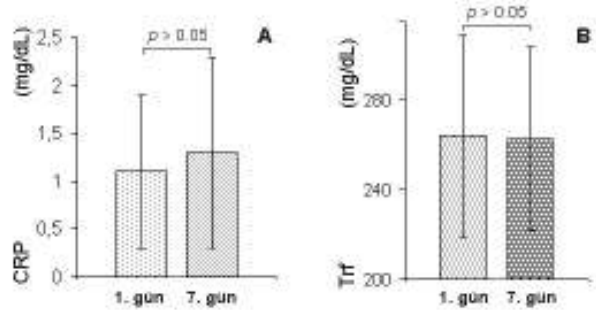
## TARTIŞMA

Akut faz proteinleri karaciğerde sentezlenen plazma proteinleridir. Onların kan konsantrasyonları çeşitli klinik durumlara cevap olarak değişmektedir. Enfeksiyonlar, travma, inflamatuvar, immunolojik ve malign hastalıklarda AFP'lerin

plazma konsantrasyonları belirgin şekilde değişirken, yorucu bir egzersiz, psikolojik stres ve bazı psikiyatrik ve kardiyak hastalıklarda orta derecede ya da hafif bir değişiklikler gözlenmektedir (7). Lokal ya da sistemik bir rahatsızlığa cevapta, CRP, seruloplazmin, AAT gibi bazı AFP'lerinin plazma düzeyleri artarken, aksine prealbumin, transferrin gibi negatif akut faz proteinlerinin konsantrasyonları düşmektedir (8). Yüksek rakıma maruz kalmanın patofizyolojik etkilerini araştıran bir çok çalışmaya rağmen, insanlarda yüksek rakım stresine karşı AFP'lerin değişimini değerlendiren çok az veri mevcuttur. Bu çalışmada biz, düşük rakımda yaşayan amatör dağcılarda orta yükseklikteki bir rakımda soğuk çevre şartlarına maruz kalmanın bazı serum akut faz proteinleri üzerindeki muhtemel etkilerini araştırdık.



**Şekil 2.** Çalışma grubunda 1. ve 7. günlerde alınan serum örneklerinde ölçülen lipoprotein (a) [Lp(a)] ve prealbumin (Pa) düzeyleri. Biyokimyasal veriler ortalama  $\pm$  standart sapmadır.



**Şekil 3.** Çalışma grubunda 1. ve 7. günlerde alınan serum örneklerinde ölçülen C-reaktif protein (CRP) ve transferrin (Trf) düzeyleri. Biyokimyasal veriler ortalama  $\pm$  standart sapmadır.

Imoberdorf ve ark. (9) yüksek rakımda (4559 m) sağlıklı kişilerde albumin ve fibrinojen sentezi üzerine fiziksel egzersiz ve hipobarik hipoksinin etkilerini araştırmıştır. Bu araştırmacılar, albumin ve fibrinojen sentezindeki artışın daha çok fiziksel egzersizden kaynaklandığını, bu artış üzerine yüksek rakımın daha az etili olduğunu ifade etmiştir (9). Bununla birlikte, söz konusu çalışmada CRP, seruloplazmin,  $\alpha 1$ -antitripsin, prealbumin ve transferrinin kan konsantrasyonlarındaki değişiklikler araştırılmamıştır (9).

Başka bir çalışmada, Kleessen ve ark. (5) yüksek rakımla barsak mikroflorası ve inflamasyonun hassas bir göstergesi olan serum CRP düzeylerindeki değişiklikleri araştırmıştır. Onlar, başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında çok yüksek rakımda, özellikle 5000 metrenin üzerinde, serum CRP düzeylerinin arttığını çalışmalarında ifade etmiştir (5). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda başlangıç değerleriyle karşıla-

tırıldığında 7. gün serum CRP düzeyleri daha yüksekti fakat bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu orta düzeydeki bir rakımın etkisi olabilir. Bunlara ilave olarak, daha önce yapılmış başka bir çalışmada ise yüksek rakımın CRP düzeylerini etkilemediği ifade edilmiştir (10).

İnsan plazmasında en bol bulunan serin proteaz inhibitörü olan AAT, kan koagülasyonu, kompleman aktivasyonu, programlanmış hücre ölümü ve gelişiminin kontrolü dahil geniş bir aktivite alanına sahiptir. AAT, primer olarak karaciğerde sentez edilmekle birlikte (11, 12), akciğer alveol epitelinde (13), monositlerde (14), barsak epitelinde (15) ve nöronal hücrelerde (16) sentezlenebilmektedir.

Pozitif akut faz reaktanı olan AAT'nin dolaşımdaki düzeyleri inflamasyon sürecinde yaklaşık üç kat kadar bir artış gösterebilir (17). Bunlara ilave olarak, serum AAT düzeyleri non-inflamatuar durumlardan da etkilenebilmektedir (18). Seruloplazmin, karaciğerde sentezlenen bakır bağlayıcı proteindir ve primer fizyolojik fonksiyonu plazma redoks reaksiyonlarıyla ilgilidir. Ferroksidaz aktivitesi gösteren seruloplazmin,  $Fe^{+2}$ 'nin  $Fe^{+3}$ 'e oksidasyonunu sağlayarak demirin transferrine girmesini sağlar, toksik demir ürünlerinin oluşmasını önleyerek antioksidan işlev görür (3, 19).

Literatürden araştırdığımız kadarıyla dağcılık sporuyla uğraşanlarda serum AAT ve seruloplazmin konsantrasyonları üzerine yüksek rakımın etkisini araştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Mevcut çalışma, orta derecede yüksek rakımda soğuk çevre şartlarına maruz kalmanın artmış serum AAT ve

seruloplazmin düzeyleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Yüksek rakım, azalmış parsiyel oksijen basıncından başka aşırı soğuk, daha fazla fiziksel efor harcama ve mental stres gibi diğer faktörlerin de etkili olduğu bir multistres ortamdır (20). Bu stres faktörlerinin her biri AAT ve seruloplazmin gibi serum AFP'lerinin sentezini etkileyebilir.

Bir negatif akut faz reaktanı olan prealbuminin serum düzeyleri, inflamasyon, malign hastalıklar, siroz, çinko eksikliği, protein kaybettiren enteropatiler ve protein malnütrisyonu durumlarında azalmaktadır (21). Mevcut çalışmanın sonuçları, orta derecede bir rakımdaki soğuk çevre şartlarının da serum prealbumin düzeyini azalttığını göstermektedir. Yaptığımız literatür taramalarında yüksek rakım - prealbumin ilişkisini araştıran yıllar önce yapılmış sadece bir çalışma bulabildik. Söz konusu çalışmada, Surks ve ark. (22) yüksek rakımda ilk 2 haftalık süreçte prealbumin düzeylerinde anlamlı bir azalma, total protein, troksin bağlayıcı globulin ve seruloplazmin düzeylerinde ise bir artış olduğunu ifade etmişler ki bu da kısmen bizim sonuçlarımızla uyumludur. Bu çalışmada biz, kampın 1. ve 7. günlerinde aynı zamanda serum transferrin ve Lp(a) düzeylerini de ölçtük. Yedinci günde ölçülen Lp(a) düzeyleri başlangıç değerlerine göre daha düşüktü fakat transferrin düzeyleri günler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermedi.

Bizim çalışmamızın sonuçları göstermektedir ki, düşük rakımda yaşayan dağcılarda, orta derecede bir rakımda aşırı soğuk çevre şartlarına maruz kaldıklarında bazı akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonları değişmektedir.

## KAYNAKLAR

- Emery P, Luqmani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 3-8.
- Lowry SF. Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 1993; 128: 1235-1241.
- Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005, 6: 1045-1056.
- Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA et al. Monitoring health by values of acute phase proteins. *Acta Histochem* 2006; 108: 229-232.
- Kleessen B, Schroedl W, Stueck M et al. Microbial and immunological responses relative to high-altitude exposure in mountaineers. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 1313-1318.
- Koruk M, Taysi S, Savas MC et al. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003, 14: 12-17.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
- Yıldırım A, Meral M, Kaynar H, Polat H, Ucar EY. Relationship between serum levels of some acute-phase proteins and stage of disease and performance status in patients with lung cancer. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR195-200.
- Imoberdorf R, Garlick PJ, McNurlan MA et al. Enhanced synthesis of albumin and fibrinogen at high altitude. *J Appl Physiol* 2001; 90: 528-537.
- Kleger GR, Bartsch P, Vock P et al. Evidence against an increase in capillary permeability in subjects exposed to high altitude. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1917-1923.
- Hood JM, Koep LJ, Peters RL et al. Liver transplantation for advanced liver disease with alpha-1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1980; 302: 272-275.
- Kordula T, Rydel RE, Brigham EF et al. Oncostatin M and the interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor complex regulate alpha1-antichymotrypsin expression in human cortical astrocytes. *J Biol Chem* 1998, 273: 4112-4118.
- Venembre P, Boutten A, Seta N et al. Secretion of alpha 1-antitrypsin by alveolar epithelial cells. *FEBS Lett* 1994; 346: 171-174.
- Perlmutter DH, Cole FS, Kilbridge P, Rossing TH, Colten HR. Expression of the alpha 1-proteinase inhibitor gene in human monocytes and macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 795-799.
- Hu C, Perlmutter DH. Regulation of alpha1-antitrypsin gene expression in human intestinal epithelial cell line caco-2 by HNF-1alpha and HNF-4. *Am J Physiol* 1999; 276: G1181-1194.
- Hwang SR, Steineckert B, Kohn A, Palkovits M, Hook VY. Molecular studies define the primary structure of alpha1-antichymotrypsin (ACT) protease inhibitor in Alzheimer's disease brains. Comparison of act in hippocampus and liver. *J Biol Chem* 1999; 274: 1821-1827.
- Kalsheker N, Morley S, Morgan K. Gene regulation of the serine proteinase inhibitors alpha1-antitrypsin and alpha1-antichymotrypsin. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 93-98.
- Lisowska-Myjak B. AAT as a diagnostic tool. *Clin Chim Acta* 2005; 352: 1-13.

19. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Aslan D (Çeviri editörü). 5. baskıdan çeviri, Ankara: Palme, 2005.
20. Vij AG, Dutta R, Satija NK. Acclimatization to oxidative stress at high altitude. High Alt Med Biol 2005; 6: 301–310.
21. Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. Am Fam Physician 2002; 65: 1575–1578.
22. Surks MI. Metabolism of human serum albumin in man during acute exposure to high altitude (14,100 feet). J Clin Invest 1966; 45: 1442–1451.

*Kabul Tarihi: 18.06.2008*