

## **Yüksek İrtifada Yapılan Egzersizin Oksidatif Stres Düzeyine Etkisi**

## **The Effect of High Altitude Exercise on Oxidative Stress Level**

## Özet

Oksidatif stres 30 yıldan daha fazladır egzersiz temelli çalışmaların odak noktasını oluşturmaktadır. Son yıllarda ise egzersiz, oksidatif stres ve yükseklikte dahil olmak üzere farklı iklim senaryolarında yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Yüksekliğe egzersiz adaptasyonları, 1000-1500 m civarında başlamaktadır. Bununla birlikte, literatürde yapılan bir araştırma, 'yüksek rakım' yanıtlarının genellikle 3000 m'nin üzerinde olduğunu ortaya koymaktadır [1, 2]. Bireylerin deniz seviyesinde sahip oldukları performanslarını daha iyi düzeye getirmek için yüksekte antrenman yapma düşüncesi yıllardır vardır. Bununla birlikte yaklaşık 30 yıldır yapılan araştırma sonuçlarından elde edilen atletik performans verileri (oksijen doygunluğu, maksimum oksijen tüketimi, kalp atım sayısı, arteriyel kan basıncı gibi) birbirinden oldukça farklıdır. Yüksek irtifa şartları organizma fonksiyonlarında değişimlere neden olmaktadır [3, 4]. Dağ ve doğa sporları gibi ağır ve yorucu fiziksel aktivitelerin insan üzerine sistemik ve lokal olarak önemli akut etkileri olduğu bilinmektedir. Vital fonksiyonlar birinci dereceden olarak üzere yüksek irtifanın oksidatif stresi tetiklediği ve farklı doku ve hücrelerin hasarlanmasına neden olduğu ileri sürülmektedir. Hipobarik hipoksik ortamlarda vücut düzenleme mekanizmaları, canlılığın devamı için her yükseklik ortamında farklı davranmaktadır [5]. Vital fonksiyonlar başta olmak üzere canlılığı oluşturan tüm sistemler ve onların işlevlerinin nasıl değiştiği, açıklanması gereken önemli konular olarak belirtilmektedir. Düşük oksijen basıncına maruz kalmanın hem metabolik hem de fizyolojik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir [6]. Yüksek irtifada hipoksiden dolayı oksijen talebi sınırlı olacağı için Reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretiminde az olacağı düşünülmese rağmen, yüksek irtifaya maruz kalmanın da (ROT oluşumu ve antioksidan aktivitesindeki değişikliklerden dolayı) oksidatif hasara yol açabileceği rapor edilmektedir [6, 7]. Yüksek irtifada egzersiz ve oksidatif stres hakkında halihazırda bilinenler genellikle sınırlı sayıda çalışmalardan elde edilmiştir. Bu araştırma kapsamında Google akademi ve PubMed' de 1997 ve 2017 tarihleri arasında ilgili yayınlar gözden geçirilerek yüksek irtifada yapılan egzersizlerin oksidatif stres düzeyine etkisini tartışacağız.

**Anahtar Kelimeler:** Spor, Yüksek irtifa, Oksijen yetmezliği, Oksidatif stres

## Abstract

Oxidative stress is more than 30 years and is the focus of exercise-based studies. In recent years, intensive studies have been carried out in different climate scenarios including exercise, oxidative stress and altitude. The adaptation of exercise to height starts around 1000-1500 m. However, a survey in the literature reveals that 'high altitude' responses are generally greater than 3000 m [1, 2]. It has been for decades that people have been training at high altitudes to improve their performance at sea level. However, the athletic performance data (oxygen saturation, maximum oxygen consumption, heart rate, arterial blood pressure, etc.) obtained from the research results of about 30 years are quite different from each other. High altitude conditions cause changes in organism functions [3, 4]. It is known that heavy and exhausting physical activities such as mountain and nature sports have systematic and locally significant acute effects on human beings. It has been suggested that the vital functions, first degree, induce oxidative stress and damage different tissues and cells. Body-regulating mechanisms in hypobaric hypoxic environments behave differently in each altitude environment for survival [5]. Vital functions, especially all the systems that make up life and how their functions are changed are mentioned as important issues to be explained. It is known that exposure to low oxygen pressure causes both metabolic and physiological changes [6]. It is reported that exposure to high altitude (due to changes in ROT formation and antioxidant activity) may lead to oxidative damage, although oxygen is not expected to be low in the production of reactive oxygen species (ROT) because oxygen demand will be limited due to hypoxia at high altitudes [6, 7]. Current knowledge about exercise and oxidative stress at high altitudes has been obtained from a limited number of studies. We will discuss the effect of high altitude exercise on oxidative stress level by reviewing relevant publications between 1997 and 2017 at Google academy and PubMed.

**Keywords:** Exercise, High altitude, Hypoxia, Oxidative stress

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, KAYSERİ, TALAS

\*Sorumlu Yazar: nakpinar@erciyes.edu.tr

Manuscript received date: February 28, 2018

Accept Date: April 12, 2018

Published Date: June 01, 2018.

## Yüksek İrtifa ve Performans İlişkisi

Yüksek irtifanın organizma üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalara 1878 yılında başlanmış ise de, yüksek irtifa konusu 1968 yılında Mexico olimpiyatları ile sporda en önemli konulardan biri haline gelmiştir. Yüksekli basınç yüksekliği, mutlak yükseklik, hakiki yükseklik olarak üç başlıkta tanımlanmaktadır. Basınç yüksekliğinin de deniz seviyesinden 760mmHg basınç ve 15C0 hava sıcaklığı irtifa için sıfır noktasıdır. Mutlak yükseklik havadan herhangi bir noktanın yere olan mesafesidir. Hakiki yükseklik ise havadaki bir cismin deniz seviyesine olan uzaklığıdır. Sportif etkinlikler, çoğunlukla deniz seviyesinden 500 m' ye kadar olan yüksekliklerde yapılır ancak günümüzde yeryüzünün tüm kesimlerinde spor yapan insan sayısı artmaktadır. 1000 m ve üzerindeki rakımlar yükseklik(yükselti) olarak kabul edilmektedir. Dünya üzerindeki birçok yerleşim bölgesi 1000 m'nin üzerindedir. Deniz seviyesinden yukarı çıkıldıkça atmosfer basıncı azalmakta, PO<sub>2</sub> basıncının değişimi solunum fonksiyonlarını etkilemektedir. Yükseklik artışına paralel olarak ortam ısısı da atmosferik olaylardan bağımsız olarak belirgin düşüş gösterir. 1500 m ve daha yükseklerde fiziksel performans olumsuz etkilenmekte ve yüksekliğin artışına bağlı olarak da bu etkilerde artış görülmektedir. Çok yüksek irtifada fiziksel performans ve VO<sub>2</sub>' de (maksimal oksijen alımı ) max %60<sup>0</sup>dan daha fazla azalma olmaktadır. 1500m<sup>0</sup>den sonra çıkılan her 300m de maxVO<sub>2</sub><sup>0</sup>de %3 – 3,5 azalma görülmektedir. Performansı etkileyen ortam koşullarının altında yatan temel faktörler atmosfer basıncı, hipoksi, aklimatizasyon, hiperventilasyon'dur [8].

## Atmosfer Basıncı

Atmosfer dünyanın etrafını çepeçevre saran hava ortamı olarak tanımlanır. Değişik oranlarda gaz, su buharı ve yerçekimi tarafından tutulan partiküllerden oluşur. Bu gazlardan %71'i hidrojen, %20,9'u oksijenden oluşur. Atmosfer basıncı, dünya yüzeyine baskı yaratan atmosferik gazların ağırlığının toplamıdır. Bu kuvvet yerçekimi tarafından moleküllerin dünyaya çekilmesi ile oluşur ve irtifa çıkıldıkça yerçekiminin azalan etkisiyle atmosferik basınçta azalır. Deniz seviyesinde Dalton yasasına göre; atmosfer basıncı 760 mmHg iken solunan havadaki P<sub>O2</sub> ( kandaki parsiyel oksijen basıncı) 149 mmHg'dir. Solunan havadaki P<sub>O2</sub> alveollerde 100 mmHg'ye düşerek arteriyel kana geçmekte ve bu şekilde dokulara taşınmaktadır. Yüksek irtifada ise azalan atmosfer basıncı, havadaki O<sub>2</sub> miktarı (%20.1) aynı kaldığından dolayı atmosferik P<sub>O2</sub> ve Alveolar P<sub>O2</sub>'nin azalmasına neden olur. Örneğin, deniz düzeyinde 149 mmhg olan P<sub>O2</sub> 3048 m yükseklikte 107 mmHg basıncına düşer. Alveolar P<sub>O2</sub>'ninde bu etkiye bağlı olarak 60 mmHg gibi bir düzeye inmesi de bu düşük alveol ve arteriyel kan P<sub>O2</sub> 'si nedeniyle, organizmada dokunun yeterince O<sub>2</sub> alamama durumu olarak tanımlanan hipoksiya neden olur ve bu da performansın azalması ile sonuçlanır [9].

## Hipoksi

Doku yüzeyinde O<sub>2</sub> eksikliği olarak tanımlanır. Hipoksinin organizmaya etkileri yükseklik düzeyine, yüksekliğe çıkış hızına, kalış süresine, ortam sıcaklığına, yapılan egzersizlere, kişisel faktörlere göre değişebilir. Hipoksini etkileri P<sub>O2</sub>'nin 35 mmHg'ye düşmesi ile beyin fonksiyonlarında bozulma görülür. Bu durum 4000 m'den itibaren görülmeye başlar. Düşük P<sub>O2</sub> basıncına maruz kalındığında kemoreseptörler yoluyla solunum dakika hacmi artırılır. Yani hiperventilasyon oluşur. Yükseklikte meydana gelen solunum artışı egzersizdeki gibi değildir. Hiperventilasyon sonucu PCO<sub>2</sub>'de (kandaki parsiyel karbondioksit basıncı) azalarak respiratuar alkalozu oluşturur ki buda kanın asit-baz dengesini bozar. Yükseklikte ayrıca kalp atım hızı ve kalp debisinin artışı ile birlikte dokuya yeterli O<sub>2</sub> sağlanmaya çalışılır. Ayrıca bir takım hormonal adaptasyonlarla da (epinefrin, norepinefrin salınımı) dokuya daha fazla O<sub>2</sub> verilmeye çalışılır. Hipoksinin belirtileri baş dönmesi, uyuşma, karıncalanma, baygınlık, sıcaklık- soğukluk hissi, görme azlığı, siyanoz, kas koordinasyon bozukluğu, öfari, konfizyon'dur [10].

## Aklimatizasyon

Aklimatizasyon yüksekliğe uyum sağlanmasıdır. Aklimatizasyon kısa süreli ve uzun süreli uyumlar şeklinde gerçekleşir. Yükseltiye uyum açısından ne kadar uzun süre yükseltide kalınırsa performansta o derecede anlamlı iyileşmeler gerçekleşir. Ancak hiç bir zaman deniz düzeyine ulaşamaz. Yükseltiye uyum sağlanması amacıyla gereken süre birçok araştırmacı tarafından değişik şekillerde açıklanmıştır. Genel olarak yükseltiye uyum için kalınan süre bireysel özelliklere bağlıdır. Ancak yinede 2300m'ye kadar olan yüksekliklere uyum için 2 hafta ve 2300 m'den sonraki her 610 m için (4500 m yüksekliğe kadar) ek bir hafta süreye ihtiyaç duyulur. Bazı insanların hiç bir zaman yüksekliğe aktimatize olamadıkları ve bunun sonucu olarak dağ veya irtifa hastalıklarına yakalandıkları belirtilmektedir [11].

## Yüksek İrtifaya Kısa Süreli Uyumlar

Yüksekliğe (2000 m'ye kadar) çıkılması ile başlayan ilk fizyolojik uyumlar kısa süreli uyumlar olarak adlandırılır. Bunlar; Hiperventilasyon, Doku kan akımında artış (dinlenirken ve submaksimal egzersizde) P<sub>O2</sub> 'nin azalımı nedeniyle dokuya ihtiyaç

duyulan O<sub>2</sub> 'nin sağlanabilmesi için hiperventilasyonun oluşur. Kalp atım hızının artışıyla dokulara kan akımının artırılmasının sağlanması (istirahatte ve egzersizde). Hiperventilasyon sonucu CO<sub>2</sub> azalması ile respiratuar ve metabolik alkaloz oluşması. Kanda PH alkali tarafa kayar [12].

### Hiperventilasyon

Yüksek irtifaya çıkış ile ilk bir kaç günde belirgin bir artış varken, yaklaşık bir hafta sonra sabitleşir. Hiperventilasyon azalmaya başlasa da normal düzeye dönebilmesi için yıllarca yüksek irtifada kalınmasını gerektirir [12].

### Yükseltiye Uzun Süreli Uyumlar

Yükseltide kalış süresi bir kaç günden daha uzun olduğunda gerçekleşen metabolik ve fizyolojik uyumlar şu şekildedir; Asit baz dengesinin düzenlenmesi, Hemogloblin ve kırmızı kan hücresi yapımında artış, Lokal dolaşım ve hücrel fonksiyon değişimleri

### Asit - Baz Dengesinin Sağlanması

Yükseltide hiperventilasyon sonucu organizmaya daha fazla O<sub>2</sub> sağlanırken, organizmadan da daha fazla CO<sub>2</sub> atılımı gerçekleşir. Bunun sonucu olarak arter kanında CO<sub>2</sub> miktarı azalmakta ve alkali maddelerin miktarı artmaktadır. Respiratuar alkalozun oluşumu ile kanın PH dengesi alkali tarafa kayar. Yükseltiye uyum sağlanması için böbreklerde alkali maddelerin (HCO<sub>3</sub> bikarbonat) atılımı ile kanın PH dengesi normale döndürülür [12, 13].

### Hematokrit (kan hücrelerinde) Düzeyinde Meydana Gelen Artışlar

Yükseltiye çıkışla birlikte plazma hacminin azalmasına bağlı olarak kan hücrelerinde artış görülür. Hipoksiya bağlı olarak uyarılan ve P0<sub>2</sub> 'nin azalışına bağlı olarak böbreklerden salınan Enritropoietin hormonu salınımı eritropoizesize neden olunur. Böylece kırmızı kemik iliğinde kırmızı kan hücrelerinin (eritrosit) yapımı ile birlikte kan hücrelerinde (eritrosit ve hemoglobin) artış görülür. Özellikle ilk 2-3 günde artış görülmeye başlanır ve irtifada kalış süresince artış devam eder. Eritrosit ve Hb (hemoglobin) de meydana gelen artışlarla kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesinin artırılır [14].

### Dokuda Meydana Gelen Değişiklikler

Kasın O<sub>2</sub> kullanma düzeyi artırılır. Bunun için kas dokuda kılcal damar sayısında, mitokondri yoğunluğunda ve kandan dokuya O<sub>2</sub> diffüzyon yeteneğinde meydana gelen artışlarla dokularda daha fazla O<sub>2</sub> 'nin kullanılması sağlanılır . Ayrıca yüksek irtifada barometrik basıncın düşmesi ile P0<sub>2</sub>'nin de düşmesi O<sub>2</sub> saturasyonunu da azaltır. Hemogloblinin oksijene bağlanma eğiliminin azalması ile O<sub>2</sub> ayrışım eğrisinin sağa kayması ile dokuya oksijen daha kolay bırakılmaktadır [8].

### Ultraviyole Işınları

Ultraviyole radyasyon atmosfer tarafından hem emilir hem de dağıtılır. UV-C radyasyonun tamamı yüksek atmosferdeki oksijen ve ozon molekülleri tarafından emilir. UVB radyasyonun büyük bir kısmı stratosferik ozon tarafından emilirken ancak çok az bir kısmı yer yüzeyine kadar ulaşabilir. UV-A radyasyonun ise tamamı yere kadar ulaşır. UV-B radyasyonun tehlikeli biyolojik etkileri bilinmektedir. UV-A radyasyonun ise biyolojik etkileri daha da azdır ve insan cildine daha az zarar verir. Atmosferde UV-B radyasyonu emen temel faktör ozondur. Yer yüzeyine ulaşabilen UV-B radyasyon miktarı, tamamen toplam ozon kalınlığı ile orantılıdır. Ultraviyole radyasyon en yüksek değerlere dik güneş açılarında ulaşır. Çünkü güneşin dik açya ulaşması, güneş ışınlarının daha kısa atmosferik yol alması anlamına gelir. Yere ulaşabilen ultraviyole radyasyon miktarı deniz seviyesinden itibaren yüksekliğin artması ile doğru orantılı olarak artar. Yükseklik arttıkça yutucu parametrelerin etkisi azaldığı için, yere ulaşan radyasyon miktarının artması da kaçınılmaz bir sonuçtur. Yapılan çalışmalarda her 1.000 metrelik yüksekliğin ultraviyole radyasyonda ortalama %10 civarında bir artışa neden olduğu belirlenmiştir. Oksidatif stres, pek çok hastalığa neden olabilir. UV ışınları da yüksek irtifada serbest radikaller oluşturabilmektedir [15].

### Yüksek irtifa egzersizi sırasında oksidatif stres

Yapılan literatür incelemesi sonucu, hipoksik hipoksinin oksidatif stres üzerine etkisi ile ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Yükseklikte yapılan antrenmanlar, hem yüksek irtifada yapılacak olan müsabakalar için aklimatize olmak hem de deniz seviyesinde yapılacak müsabakalara hazırlık amacıyla antrenör ve sporcular tarafından kullanılmaktadır. Yüksek irtifa antrenmanlarının aerobik performansı arttıracığını savunan araştırmacıların yanı sıra yüksek performanstaki sporcular için

bir faydasının bulunmadığını savunan yazarlar da vardır. Yüksek irtifada hipoksiden dolayı oksijen talebi sınırlı olacağı için Reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretiminde az olacağı düşünülmese rağmen, yüksek irtifaya maruz kalmanın da (ROT oluşumu ve antioksidan aktivitesindeki değişikliklerden dolayı) oksidatif hasara yol açabileceği rapor edilmektedir [6, 7]. ROT'lar yüksek enerjili bir ya da daha çok çiftleşmemiş molekülleri içerir. Normal hücre metabolizması oksijen moleküllerinin %1-2 kadarını ROT'lerine çevirir. Bu ROT potansiyel olarak toksiktir. ROT kas kasılması gibi normal fiziksel aktivitelerin düzenlenmesinde önemli katkıları olmasına rağmen, ROT'ların konsantrasyonlarındaki ciddi artışlar normal hücre fonksiyonu bozabilir, çeşitli biyomoleküllerin (protein, lipid) ve hücre DNA'nın oksidatif hasarlanmasına yol açabilir [16–18]. ROT, organ, doku hasarında ve değişik hastalıkların etyopatogeneziindeki rolünden dolayı son yıllarda tıbbın giderek artan ilgi alanını oluşturmaktadır. Yüksek irtifa şartları organizma fonksiyonlarında değişimlere neden olur. Solunan havadaki düşük oksijen konsantrasyonu, düşük ısı ve uzun süre ultraviyole ışınlarına maruz kalmak bu değişiklikleri tetiklemektedir. Derin solunum hareketleri, kalp atım sayısının artması, dolaşımdaki eritrositlerin sayısı ve hemoglobin konsantrasyonundaki artış, yüksek irtifa şartlarına aklimatizasyonun etkileridir. Bu etkileri nedeni ile hipoksik ortamda kamp yapma profesyonel sporcular için, bir antrenman programı olarak kullanılmaktadır. Egzersiz ile yapılan çalışmalarda en çok araştırılan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), hücre DNA materyalinin ve reaktif oksijen türlerinin karşılıklı etkileşimiyle oluşan, oksidatif DNA ürünlerinden biridir [16, 17, 19, 20]. 8-OHdG oksidatif DNA hasarının iyi bir indikatörü olarak tanımlanmasına rağmen, 8-OHdG'nin orijinini (hücre DNA'sından mı, mitokondrial DNA'dan mı kaynaklandığını) tam olarak ayırt etmek oldukça zordur [23]. Mikronukleus testi (MN) DNA hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ve kromozom hasarlarını tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [21, 22]. Oksidatif stresin bir göstergesi olarak birçok çalışmada Malondialdehit (MDA) seviyesi ölçülmüştür [23]. Malondialdehit (MDA), non-enzimatik oksidatif lipid peroksidlerinin parçalanması sonucu oluşan toksik etkili son ürünlerden birisidir. Antioksidanların vücuttaki aktivitelerinin belirlenmesi oksidatif hasar hakkında önemli bilgiler verebilir. Egzersizle oluşan oksidatif stresi tespit etmek için en yaygın araştırılan antioksidan enzimler süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerinin ölçümüdür [24]. İlk yıllarda Chance ve ark. [23] ile Groot ve Littauer [24], yaptıkları çalışmalarla yükseklik hipoksisine maruz kalmanın serbest radikal oluşumunu azalttığını ileri sürmüşlerdir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar, yükseklik hipoksisinin oksidatif stres artışıyla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda hipobarik hipoksinin hem plazma hem de doku örneklerinde oksidatif stresi artırdığı ileri sürülmüştür [25–27]. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise kısa süreli (1–4 hafta) yükseklik hipoksisi ile oksidatif stres arasında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalar lipid peroksidasyon gibi oksidatif hasarı gösteren belirteçlerde artış bulurken [28, 29], diğer çalışmalar lipid peroksidasyon artışı ile hipoksinin ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür [30]. Birkaç çalışmada ise, yüksekte lipid peroksidasyon artışının egzersizle ilişkili olduğu rapor edilmiştir [9, 31–33]. Jefferson ve ark. [7] tarafından deniz seviyesinde yaşayan 28 kişide hem bazal seviyede, hem de 48 saat 4300 m yükseklikte kaldıktan sonra, 4300 m yükseklikte devamlı olarak yaşayan 25 kişide ve hem bu yükseklikte yaşayan hem de hematokrit değeri > %65 olan ve kronik dağ hastalığı gelişen 27 kişide yükseklik hipoksisinin oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmıştır. Akut olarak yüksekte hipoksiye maruz kalmanın idrar örneklerinde F2-izoprostan, 8-izo *PGF2α*, plazma da total glutatyon ve tiyobarbiturik asit (TBARS) artışına yol açtığını bulmuşlardır. Yüksekte yaşayan kişilerin idrar örneklerinde 8-izo *PGF2α* ve plazmada TBARS, total glutatyon içeriklerinin deniz seviyesinde yaşayanlara göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Dağ hastalığı oluşan ve yüksekte yaşayan kişilerde ise, normal hematolojik değerlere sahip olan ve yüksekte yaşayan kişilere göre oksidatif stres düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre, hem akut hem de kronik olarak egzersiz yapmadan yüksekte hipoksiye maruz kalmanın oksidatif stresi artırdığını ileri sürmüşlerdir. Lundby ve ark. [34], uzun süreli yüksekte hipoksiye maruz kalmanın etkilerini insan iskelet kaslarında araştırmışlardır. Deniz seviyesinden 4100 m. yükseklikte 2–8 hafta hipoksiye maruz bırakılan 7 kişinin kas biyopsilerinde oksidatif DNA hasarını comet assay yöntemi ile araştırmışlardır. İki haftalık hipoksiye maruz bırakılmanın sonucunda, DNA zincir kırıklarında ve endonükleaz-III'e duyarlı bölgelerde artış olduğu, halbuki formamidopirimidin DNA glikosilaz (FPG) protein yöntemi ile belirlenen oksidatif DNA hasarlarının ve 8-okzoguanin glikosilaz 1 (OGG1)'in değişmeden kaldığını bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre, yüksekte hipoksinin oksidatif stres oluşumu için bir model olduğunu ve yüksekliğin oksidatif DNA hasarını artırdığını ileri sürmüşlerdir. Ohkuva ve ark. [21], ratların karaciğer biyopsilerinde hipoksinin 8-OHdG, glutatyon (GSH), oksitlenmiş glutatyon (GSSG) ve glutatyon redüktaz (GR) aktivitesine etkisini araştırmışlardır. Ratları 3 gruba bölmüşler, 1. grup ratlara hipoksik egzersiz (HE) yaptırmışlar, 2. grup ratları egzersiz yaptırmadan hipoksik ortama (HS) maruz bırakmışlar, 3. grup ratlar ise normal şartlar altında sedanter olarak (NS) kalmışlardır. Ratlar normobarik hipoksik çember kullanılarak hipoksiye (O<sub>2</sub> %16) maruz bırakılmıştır. Ratların karaciğer doku örnekleri incelendiğinde normal şartlarda kalan ratlara göre, HE ve HS gruplarda 8-OHdG içeriğini daha düşük bulmuşlardır. HE ve HS grupları arasında 8-OHdG içeriği açısından fark bulamamışlardır. Bununla birlikte GSH içeriği, HS grupta NS grubuna göre daha düşük, HE grupta ise HS gruba göre daha yüksek bulunmuştur. GR aktivitesi, HS grubunda NS grubuna göre daha düşük, HE grubunda ise HS grubundan daha yüksek bulunmuştur. GR aktivitesi açısından HE ve NS grup arasında fark bulunmamıştır. Bu verilere göre, orta düzeyde hipoksi ve hipoksik egzersizin oksidatif stresi azalttığını rapor etmişlerdir. Gonzalez ve ark. [35], yaşları 19–23 arasında olan 7 gönüllü kişinin deniz seviyesinden 3500 m yükseklikte 3 gün kalmalarını sağlayıp, 3 günün sonunda tekrar döndüklerinde, normal hipoksik şartların bu kişiler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır.

Bunun için, her iki şartlarda kişilerden dinlenik vaziyette kan örnekleri almışlar ve eritrosit membran lipitlerinde oksidatif hasarın indikatörü olan MDA'yı ölçmüşlerdir. Kişiler yeniden deniz seviyesine döndüklerinde MDA içeriklerinin, yükseklikteki MDA içeriklerine göre önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre 3500 m yüksekliğe çalışmak ya da eğlenmek için çıkan kişilerin deniz seviyesine tekrar döndüklerinde (reoksijenasyonun) eritrosit membran lipitlerinde oksidatif hasar riskinin oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir. Magalhaes ve ark. [36], 6 gönüllü erkek kişiyi 4 saat laboratuvar şartlarında hipobarik çemberde 5500 m (52,52 kPa) yüksekliğe denk gelecek şekilde hipoksiye ve sonrasında da 30 dakika deniz seviyesine maruz bırakmışlardır. Sonuçta, akut dağ hastalığının skorlarının yükseldiği ve arterial oksijen saturasyonunda önemli değişikliklerin olduğunu bulmuşlardır. Oksidatif değişikliğin bir indikatörü olan oksitlenmiş glutasyon yüzdesinin bazal seviyeye göre önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır. Veriler doğrultusunda, hipobarik hipoksinin oksidatif stresi artırdığını ileri sürmüşlerdir. Joanny ve ark. [30], 8 bireyi 8848 m yüksekliğe denk gelecek şekilde laboratuvar şartlarında 31 gün süreyle basınç çemberi içerisine maruz bırakmışlardır. Tam kanda lipit peroksidasyonun 6000m'de %23, 8000 m'de %79 ve 8848 m'de %94 oranında arttığını bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre uzun süreli hipobarik-hipoksiye maruz kalmanın oksidatif stres oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Moller P ve ark. [6] normal şartlar altında ve 4559 metre yükseklikte bitim oluşturacak şekilde bisiklet ergonometre testi yaptırmışlardır. Her iki çevre şartlarında da egzersizden önce ve egzersizden hemen, 24 saat ve 48 saat sonra kan örnekleri almışlardır. 24 saat boyunca da idrar örnekleri toplamışlardır. Yüksek irtifada 1.gün boyunca toplanan idrar örneklerinde 8-OHdG seviyesi normal şartlardakine göre arttığını bulmuşlardır. DNA zincir kırıkları ise, 3 gün boyunca normal şartlara göre giderek daha fazla meydana gelmiş olup, DNA zincir kırıklarının seviyesi yüksekte yapılan egzersizden hemen sonra daha da arttığı belirtilmektedir. Bunun aksine, normal şartlarda yaptırılan egzersizin DNA zincir kırıkları üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hipoksinin, insanlarda DNA zincir kırıklarına ve oksidatif DNA hasarına yol açtığı, normal şartlarda yapılan egzersizin ise DNA zincir kırıklarının oluşuma bir etkisinin bulunmadığı ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılar DNA kırıklarını tespit etmek için formapirimidin glikolaz ve endonükleaz III enzim yöntemi ile tespit etmişlerdir. Snyder ve ark [37], hipoksinin fare kemik iliği örneklerinde (in vivo olarak) mikronükleus (MN) oluşumuna etkisini araştırmışlardır. Fareleri silikonlu kauçuk membrandan oluşan özel kafesler içerisine yerleştirip kafesteki oksijen seviyesini normal seviyeden (%21), yaklaşık olarak %7,5'e düşürmüşler ve fareleri bu ortamda 3–7 gün bırakmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipoksik şartlarda kalan farelerin kemik iliği örneklerinde MN frekansının önemli ölçüde yükseldiğini bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre hipoksinin tek başına genotoksik olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, bu artışın mekanizmasının muhtemelen, hipoksik şartlarda yükselen eritropoezisten dolayı bozulan hücre bölünmesine bağlı olduğunu ve bunun tartışılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Bireylerin deniz seviyesinde sahip oldukları performanslarını daha iyi düzeye getirmek için yüksekte antrenman yapılması gerektiği düşüncesi yıllardır vardır. Bununla birlikte yaklaşık 30 yıldır yapılan araştırma sonuçlarından elde edilen atletik performans verileri (oksijen doyumluğu, maksimum oksijen tüketimi, kalp atım sayısı, arteriyel kan basıncı gibi) birbirlerinden oldukça farklıdır. Woorons ve ark. [38], farklı hipoksik şartlarda (1000 m, 2500 m, 4500 m) antrenmanlı ve sedanter olan bayanlara maksimal bisiklet ergonometri testi yaptırmışlardır. Hem antrenmanlı hem de sedanter olan bayanlarda farklı hipoksik şartlarda, maksimum oksijen tüketim (VO<sub>2</sub>max) kapasitesinde deniz seviyesi ile karşılaştırıldığında azalma ve bu azalmanın antrenmanlı bayanlarda daha da fazla olduğunu bulmuşlardır. Arterial oksijen doyumluğunun antrenmanlı bayanlarda her yükseklikte azaldığını, maksimal kalp atım sayısının ise her iki grupta da 1000 m'de azaldığını bulmuşlardır. Nishihara ve ark. [39], deniz seviyesinden 2700 ve 3700 m yüksekliğe çıkan bireylerde bu yüksekliğin kardiovasküler parametreler üzerine etkisini araştırmışlardır. Bireylerin, deniz seviyesi ile 2700 ve 3700 m yüksekliklerdeki kalp atım sayıları ve arteriyel kan basınçları arasında fark olmadığını, fakat egzersizden sonra bu değerlerin yükseklikte daha da arttığını bulmuşlardır. Egzersizden sonra kandaki laktaz konsantrasyonunu 3700 m'de, 2700 m ve deniz seviyesine göre oldukça yüksek bulmuşlardır. Egzersizle birlikte 2700 m ve 3700 m'de oksijen doyumluğunda azalma bulunurken, deniz seviyesinde oksijen doyumluğunda değişiklik bulmamışlardır. Lundby ve ark [14], deniz seviyesinde yaşayan 8 kişiyi 14 gün boyunca hipobarik çemberde (4100 m, 470 mmHg) günde iki saat hipoksiye maruz bırakmışlardır. Bireylerin egzersiz performanslarını hipoksiden önce ve sonra değerlendirmişler, kan parametrelerini ise hipoksiden önce sonra ve 14 gün boyunca farklı zamanlarda (4., 6., 8., 10., 12. ve 14. gün) değerlendirmişlerdir. Sonuçta 14 gün boyunca günde 2 saatlik 4100 m'de hipobarik hipoksinin kan ve egzersiz parametreleri üzerine etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir. Yapılan literatür incelemesi ışığında, hipoksik hipoksinin oksidatif stres üzerine etkisi ile ilgili çelikkili sonuçların olduğu görülmüştür.

## Kaynaklar

- [1] S. Sinha, U. Ray, M. Saha, S. Singh, and O. Tomar, "Antioxidant and redox status after maximal aerobic exercise at high altitude in acclimatized lowlanders and native highlanders," *European journal of applied physiology*, vol. 106, no. 6, pp. 807–814, 2009.
- [2] R. Faiss, V. Pialoux, C. Sartori, C. Faes, O. Dériaz, and G. P. Millet, "Ventilation, oxidative stress, and nitric oxide in hypobaric versus normobaric hypoxia," *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 45, no. 2, pp. 253–260, 2013.

- [3] L. E. Miller, G. R. McGinnis, B. Kliszczewicz, D. Slivka, W. Hailes, J. Cuddy, C. Dumke, B. Ruby, and J. C. Quindry, “Blood oxidative-stress markers during a high-altitude trek,” *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, vol. 23, no. 1, pp. 65–72, 2013.
- [4] N. Lewis, D. M. Bailey, G. R. Dumanoir, L. Messinger, S. J. Lucas, J. D. Cotter, J. Donnelly, J. McEneny, I. S. Young, M. Stembridge *et al.*, “Conduit artery structure and function in lowlanders and native highlanders: relationships with oxidative stress and role of sympathoexcitation,” *The Journal of physiology*, vol. 592, no. 5, pp. 1009–1024, 2014.
- [5] J. Quindry, C. Dumke, D. Slivka, and B. Ruby, “Impact of extreme exercise at high altitude on oxidative stress in humans,” *The Journal of physiology*, vol. 594, no. 18, pp. 5093–5104, 2016.
- [6] P. Møller, S. Loft, C. Lundby, and N. V. Olsen, “Acute hypoxia and hypoxic exercise induce dna strand breaks and oxidative dna damage in humans,” *The FASEB Journal*, vol. 15, no. 7, pp. 1181–1186, 2001.
- [7] J. A. Jefferson, J. Simoni, E. Escudero, M.-E. Hurtado, E. R. Swenson, D. E. Wesson, G. F. Schreiner, R. B. Schoene, R. J. Johnson, and A. Hurtado, “Increased oxidative stress following acute and chronic high altitude exposure,” *High altitude medicine & biology*, vol. 5, no. 1, pp. 61–69, 2004.
- [8] A. M. Wrynn, “‘a debt was paid off in tears’: Science, ioc politics and the debate about high altitude in the 1968 mexico city olympics,” *The international journal of the history of sport*, vol. 23, no. 7, pp. 1152–1172, 2006.
- [9] M. C. Schmidt, E. Askew, D. E. Roberts, R. L. Prior, W. Ensign, and R. E. Hesslink, “Oxidative stress in humans training in a cold, moderate altitude environment and their response to a phytochemical antioxidant supplement,” *Wilderness & environmental medicine*, vol. 13, no. 2, pp. 94–105, 2002.
- [10] M. Grocott, H. Montgomery, and A. Verceuil, “High-altitude physiology and pathophysiology: implications and relevance for intensive care medicine,” *Critical Care*, vol. 11, no. 1, p. 203, 2007.
- [11] A. G. Vij, R. Dutta, and N. K. Satija, “Acclimatization to oxidative stress at high altitude,” *High altitude medicine & biology*, vol. 6, no. 4, pp. 301–310, 2005.
- [12] C. Lundby, J. A. Calbet, G. van Hall, B. Saltin, and M. Sander, “Pulmonary gas exchange at maximal exercise in danish lowlanders during 8 wk of acclimatization to 4,100 m and in high-altitude aymara natives,” *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 287, no. 5, pp. R1202–R1208, 2004.
- [13] D. Penalzoa and J. Arias-Stella, “The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness,” *Circulation*, vol. 115, no. 9, pp. 1132–1146, 2007.
- [14] C. Lundby, T. Nielsen, F. Dela, and R. Damsgaard, “The influence of intermittent altitude exposure to 4100 m on exercise capacity and blood variables,” *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, vol. 15, no. 3, pp. 182–187, 2005.
- [15] A. Dosek, H. Ohno, Z. Acs, A. W. Taylor, and Z. Radak, “High altitude and oxidative stress,” *Respiratory physiology & neurobiology*, vol. 158, no. 2-3, pp. 128–131, 2007.
- [16] Z. Radák, J. Pucsek, S. Boros, L. Jofai, and A. Taylor, “Changes in urine 8-hydroxydeoxyguanosine levels of super-marathon runners during a four-day race period,” *Life sciences*, vol. 66, no. 18, pp. 1763–1767, 2000.
- [17] K. Nakatani, M. Komatsu, T. Kato, T. Yamanaka, H. Takekura, A. Wagatsuma, K. Aoyama, B. Xu, T. Hirano, H. Kasai *et al.*, “Habitual exercise induced resistance to oxidative stress,” *Free radical research*, vol. 39, no. 9, pp. 905–911, 2005.
- [18] H. Orhan, B. van Holland, B. Krab, J. Moeken, N. P. Vermeulen, P. Hollander, and J. H. Meerman, “Evaluation of a multi-parameter biomarker set for oxidative damage in man: increased urinary excretion of lipid, protein and dna oxidation products after one hour of exercise,” *Free radical research*, vol. 38, no. 12, pp. 1269–1279, 2004.
- [19] R. J. Bloomer, A. H. Goldfarb, and M. J. McKenzie, “Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements,” *Medicine & science in sports & exercise*, vol. 38, no. 6, pp. 1098–1105, 2006.
- [20] A. Hartmann, S. Pfuhrer, C. Dennog, D. Geradnik, A. Pilger, and G. Speit, “Exercise-induced dna effects in human leukocytes are not accompanied by increased formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine or induction of micronuclei,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 24, no. 2, pp. 245–251, 1998.
- [21] T. Ohkuwa, H. Itoh, T. Yamamoto, C. Minami, Y. Yamazaki, S. Kimoto, and R. Yoshida, “Effects of hypoxia and hypoxic training on 8-hydroxydeoxyguanosine and glutathione levels in the liver,” *Metabolism-Clinical and Experimental*, vol. 53, no. 6, pp. 716–719, 2004.
- [22] K. Umegaki, M. Higuchi, K. Inoue, and T. Esashi, “Influence of one bout of intensive running on lymphocyte micronucleus frequencies in endurance-trained and untrained men,” *International journal of sports medicine*, vol. 19, no. 08, pp. 581–585, 1998.

- [23] M. Fenech, “Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a “cytome” assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death,” *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, vol. 600, no. 1, pp. 58–66, 2006.
- [24] Z. Hamurcu, H. Dönmez-Altuntas, M. Borlu, H. Demirtas, and Ö. Aşçioslu, “Micronucleus frequency in the oral mucosa and lymphocytes of patients with behçet’s disease,” *Clinical and experimental dermatology*, vol. 30, no. 5, pp. 565–569, 2005.
- [25] M. L. Urso and P. M. Clarkson, “Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation,” *Toxicology*, vol. 189, no. 1-2, pp. 41–54, 2003.
- [26] 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 and occupational physiology*, vol. 69, no. 5, pp. 392–395, 1994.
- [27] S. Sarada, P. Dipti, B. Anju, T. Pauline, A. Kain, M. Sairam, S. Sharma, G. Ilavazhagan, D. Kumar, and W. Selvamurthy, “Antioxidant effect of beta-carotene on hypoxia induced oxidative stress in male albino rats,” *Journal of ethnopharmacology*, vol. 79, no. 2, pp. 149–153, 2002.
- [28] G. Ilavazhagan, A. Bansal, D. Prasad, P. Thomas, S. Sharma, A. Kain, D. Kumar, and W. Selvamurthy, “Effect of vitamin e supplementation on hypoxia-induced oxidative damage in male albino rats.” *Aviation, space, and environmental medicine*, vol. 72, no. 10, pp. 899–903, 2001.
- [29] J.-P. Richalet, A. Hornych, C. Rathat, J. Aumont, P. Larmignat, and P. Remy, “Plasma prostaglandins, leukotrienes and thromboxane in acute high altitude hypoxia,” *Respiration physiology*, vol. 85, no. 2, pp. 205–215, 1991.
- [30] P. Joanny, J. Steinberg, P. Robach, J. Richalet, C. Gortan, B. Gardette, and Y. Jammes, “Operation everest iii (comex’97): the effect of simulated severe hypobaric hypoxia on lipid peroxidation and antioxidant defence systems in human blood at rest and after maximal exercise,” *Resuscitation*, vol. 49, no. 3, pp. 307–314, 2001.
- [31] S. L. Wing, E. W. Askew, M. J. Luetkemeier, D. T. Ryujin, G. H. Kamimori, and C. K. Grissom, “Lack of effect of rhodiola or oxygenated water supplementation on hypoxemia and oxidative stress,” *Wilderness & environmental medicine*, vol. 14, no. 1, pp. 9–16, 2003.
- [32] N. A. Güzel, H. Sayan, and D. Erabas, “Effects of moderate altitude on exhaled nitric oxide, erythrocytes lipid peroxidation and superoxide dismutase levels,” *The Japanese journal of physiology*, vol. 50, no. 2, pp. 187–190, 2000.
- [33] A. Wozniak, G. Drewa, G. Chesy, A. Rakowski, M. Rozwodowska, and D. Olszewska, “Effect of altitude training on the peroxidation and antioxidant enzymes in sportsmen,” *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 33, no. 7, pp. 1109–1113, 2001.
- [34] C. Lundby, H. Pilegaard, G. van Hall, M. Sander, J. Calbet, S. Loft, and P. Møller, “Oxidative dna damage and repair in skeletal muscle of humans exposed to high-altitude hypoxia,” *Toxicology*, vol. 192, no. 2-3, pp. 229–236, 2003.
- [35] G. González, G. Celedón, M. Escobar, C. Sotomayor, V. Ferrer, D. Benítez, and C. Behn, “Red cell membrane lipid changes at 3500 m and on return to sea level,” *High altitude medicine & biology*, vol. 6, no. 4, pp. 320–326, 2005.
- [36] J. Magalhaes, A. Ascensao, G. Viscor, J. Soares, J. Oliveira, F. Marques, and J. Duarte, “Oxidative stress in humans during and after 4 hours of hypoxia at a simulated altitude of 5500 m,” *Aviation, space, and environmental medicine*, vol. 75, no. 1, pp. 16–22, 2004.
- [37] R. D. Snyder and M. S. Diehl, “Hypoxia-induced micronucleus formation in mice,” *Drug and chemical toxicology*, vol. 28, no. 4, pp. 373–378, 2005.
- [38] X. Woorons, P. Mollard, C. Lamberto, M. Letournel, and J.-p. Richalet, “Effect of acute hypoxia on maximal exercise in trained and sedentary women,” *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 37, no. 1, pp. 147–154, 2005.
- [39] F. Nishihara, H. Shimada, and S. Saito, “Rate pressure product and oxygen saturation in tourists at approximately 3000 m above sea level,” *International archives of occupational and environmental health*, vol. 71, no. 8, pp. 520–524, 1998.