



# Solunum Sistemi Maksimal Egzersiz Kapasitesini Sınırlar mı?

## *Does Respiratory System Restrict the Maximal Exercise Capacity?*

Sanlı Sadi Kurdak

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Spor Fizyolojisi BD, Adana

### ÖZET

Uzun süreli fiziksel aktivitelerde, performansı belirleyen en önemli fizyolojik etkenlerin başında bireyin maksimal oksijen kullanabilme kapasitesi ( $VO_{2max}$ ) gelir. Solunum havasındaki oksijenin, egzersiz sırasında kullanıldığı iskelet kas mitokondrilerine kadar taşınmasını sağlayan basamakların tümü  $VO_{2max}$  seviyesinin belirlenmesinde önem taşır. Özellikle kardiyak debinin üst sınırına ulaştığı egzersiz şiddetlerinin üzerinde yapılan fiziksel aktivitelerde, dokuya taşınan oksijen miktarının sabit kalabilmesi için, solunum sisteminin daha düşük egzersiz şiddetlerine oranla daha fazla zorlanması gerekir. Maksimal egzersiz sırasında bazı sporcularda arteriyel hipoksemi görülmesi, bu sporcularda solunum sisteminin de performans kapasitesini sınırlayıcı etkenlerden biri olabileceğini işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda, egzersiz sırasında pulmoner hemodinamde meydana gelen değişikliklerin alveolo-kapiller membranın yapısını bozmasının, alveolo-arteriyel oksijen parsiyel basınç farkındaki artıştan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Egzersiz sırasında dakika ventilasyon hacminde görülen artışın perfüzyona oranla daha fazla olması, akciğerlerin ventilasyon/perfüzyon oranını bozarak arteriyel hipoksemiye neden olabilmektedir. Arteriyel hipokseminin diğer olası açıklamaları arasında, ekstra ve özellikle de intrapulmoner şant akım hacminde görülen artış yanında pulmoner kapiller sistemde kan akış hızının artması sayılabilir. Özellikle bazı üst düzey sporculara tavsiyelerde bulunulabilmesi için, performansı kısıtlayan bu fizyolojik yanıtın ortaya çıkmasından sorumlu bireysel değişkenlerin irdelendiği ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** egzersiz, arteriyel hipoksemi, maksimal oksijen alımı, pulmoner sınırlama

### ABSTRACT

One of the main physiological determinants of athletic performance during long lasting physical activities is the maximal oxygen uptake capacity ( $VO_{2max}$ ). Every single step involved in transferring the inspired air oxygen to the final utilization target, the skeletal muscle mitochondria, is an important determinant for  $VO_{2max}$ . Contribution of respiratory system is much more significant in keeping delivered oxygen content constant during the high intensity physical activities that exceeds the limit of cardiac output. Observation of arterial hypoxemia in the highly trained athletes exercising at high workloads indicates that respiratory system may present an important limitation factor for athletic performance. Literature-based evidence suggests that exercise induced hemodynamic changes of pulmonary circulation and the possible disruption of alveolar-capillary blood gas barrier integrity may explain the widening of alveolar-arterial oxygen partial pressure difference. Disproportional increase of minute ventilation volume compared to lung perfusion during exercise may induce arterial hypoxia by heterogeneous distribution of ventilation/perfusion ratio throughout the lung. Besides the increased volume of extra and intrapulmonary shunt blood contamination of the systemic circulation, together with increased pulmonary blood flow rate, there may be other possible explanations for exercise induced arterial hypoxemia. Individualised studies and further discussions are required to be able to explain this performance limiting physiological response in order to give valuable advice to some of the elite athletes.

**Keywords:** exercise, arterial hypoxemia, maximal oxygen uptake, pulmonary limitation

### GİRİŞ

Performans yorumu yapan egzersiz/spor fizyologlarının tartıştıkları ana konu başlıklarından biri de, performansı sınırlayan unsurların tanımlanmasıdır. Özellikle uzun süreli ve yüksek tempolu fiziksel aktiviteler sırasında sportif başarıyı

yukarıya taşıyan belirleyici etkenler arasında maksimal oksijen alımının ( $VO_{2max}$ ) sayılması mümkündür.<sup>1</sup> Maksimal oksijen alımının fizyolojik tanımı ve belirleyici yolların anlaşılması, solunum sisteminin maksimal oksijen alımını sınırlayan bir etken olup olmadığının yorumlanmasında önem taşır.

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Dr. Sanlı Sadi Kurdak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Spor Fizyolojisi BD, Balcalı, Adana;

*E-posta:* sskurdak@cu.edu.tr

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14:12–20 (Ek / Supplement)

Solunum Dergisi'ne [www.solunum.org.tr](http://www.solunum.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.



## MAKSİMAL OKSİJEN ALIMI

Özellikle aerobik metabolizmanın üst düzeyde zorlandığı fiziksel aktiviteler sırasında başarıyı belirleyen en önemli ölçütlerden biri olan oksijen kullanabilme kapasitesi, esasta iskelet kas mitokondrilerinin çalışabilme yeteneğini ifade etmektedir. Aerobik kapasitesinin belirleyicisi olan  $VO_{2max}$ 'ın yüksek olması, sporcuların homeostatik koşullarda daha uzun süre egzersiz yapabilmelerine olanak sağlamaktadır. Fiziksel aktivite sırasında atmosfer havasındaki oksijenin, alveollerden, kullanıldığı iskelet kası mitokondrilerine taşıyıp, ne kadarının kullanılabilceğinin belirlenmesinde 6 önemli basamağın bulunduğu bilinmektedir.<sup>2</sup> Bunlar sırasıyla oksijenin:

1. Alveoler ventilasyonla akciğerlere alınması
2. Alveolo-kapiller membranı difüzyonla geçmesi
3. Hemoglobin ile bağlanması
4. Arter kanıyla doku düzeyindeki kapillere ulaşması
5. Kapiller seviyede difüzyonla mitokondrilere geçmesi
6. Oksidatif fosforilasyonda kullanılması ve sonrasında ATP üretimidir.

Birbirine seri olarak bağlanmış bu aşamalardan herhangi bir tanesinin tek başına yüksek kapasitede çalışması, iskelet kas dokusu tarafından daha fazla oksijen kullanılacağı anlamına gelmez. Öte yandan bu aşamalardan herhangi birinin kapasitesinde meydana gelebilecek olumsuzluk, reaksiyonların bütününe etkileyerek oksijen alımının azalmasına neden olacaktır. Aerobik kapasiteyle ilgili yorum yapılabilmesi için, oksijenin doku düzeyinde kullanım hızını ve miktarını belirleyen unsurların bütününe bir arada değerlendirmek gerekir. Nitekim, doku düzeyinde oksijen kullanımını sınırladığı bildirilen olası santral ve periferik etkenlerin iyi tanımlanması, bu konularla ilgili ayrıntılı tartışmaların yapılabilmesi bakımından önem taşır.<sup>2</sup> Öte yandan santral ve periferik etkenlerin sınırlanması da çok basit bir kavram değildir. Santral unsurlar ile oksijen taşınmasının kardiyovasküler belirleyicileri ifade edilirken, tam kesin bir tanımla yapılamamakla beraber, periferik belirleyici olarak da iskelet kas düzeyinde meydana gelen değişiklikler tartışılmaktadır. Tanımlamayla ilgili sınıflandırma hangi boyutta yapılırsa yapılsın, kanın oksijenlenmesi üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, akciğerler santral sınırlayıcı basamaklar arasında sayılır.<sup>3</sup>

Maksimal oksijen alımının belirlenmesinde etken olabilecek aşamaların yorumu yapılırken, öncelikle iskelet kas dokusu düzeyinde oksijen alımının matematiksel açılımının aşağıdaki denkliğe göre irdelenmesi gerekir. (*denklik 1*)

$$\begin{aligned} \text{İskelet kas dokusu düzeyinde maksimal oksijen alımı} = \\ \text{İskelet kasına arteriyel dolaşım ile ulaştırılan } O_2 - \\ \text{İskelet kasından venöz dolaşım ile uzaklaştırılan } O_2 \\ (\text{denklik 1}) \end{aligned}$$

$$VO_2 = Q (CaO_2 - CvO_2) \quad (\text{denklik 2})$$

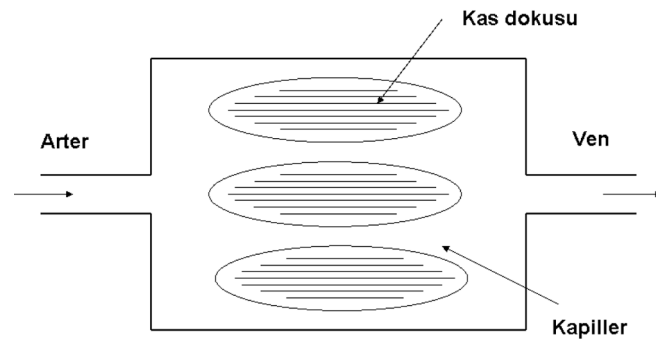
Bu denklikte  $VO_2$ , oksijen alımını;  $Q$ , kan akımını;  $CaO_2$ , arteriyel oksijen içeriğini;  $CvO_2$ , venöz oksijen içeriğini ifade etmektedir. Kanda eriyik olarak taşınan oksijen miktarının %2'den daha az olduğu düşünüldüğünde, arteriyel ve venöz kandaki oksijen içeriğinin hemoglobin konsantrasyonu ( $Hb$ ) ve hemoglobinlerin oksijen ile doygunluğuyla ( $SaO_2$ ) doğrudan belirlendiği söylenebilir. Bu bilgilerin ışığı altında arteriyel ve venöz kandaki oksijen içeriği denklik 3 ve 4'teki formüllerle değerlendirilebilir.

$$CaO_2 = 1.39 \times Hb \times SaO_2 \quad (\text{denklik 3})$$

$$CvO_2 = 1.39 \times Hb \times SvO_2 \quad (\text{denklik 4})$$

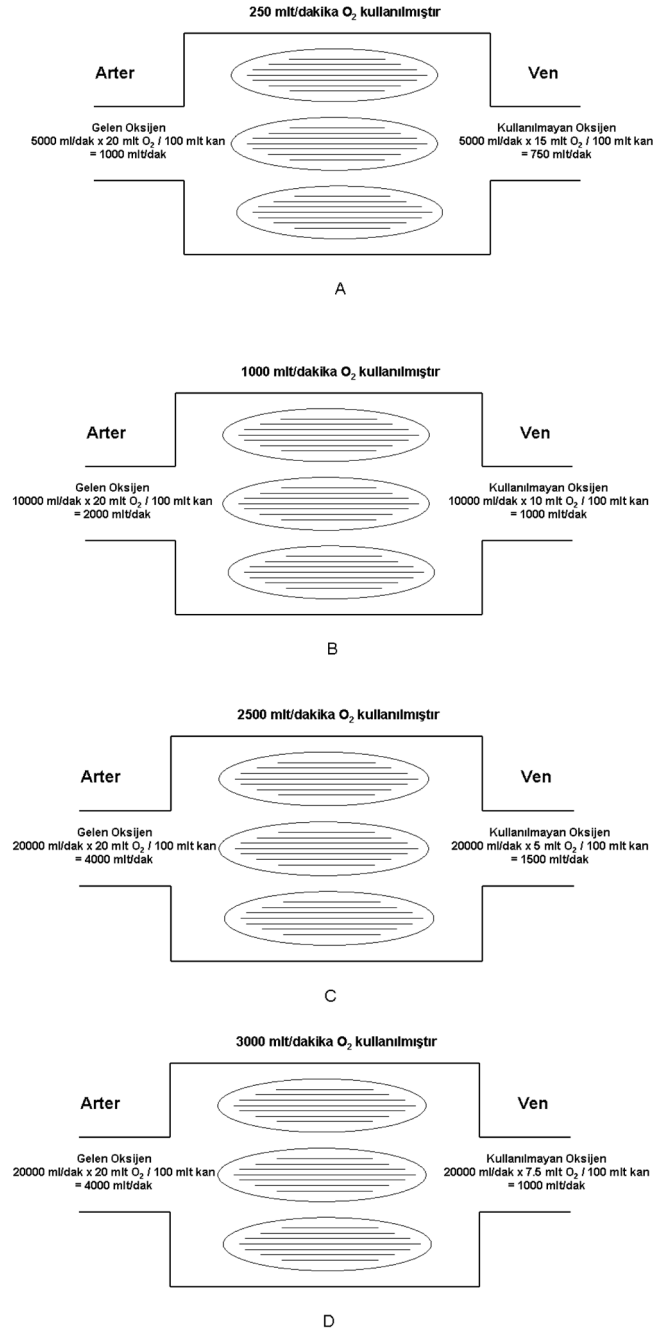
Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için, doku düzeyinde  $VO_{2max}$ 'ı belirleyen unsurların **Şekil 1**'deki şema esas alınarak ayrıntılarıyla hesaplarını yapmak mümkündür (**Şekil 1**). Bu şemada öncelikli olarak, anlatım kolaylığı sağlanabilmesi için, kardiyak debinin tümünün kas dokusuna yönlendirildiği bir senaryo tartışılmıştır. Kas dokusuna gelen kan arter dolaşımıyla, çıkan kan ise venöz dolaşım ile gösterilmiş, doku düzeyinin damar yatağında 4 kapillere ayrıldığı ve bu kapiller yatağın 3 iskelet kas segmentini perfüze ettiği düşünülmüştür.

Denklik 2, 3 ve 4'teki değişkenler esas alınarak, dinlenim durumunda kalp debisinin 5 litre/dakika olduğu, arter kanındaki  $Hb$ 'nin oksijen ile %100 doygunluğa ulaştığı kabul edildiğinde, iskelet kas dokusunda dakikada 1000 mL oksijen ulaştığını, venöz dolaşım ile 750 mL oksijenin kullanılmadan geri taşınacağını, buna karşılık oksijen kullanımının 250 mL/dakika olacağını hesaplamak mümkündür (**Şekil 2A**). Bu ilişkinin oksijen alımı ile iş yükü arasındaki ilişkinin gösterildiği **Şekil 3**'teki karşılığı ise A noktasını işaret etmektedir. Buna karşın submaksimal seviyede yapılan fiziksel aktivitelerde, kalp debisinde meydana gelen değişiklik iskelet kaslarının kullandığı oksijen miktarının artmasına eşlik eder. Kalp debisinin yaklaşık 10 litreye kadar arttığı bu türlü bir yüklemde (**Tablo 1**), dokuya taşınan oksijen miktarı 2 litre /dakika



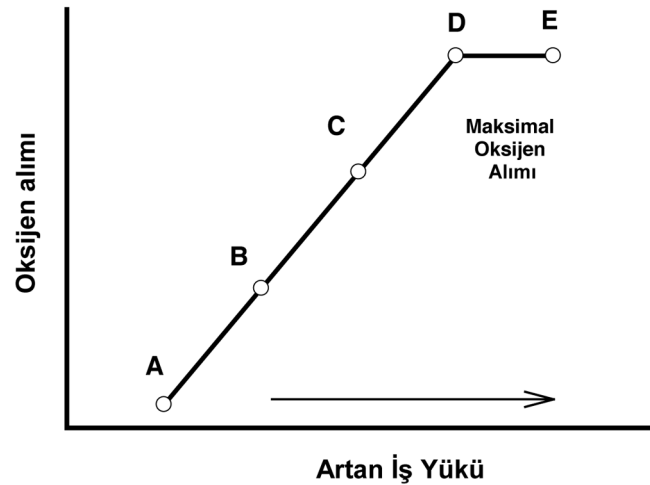
**Şekil 1.** Maksimal oksijen alımının kas dokusu düzeyinde tartışılacağı iskelet kas dokusu ve damar sisteminin basitleştirilmiş hipotetik görüntüsü.

seviyesine ulaşırken, kas oksijen alımının istirahat koşullarına göre yaklaşık 4 misli arttığı düşünülecek olursa, venöz kandaki oksijen içeriği de 1000 mL olacaktır (**Şekil 2B** ve **Şekil 3B** noktası). Dinlenme durumuna göre metabolizma hızının 10 misli arttığı ağır egzersizlerde ise, kalp debisinin 20 L/dakika gibi yüksek bir düzeye ulaşması, dokuya taşınan oksijen içe-



**Şekil 2.** Dinlenme durumundan egzersiz şiddetindeki artışla birlikte iskelet kas dokusunun arteriyel kan akım miktarı, oksijen kullanımı ve arter ile venöz kandaki oksijen içeriklerindeki değişimi gösteren bu modelde, A – dinlenme, B – C submaksimal ve D – maksimal egzersiz sırasında meydana gelecek değişiklikleri ifade etmektedir.

riğini 4 litre/dakika gibi yüksek bir değere, venöz kandaki oksijen içeriğini ise 1500 mL'ye çıkarır (**Şekil 2C** ve **Şekil 3C** noktası). **Şekil 2D** ve **Şekil 3C**'de ulaşılan bu nokta, söz konusu modelde kritik bir değeri ifade etmektedir. Kalp debisinin üst sınırına ulaştığı bu noktadan sonra yapılan fiziksel aktivitelerin venöz kandaki oksijen içeriğini azaltıcı etkisi olacaktır. Bu koşullarda egzersiz şiddetinin artırılmasına devam edilmesi, oksijen alımını da  $VO_{2max}$  olarak tanımlanan bir üst sınıra ulaştırarak, ancak ulaşılan bu seviyede venöz kan oksijen içeriği, submaksimal egzersiz sırasında karşılaşılan değerlere oranla daha düşük olacaktır (**Şekil 3D** ve **Şekil 3E** noktaları). Maksimal oksijen alım değeri olarak gösterilen bu seviyenin özelliği, egzersiz şiddetinin artırılmasına karşın, modelin yorumundan da anlaşılacağı gibi, oksijen alımının daha fazla artmayacağıdır. Ancak dikkati çeken önemli değişiklik, venöz kandaki oksijen içeriğinin submaksimal egzersize oranla azalmış olması ve beraberinde solunum sisteminin arter kanı oksijen içeriğini dengede tutmak için daha fazla zorlanmaya başlayacağıdır. Bu bilgilerin ışığı altında, sağlıklı bireylerde akciğerlerin  $VO_{2max}$ 'ı sınırlayıcı bir organ sistemi olup olmadığını tartışmak ancak bu seviyeden sonra yapılan fiziksel aktiviteler için anlam kazanır. **Tablo 1**'de de gösterildiği üzere, kardiyak debiyi artırabilme kapasitesi çok yüksek olan iyi sporcularda oksijen alımının da artıyor olması, bu sporcu grubunda venöz oksijen içeriğinin dolayısıyla da oksijen parsiyel basıncının çok belirgin olarak azalmasına neden olabilmektedir. Bütün bu değişimler bir arada  $VO_{2max}$ 'ı belirlemede iskelet kas dokusunun oksijen kullanabilme yeteneği yanında,



**Şekil 3.** Maksimal oksijen alımı ile iş yükü arasındaki ilişkinin gösterildiği bu grafikte, egzersiz şiddeti arttıkça oksijen alımının da dinlenme durumundan (A), submaksimal (B ve C) noktalar arasında doğrusal artış gösterdiği, bu artışın D noktasına kadar da devam ettiği görülmektedir. Son yüklemede (E noktası) iş yükü arttığı halde oksijen alımının sabit kalması nedeniyle, bireyin son yüklemeyi oksijen alımını artırmadan gerçekleştirdiği anlaşılmaktadır.

**Tablo I.** İstirahat, submaksimal ve maksimal egzersiz sırasında deniz seviyesinde ventilasyon, pulmoner gaz değişimi ve karışım venöz kanı ile pulmoner dolaşıma ait genel bulguları ifade eden ortalama bulgular.<sup>25</sup>

VO <sub>2max</sub> %	İstirahat	Hafif	Orta	Ağır	Maksimum	Antrenmanlı İyi Sporcu	
						SaO <sub>2</sub> = %95	SaO <sub>2</sub> = %88
<b>Solunum Örüntüsü</b>							
VO <sub>2</sub> (L/dak)	0,3	0,9	1,8	2,7	3,0	5,25	5,25
VCO <sub>2</sub> (L/dak)	0,24	0,77	1,71	2,85	3,3	6,04	6,04
VE (L/dak)	8,0	22,0	51,0	90,0	113,0	183	168
VA (L/dak)	5,3	18,0	41,0	74,0	93,0	150	138
VT (L)	0,65	1,20	2,20	2,70	2,70	3,1	2,9
Fb	12,0	18,0	23,0	33,0	42,0	59	58
VD/VT	0,35	0,21	0,19	0,18	0,18	0,18	0,18
EELV (%TLC)	0,50	0,46	0,44	0,42	0,42	0,48	0,48
<b>Gaz değişimi ve arteriyel kan gazı özellikleri</b>							
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	91	93	92	92	92	85	70
PAO <sub>2</sub> (mmHg)	96	101	107	114	117	115	112
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	39	38	36	33	31	35	38
A-aDO <sub>2</sub>	5	8	15	22	25	30	42
pH	7,4	7,38	7,34	7,29	7,28	7,27	7,27
SaO <sub>2</sub> (%)	97	97	96,5	95,5	95	95	88
VA / Q	1,1	2	3	3,7	4,4	4,4	4,1
Arteriyel O <sub>2</sub> (ml O <sub>2</sub> /100 mL)	20,5	20,5	20,4	20,2	20,1	20,1	18,6
Karışım venöz O <sub>2</sub> (ml O <sub>2</sub> /100 mL)	16	9,5	7,4	5,1	4,1	3,1	1,6
<b>Pulmoner Dolaşım</b>							
CO (L/dak)	5	9	14	20	21	34	34
PCBV (mL)	83	107	137	173	180	220-260	220-260
Ortalama eritrosit geçiş zamanı (sn)	1	0,71	0,59	0,52	0,51	0,39-0,45	0,39-0,45
Ppa (mmHg)	12	16	21	27	28	41	41
PVR (mmHg/L/dak)	2,4	1,76	1,49	1,35	1,33	1,21	1,21

Deniz seviyesinde yapılan ölçümlere ait veriler yaklaşık 30 yaşında ve 70 kg ağırlığındaki genç erişkinlerden alınmıştır. Ayrıca iyi antrene sporcular ile ifade edilmek istenilen grupta oksijen alım değeri yaklaşık 75 ml/kg/dak bulunmuştur. Formda olan sporculardan bir grubun hemoglobin oksijen doygunluğu %95 olarak tespit edilmişken bir diğer grupta doygunluk %88 olarak ölçülmüştür. Bu bulgu, iyi sporcuların bazısında egzersizin arteriyel hipoksemiye neden olabileceğini işaret ederken, bir başka grup sporcuda böylesi bir etkinin olmayabileceğini göstermektedir.

**VE** – Dakika ventilasyon, **VA** – Alveoler ventilasyon, **VT** – Tidal hacim, **fb** – solunum frekansı, **VD/VT** – Ölü boşluk havasının tidal hacim oranı, **EELV** – Ekspirasyon sonu akciğer hacmi, **%TLC** - % Total akciğer kapasitesi, **PaO<sub>2</sub>** – Arteriyel oksijen parsiyel basıncı, **PAO<sub>2</sub>** – Alveoler oksijen parsiyel basıncı, **PaCO<sub>2</sub>** – Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı, **A-aDO<sub>2</sub>** – Alveolo-arteriyel oksijen parsiyel basınç farkı, **SaO<sub>2</sub> (%)** – Hemoglobinin oksijen ile doygunluk yüzdesi, **VA / Q** – Alveoler ventilasyonun perfüzyona oranı, **CO** – Kalp debisi, **PCBV** – Pulmoner kapiller kan hacmi, **Ppa** – Pulmoner arter basıncı, **PVR** – pulmoner damar direnci.

dokuya taşınan oksijen miktarının da önemli unsurlar arasında sayılabileceği sonucunu ortaya çıkarır. Öte yandan, dokuya oksijeni ileten arter kanında oksijen miktarının azalmasının maksimal oksijen kullanım kapasitesini aşağıya çekme potansiyeli vardır.

Konuyla ilgili literatür irdelendiğinde,  $VO_{2max}$  kapasitesini belirleyen unsurların açılımında iki ayrı görüşün tartışılmakta olduğu görülmektedir.<sup>2</sup> Birinci görüşe göre, mitokondriler maksimal  $O_2$  kullanabilme kapasitesine ulaşmış olduğundan, oksijen taşınmasının artması, kullanılabilen oksijen miktarını artırmaz. Venöz kandaki oksijen miktarı mitokondrilerin kullanamadığı oksijeni ifade eder. Bu durumda dokuya taşınan oksijenin artırılması, venöz oksijen içeriğinin artışından başka bir etki yaratmaz. İkinci görüşte ise, mitokondrilerin gereksinimleri olan kullanabilecekleri oksijen dokuya taşınmadığından daha fazla oksijen kullanamadıkları savı ileri sürülmektedir. Bu görüşe göre mitokondrilerin çalışma kapasitesini belirleyen unsur, dokuya ulaştırılan oksijendir. Ancak bu modelin gerçekçi olabilmesi için venöz kanda oksijenin hiç bulunmaması gerekir. Ne var ki, gerek *in situ* gerek *in vivo* çalışmaların sonuçları söz konusu koşulların hiç oluşmadığını göstermiştir.<sup>4,6</sup> Öte yandan dokuya taşınan oksijen miktarındaki artışın  $VO_{2max}$ 'i artırdığının gösterilmesi,<sup>7</sup> maksimum egzersiz sırasında mitokondrilerin maksimal kapasitede çalıştıkları görüşünün tartışılması gerektiğini ortaya koymuştur. Her ne kadar doku düzeyindeki heterojen kanlanma venöz kandaki artık oksijenin açıklanması bakımından önemli olsa da, yapılan çalışmalarda heterojenliğin değişmeden sabit kaldığının gösterilmesi, kapiller seviyede oksijen difüzyon hızının belirlenmesinde de önemli olabileceğini düşündürmektedir.<sup>8,9</sup>

Peter Wagner'in doku düzeyinde oksijen kullanım kapasitesini belirleyen etkenleri irdelediği modelinin araştırıldığı çalışmaların sonucunda, arter kanında herhangi bir sebeple ortaya çıkabilecek hipokseminin beraberinde kapiller seviyede oksijen parsiyel basıncını da azaltabileceği, sonrasında da doku düzeyinde oksijenin kas hücresi içine difüzyonunun olumsuz etkileneyeceği gösterilmiştir.<sup>10</sup> Bu bulgular difüzyon hızının  $VO_{2max}$ 'i belirlemede ana etkenlerden biri olduğuna işaret ettiğinden,<sup>4,7,11</sup> doku düzeyindeki hipoksinin, aslında kullanılacak oksijenin parsiyel basınç farkını azaltacağını göstermektedir. Bu bilgiler alveolo-arteriyel oksijen basınç farkındaki ( $A-aDO_2$ ) artışın, sonuçta egzersiz kapasitesini sınırlayabilecek bir etken olabileceğini de ortaya koymaktadır. Her sporcuda görülmeyen bu yanıtın, gözlemlendiği sporcu grubu için, solunum sisteminin egzersiz kapasitesini sınırlayabilecek bir unsur olduğuna da işaret etmektedir. Ayrıca hipoksik gaz solunması ya da alveoler ventilasyonun istenilen seviyede solunum hacmini artıramaması gibi durumlarda, söz konusu olumsuz tablo daha belirgin olarak ortaya çıkabilecektir. Egzersiz sırasında  $A-aDO_2$ 'nin neden bazı sporcularda arttığı, bazı sporcularda ise benzer bir yanıtı neden olmadığı sorusuna kesin bir yanıt verilememektedir. Ancak ventilas-

yon/perfüzyon oranının bozulması, alveoler seviyede oksijen parsiyel basıncının kapiller kan ile dengeye ulaşmaması, fizyolojik olarak var olan şant akımlarında meydana gelen değişiklikler ve alveoler seviyede yapının bütünlüğünü tehdit eden olası olumsuzluklar  $A-aDO_2$  artışını açıklamak bakımından önem taşır.

## ZORLU EGZERSİZDE AKCİĞERLER MAKSİMAL OKSİJEN ALIM KAPASİTESİNİ SINIRLAR MI?

Maksimal oksijen alımını sınırlayan unsurların tartışılmaya başlandığı ilk yıllarda, akciğerler egzersiz sırasındaki oksijen taşınmasında sınırlayıcı bir etken olarak kabul edilmemiştir.<sup>12</sup> Aslında bu dönemde toraks boşluğu içine katlanmış yaklaşık 300 milyon alveol ve bunların etrafını döşeyen kapillerlerden oluşan 0,3 mm kalınlığındaki yaklaşık 50 m<sup>2</sup>'lik kan-gaz bariyerinden oluşan akciğerlerin, zorlu egzersizlerde artan oksijen gereksinimini sağlamada yeterli olduğu düşünülmüştür. Ancak aerobik kapasitesi yüksek sporcularda ( $VO_{2max} = 72$  mL/kg/dak) egzersizin anlamlı arteriyel hipoksiye yol açabileceğinin belirlenmesi, akciğerlerin, performans kapasitesini sınırlayabileceğinin de düşünülmesine neden olmuştur.<sup>13</sup> İzleyen dönemde yapılan çalışmalarda, pulmoner gaz değişiminin etkinliğinde azalma olabileceğinin gösterilmesi, solunum sisteminin muazzam yedek kapasitesine karşın, maksimal egzersiz sırasında sınırlayıcı unsurlar arasında değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.<sup>13-16</sup> Maksimal egzersiz sırasında 20-30 mmHg'ye kadar ulaşabilen  $A-aDO_2$ 'nin, özellikle formda olan ve motivasyonları nedeniyle kapasiteleri aşırı zorlayabilen sporcularda 35-50 mmHg'ye kadar çıkabileceği, yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Gözlenen bu fizyolojik değişime, egzersizle oluşan arteriyel hipoksi (EOAH) adı verilmiştir. Aslında metabolik reaksiyonların hızında görülen artış, venöz kandaki oksijen parsiyel basıncında azalma yönünde bir stres yaratmakla birlikte, egzersizin şiddeti ile orantılı olarak dakika ventilasyon hacminin artması, vücudun arter kanındaki oksijen içeriğini dengede tutmak için verilen fizyolojik bir yanıt olarak yorumlanmaktadır.

Maksimal egzersiz sırasında solunum sisteminin sınırlayıcı rol oynayıp oynamadığını yorumlayabilmenin ön koşulu, yapılan fiziksel aktivitenin fizyolojik sistemi en üst düzeyde zorluyor olmasıdır.<sup>17</sup> Nitekim sağlıklı sporcuların normobarik normoksik koşullarda yaptıkları submaksimal egzersizler sırasında ortaya çıkan yorgunluk ya da performans azalmasıyla ilgili konularda solunum sisteminin sınırlayıcı etken olduğunu tartışmak gerçekçi bir yaklaşım değildir. Öte yandan maksimal oksijen kullanımının iyi sporcularda istirahat koşullarına göre yaklaşık 20 kat arttığı hatırlanacak olursa, dakika ventilasyon hacmini benzer oranda artıran sporcularda solunum sisteminin sınırlayıcı olduğunu düşünmek, ancak bu sporcu grubu için tartışılacak özel bir fenomen olarak kabul edilmektedir.<sup>17</sup> Dembsy ve Wagner EOAH'yi, egzersiz sırasında

arteriyel oksijen parsiyel basıncının (>10 mmHg) ve hemoglobin doygunluğunun (>%5) istirahat durumuna oranla anlamlı derecede azalması şeklinde tanımlanmışlardır.<sup>18</sup> Yapılan çalışmalar, bazı sporcularda maksimal egzersiz sırasında görülen arteriyel hipoksini,<sup>18-22</sup> beklenenin aksine submaksimal egzersizlerde bile ortaya çıkabileceğini işaret etmektedir.<sup>23</sup> EOAİ ile ilgili bir diğer önemli özellik, bulguların her sporcudaki görülmeyebileceği ve bazı sporcularda bu tablonun daha kolay ortaya çıkabileceğidir (**Tablo I**).

## EGZERSİZ VE PULMONER HEMODİNAMI

Pulmoner sistemin zorlu fiziksel aktiviteler sırasında doku oksijenlenmesi üzerindeki etkisinin hangi koşullarda sınırlanabileceğini daha iyi anlayabilmek için bazı satır başlarını öncelikli olarak irdelemek gerekir. Bunların başında pulmoner hemodinamide meydana gelen değişiklikler gelir. Akciğer organ sistemini vücudun diğer organlarından ayıran önemli bir özellik, sağ ventrikül tarafından pulmoner arter aracılığıyla pompalanan kan miktarının, sol ventrikül tarafından sistemik dolaşıma gönderilen kan hacmi ile aynı değerde olmasıdır. Bunun anlamı, özellikle yüksek şiddetteki fiziksel aktiviteler sırasında kalp debisinde görülen artışın, eşzamanlı olarak pulmoner dolaşım hacmini de artırmasıdır. Pulmoner dolaşım sisteminde meydana gelen bu değişiklik alveolo-kapiller membrandan eritrositlerin geçiş süresini kısaltmanın yanı sıra pulmoner damar ağının kan basıncını da artırır. Hemodinamide ortaya çıkan bu değişiklik, pulmoner sistem ve özellikle alveolo-kapiller membran yapısını zorlayan önemli bir stres kaynağı olarak yorumlanabilir.

Pulmoner arter içine yerleştirilen bir kateter aracılığıyla yapılan ölçümlerde, pulmoner damar ağı içindeki kan basıncının dinlenme durumunda yaklaşık 12 mmHg olduğu, maksimal egzersiz sırasında ise yaklaşık 2 kat artabileceği belirlenmiştir (**Tablo I**). Öte yandan bu basınç değeri iyi sporcularda yaklaşık 40 mmHg olarak ölçülmüştür. Pulmoner damar sisteminin önemli bir özelliği, pulmoner kan basıncı artmasına karşın damar direncinde bir azalmanın görülmesidir. Kan basıncı artışına ikincil olarak dolaşıma aktif katılan damarların çapında meydana gelen genişleme (distansiyon) ya da yeni damar yataklarının dolaşıma açılması sonrası kapiller yüzey alanında görülen artış (recruitment), dakika kan akım hacminde görülen artışa karşın, pulmoner damar ağında direncin azalmasını açıklayan fizyolojik mekanizmalar arasında sayılmaktadır.<sup>24</sup> Ancak kan basıncında görülen artışın, duvar kalınlığı çok ince olan alveolo-kapiller membranın bütünlüğü üzerinde stres yaratması da beklenebilir. İstirahat koşullarında damar dışına yaklaşık 10-20 mL/saat olan plazma sızıntısı, gelişmiş lenfatik dolaşım sayesinde intertisyel bölgeden hiler lenf nodlarına doğru drene edilmekte ve bu sayede akciğerlerin kuru kalması sağlanmaktadır.<sup>25</sup> Ancak pulmoner damar ağında görülen

basınç artışı, egzersiz sırasında intertisyel bölgeye sızıntıyı artırabileceği gibi, alveolo-kapiller membranın kalınlığını artırarak O<sub>2</sub>'nin difüzyonunun zorlaşmasına da yol açabilir. Alveolo-kapiller bileşkede kan basıncının önlenemeyen artışının, bazı durumlarda membranın yırtılmasına bağlı olarak alveoler hemorajilere neden olabileceği, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>26-28</sup> Yüksek kan basıncının, zamandan bağımsız olarak, alveolo-kapiller yapıda ödeme neden olması ya da harabiyete yol açabilmesi, arter kanında görülen hipokseminin nedeni olabilir.<sup>29-34</sup> Öte yandan, hipoksik koşullarda yapılan fiziksel aktivitelerin, pulmoner damar yatağında oluşturacağı vazokonstriksiyonun pulmoner hemodinami açısından daha da olumsuz etki yaratabileceği ve alveolo-kapiller membran yapısında fazladan strese yol açabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>35</sup>

## VENTİLASYON/PERFÜZYON ORANI (V/Q)

Normal fizyolojik koşullarda alveol ile kapiller arasında 5-15 mmHg'lik oksijen parsiyel basınç farkının bulunması normal kabul edilmektedir. Bu farklılığın nedenleri arasında tartışılan fizyolojik mekanizmalardan biri, akciğerlerin birim zamanda havalanması ile kanlanması arasındaki ilişkiyi ifade eden ventilasyon/perfüzyon oranıdır (V/Q).<sup>36</sup> Başlangıçta farklı izotopların kullanılmasıyla tespit edilmeye çalışılan V/Q arasında ilişkinin ölçümünde, bu yöntemle elde edilen görüntülerin çözünürlüğü ile ilgili sorunlar nedeniyle, istenilen sonuç alınamamıştır. Ancak çoklu asal gaz eleme tekniğinin kullanılması sayesinde akciğerlerin toplam V/Q'su belirlenebilmiştir.<sup>37</sup> Bu yöntemin kullanılmasıyla, akciğerlerin istirahat anında mükemmel çalışmadığı ve bazal ile apeksinin farklı oranlarda kanlanıp havalandığı ortaya çıkarılabilmektedir. Sonuçta Q'daki heterojenliğin A-aDO<sub>2</sub>'nin belirlenmesinde önemli bir etken olduğu kabul edilmiştir.

Egzersiz sırasında ventilasyonun kalp debisinden daha fazla artmasının bir sonucu olarak V/Q, akciğer havalanmasıyla orantılı olarak artar. Nitekim istirahat durumunda yaklaşık 1 olarak hesaplanmış olan V/Q, egzersiz sırasında yaklaşık 4 kat artış gösterebilir. Ancak ventilasyon hacmindeki artışın tek başına arter kanının oksijenlenmesi için yeterli olamayabileceği ve bölgesel V/Q uyumsuzluklarının A-aDO<sub>2</sub> farkının açılmasına yol açabileceği belirtilmektedir. Egzersizin şiddetindeki artış ile bozulmaya başlayan V/Q uyumsuzluğunun,<sup>37</sup> bazı sporcularda egzersiz şiddeti artırdıkça daha da olumsuz etkilenebileceği,<sup>38</sup> bazı sporcularda ise sabit kaldığı tespit edilmiştir. Bu bulguların ışığı altında yapılan hesaplamalar, V/Q değişiminin maksimal egzersiz sırasında alveol ile arter kanı arasındaki parsiyel basınç farkındaki artışın %30-60'ından sorumlu olabileceğini göstermiştir. Ancak unutulmaması gereken bir nokta, egzersiz sırasında ortaya çıkan hiperventilasyon yanıtının alveoler ventilasyon hacmini de artırarak alveoler oksijen

parsiyel basıncını atmosfer havasına yaklaştırdığıdır. Alveol havasında oksijen parsiyel basıncının egzersiz sırasında artış göstermesi, aynı zamanda azalan karışım venöz kanındaki oksijen parsiyel basıncını normal değerine yaklaştırabilmek için gereken parsiyel basınç gradiyentini de yarattığından, önemli bir savunma mekanizması olarak da yorumlanabilir. Öte yandan bazı sporcularda alveol oksijen parsiyel basıncındaki artışa karşın arterioller hipoksemi gözleniyor olması, bu sporcularda oksijenin alveolo-kapiller membrandan difüzyon hızının da sınırlayıcı rolü olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim yapılan çalışmalar, oksijen alımının >2.5 litre/dakikayı aştığı durumlarda V/Q değişimine ek olarak difüzyon hızında da bir azalmanın olabileceğini göstermiştir.<sup>14</sup> Konunun bütünü bir arada değerlendirildiğinde, oksijenin difüzyon hızındaki azalmanın V/Q değişimi ile bir arada A-aDO<sub>2</sub>'nin artışından sorumlu olabileceğini ortaya koymaktadır.

## İNTRA VE EKSTRAPULMONER ŞANT AKIMI

### Ekstrapulmoner Şant

Arter kanında görülen hipoksinin bir diğer nedeni, alveoler dolaşıma katılmayan venöz kanın sistemik dolaşıma karışmasından kaynaklanan şant akımının, arter kanında ölçülen oksijen parsiyel basıncının azalmasına yol açan bir diğer etken olmasıdır. Bronşiyal ve koroner damarların venöz drenajının (Thebesian damarları) sol ventriküle boşalıyor olması, anatomik olarak bir şant akımının normal koşullarda da var olduğunu göstermektedir.<sup>36</sup> Bu şant akımı, sistemik dolaşıma katılan arter kanının oksijen parsiyel basıncının azalmasına neden olur. Pulmoner dolaşım ile hiçbir ilgisi olmayan bu kan akımına, ekstrapulmoner şant adı verilir. Yüksek oksijen parsiyel basınçlı hava solutarak yapılan deneylerde, şant akımının istirahat koşullarında toplam debinin %1'inden daha az olduğu ortaya çıkarılmıştır.<sup>37</sup> Nitekim maksimal egzersiz sırasında miyokard oksijen kullanımının artmasına bağlı olarak venöz kandaki oksijen parsiyel basıncının azalması ve bu kanın sol ventrikül içine dreajı, sistemik dolaşıma katılan arter kanındaki oksijen parsiyel basıncını azaltacak ve A-aDO<sub>2</sub> daha fazla artacaktır.

### Intrapulmoner Şant

Pulmoner dolaşımın bir parçası olan, ancak gaz alışverişine katılmayan kanın arter dolaşımına katılıyor olması da şant akımının intrapulmoner bileşenini oluşturur. Gaz değişimiyle ilgili tekniklerle yapılan deneylerde varlığı gösterilmeyen bu şant akımı, bilinmiyor olması nedeniyle, uzun yıllar A-aDO<sub>2</sub> farkındaki değişimin açıklanması amacıyla ele alınmamıştır. Ancak gaz değişimi yanında işaretli hava kabarcıklarının dolaşım sisteminde takibi gibi farklı tekniklerin kullanılması sayesinde, normal olarak fazla perfüze olmayan bu damar grubunun, maksimal egzersiz sırasında dolaşıma katıldığı

gösterilmiştir.<sup>39-41</sup> Oksijenlenmesi, alveolo-kapiller membran komşuluğu olan kapillerler kadar etkin olmayan bu damar segmentinin egzersiz sırasında dolaşıma katılması, şant akımının arter dolaşımına katılmasına neden olur. Egzersiz sırasında intra ve ekstra pulmoner şant akımında meydana gelen hemodinamik değişimin, A-aDO<sub>2</sub> artışının önemli bir bölümünden sorumlu olduğu ifade edilmektedir.<sup>25</sup>

## ALVEOLO-KAPİLLER DİFÜZYON DENGESİZLİĞİ

Egzersiz sırasında ortaya çıkan EOAH tablosundan sorumlu olabilecek bir diğer etken, eritrositlerin alveoler kapillerlerden geçerken, oksijenle doyunlaşamamasına bağlı olarak dokulara yeterli miktarda oksijen taşınmamasını işaret eder. Bu tabloda değerlendirmeye alınması gereken değişkenlerin başında kardiyak debisi ve akciğerde bulunan anlık kan hacmi gelir. Denklik 5'te de gösterildiği üzere, pulmoner kan akımındaki artış, kanın pulmoner kapillerlerden ortalama geçiş süresini kısaltır.

$$\text{Kanın pulmoner kapillerlerden ortalama geçiş süresi (sn)} \\ = \frac{\text{Pulmoner kapiller kan hacmi (mL)}}{\text{Pulmoner kan akım hızı (mL/sn)}} \quad (\text{denklik 5})$$

Dinlenme koşullarında pulmoner damar yatağında yaklaşık 80 mL kan olduğu düşünüldüğünde, kardiyak debisi 5 litre olan bir bireyde, kanın alveolo-kapiller membranı yaklaşık 0,8 saniye içinde geçmesi beklenilir. Yapılan ölçümler 0,25 saniyelik sürenin, alveol ile kapiller gaz parsiyel basınçları arasında dengenin kurulabilmesi için yeterli olduğunu göstermiştir.<sup>24</sup> Buna karşılık, egzersiz sırasında pulmoner hemodinamide gaz alışverişi üzerinde etkin olabilecek önemli değişiklikler arasında kardiyak debinin artmasına ek olarak pulmoner kan hacminin artışı saymak mümkündür. Kalp debisinin istirahat koşullarına göre 4 misli arttığı düşünülen bir yüklemde eritrositlerin akciğer içindeki geçiş süresinin hızlanmasının ve sürenin 0,20 saniyeye kadar kısalabileceğinin düşünülmesi, ilk anda doğru bir açıklama olarak yorumlanabilir. Ne var ki, egzersiz sırasında ortaya çıkan dört önemli değişiklik yanıtın beklenilenden farklı olması gerektiğine işaret etmektedir.<sup>25</sup>

1. Alveolo-kapiller yüzey alanında bir artış gözlenir. Bunun fizyolojik anlamı difüzyonun gerçekleşmesi için gereken yüzey alanının artmasıdır ve bu değişiklik gaz geçişini kolaylaştırıcı etki yapmaktadır.
2. Yüksek pulmoner arter basıncına bağlı olarak bir miktar plazmanın damar dışına sızması, eritrositi gaz alışverişinin olduğu zara yaklaştırır. Damar içi difüzyon mesafesinin kısalması anlamına gelen bu değişim, eritrositlerin oksijeni daha kolay bağlayabilmeleri bakımından önem taşır.
3. Alveoler ventilasyonun artması, alveol içi oksijen parsiyel basıncının artmasını sağlar. Bu aslında difüzyon hızını be-

lirleyen önemli bir bileşke olan alveolo-kapiller basınç gradiyentinin artması anlamına da gelir. Özellikle deniz seviyesinde hiperventilasyon arteriyel oksijen parsiyel basıncının sabit tutulabilmesini sağlayacak bir savunma mekanizması olarak da değerlendirilebilir.

4. Pulmoner kan hacmi, istirahat koşullarına oranla, mevcut damar sayısının artması ya da var olan damarların genişlemesinin bir sonucu olarak artar. Bu değişiklik dinlenim durumunda yaklaşık 80 mL olarak hesaplanan kan hacminin 200 - 250 mL'ye çıkması anlamını taşır. Denklik 5'teki rakamlar yerine konur ve bu koşullar için geçiş süresi hesaplandığında ulaşılan rakam yaklaşık 0,5 sn olarak bulunabilir. Yukarıdaki hesaplamalar, kalp debisinin 20 litrenin üstüne çıkmasının alveolo-kapiller membranı terk eden kanın alveol ile dengeye gelmesini zorlaştıracak koşulların ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, özellikle iyi sporcularda görülen 30 litrenin üstündeki kalp debilerinde (**Tablo I**), kan geçiş zamanında görülen azalma, sporcular için EOA tablosu açısından değerlendirmeye alınmalıdır.

## SONUÇ

Arter kanı oksijen içeriğinin aerobik sportif performans kapasitesi üzerinde doğrudan belirleyici olması, vücudun oksijenlenmesine etki eden unsurları, egzersiz fizyologları için ilginç bir araştırma konusu haline getirmiştir. Bazı bireylerin arter kanında performans için istenilen oksijen parsiyel basınç düzeyinin ağır fiziksel aktiviteler sırasında korunmaması, bu kişilerin kapasitelerinin kısıtlanmasına neden olmaktadır. Özellikle bazı üst düzey sporculara tavsiyelerde bulunulabilmesi için, performansı kısıtlayan bu fizyolojik yanıtın ortaya çıkmasından sorumlu bireysel değişkenlerin araştırılacağı ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Saltin B. Training for anaerobic and aerobic power. In McArdle WD, Katch FI, Katch VL, eds. Exercise physiology Energy, Nutrition & Human Performance 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2007;469-508.
2. Wagner PD, Secher NH. Maximal exercise: is it limited centrally or peripherally? In: Taylor NAS, Groeller H, eds. Physiological Bases of Human Performance During Work and Exercise. China: Churchill Livingstone Elsevier 2008;169-176.
3. Wagner PD. Influence of mixed venous PO<sub>2</sub> on diffusion of O<sub>2</sub> across the pulmonary blood-gas barrier. Clinical Physiology 1982;2:105-115.
4. Roca J, Hogan MC, Story D, Bebout DE, Haab P, Gonzalez R et al. Evidence for tissue diffusion limitation of VO<sub>2</sub>max in normal humans. J Appl Physiol 1989;67:291-299.
5. Hogan MC, Bebout DE, Wagner PD. Effect of increased Hb-O<sub>2</sub> affinity on VO<sub>2</sub>max at constant O<sub>2</sub> delivery in dog muscle in situ. J Appl Physiol 1991;70:2656-2662.
6. Richardson RS, Poole DC, Knight DR, Kurdak SS, Hogan MC, Grassi B et al. High muscle blood flow in man: is maximal O<sub>2</sub> extraction compromised? J Appl Physiol 1993;75:1911-1916.
7. Knight DR, Schaffartzik W, Poole DC, Hogan MC, Bebout DE, Wagner PD. Effects of hyperoxia on maximal leg O<sub>2</sub> supply and utilization in men. J Appl Physiol 1993;75:2586-2594.
8. Kurdak SS, B. Grassi B, Wagner PD, Hogan MC. Effect of [Hb] on blood flow distribution and O<sub>2</sub> transport in maximally working skeletal muscle. J Appl Physiol 1995;79:1729-1735.
9. Kurdak SS, B. Grassi B, Wagner PD, Hogan MC. Blood flow distribution in working in situ canine muscle during blood flow reduction. J Appl Physiol 1996;80:1978-1983.
10. Wagner PD. Algebraic analysis of the determinants of VO<sub>2</sub>max. Respiratory Physiology 1993;93:221-237.
11. Richardson RS, Tagore K, Haseler LJ, Jordan M, Wagner PD. Increased VO<sub>2</sub> max with right-shifted Hb-O<sub>2</sub> dissociation curve at a constant O<sub>2</sub> delivery in dog muscle in situ. J Appl Physiol, 1998;84:995-1002.
12. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH. Response to exercise after bed rest after training. Circulation 1968;38(5 Suppl):VIII-78.
13. Dempsey JA, Hanson PG, Henderson KS. Exercise induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. J Physiol (Lond) 1984;355:161-175.
14. Hammond MD, Gale GE, Kapitan S, Ries A, Wagner PD. Pulmonary gas exchange in humans during exercise at sea level. J Appl Physiol 1986;60:1590-1598.
15. Powers SK, Dodd S, Lawler J, Landry G, Kirtley M, McKnight T et al. Incidence of exercise induced hypoxemia in elite endurance athletes at sea level. Eur J Appl Physiol 1988;58:298-302.
16. Hopkins SR, McKenzie DC. Hypoxic ventilatory response and arterial desaturation during heavy work. J Appl Physiol 1989;67:1119-1124.
17. Wagner PD. The oxygen transport system: Integration of function. In: Tipton CM, Sawka MN, Tate CA, Terjung RL, eds. ACSM's Advanced Exercise Physiology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2006:300-313.
18. Dempsey JA, Wagner PD. Exercise-induced arterial hypoxemia. J Appl Physiol 1999;87:1997-2006.
19. Powers SK, Martin D, Cicale M, Collop N, Huang D, Criswell D. Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: role of inadequate hyperventilation. European Journal of Applied Physiol. Occupational Physiology 1992;65:37-42.
20. Gore CJ, Hahn AG, Scroop GC, Watson DB, Norton KI, Wood RJ, et al. Increased arterial desaturation in trained cyclists during maximal exercise at 580 m altitude. J Appl Physiol 1996;80:2204-2210.
21. Harms CA, McClaran SR, Nিকেle GA, Pegelow DF, Nelson WB, Dempsey JA. Exercise-induced Arterial hypoxaemia in healthy young women. Journal of Physiology 1998;507:619-628.
22. Wetter TJ, Croix CM, Pegelow DF, Sonetti DA, Dempsey JA. Effects of exhaustive endurance exercise on pulmonary gas exchange and airway function in women. J Appl Physiol 2001;91:847-858.
23. Rice AJ, Scroop GC, Gore CJ, Thornton AT, Chapman MA, Greville HW et al. Exercise-induced hypoxemia in highly trained cyclists at 40% peak oxygen uptake. European Journal of Applied Physiol. Occupational Physiology 1999;79:353-359.
24. West JB. Solunum Fizyolojisi - Temelleri - 4. Baskı, Çeviren Seyhan Çelikoğlu. İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi İstanbul: 1993.
25. Dempsey JA, Miller JD, Romer LM. The respiratory system. In: Tipton CM, Sawka MN, Tate CA, Terjung RL, eds. ACSM's Advanced Exercise Physiology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2006:246-300.
26. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. J Appl Physiol 1991;70:1731-1742.
27. West JB, Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries as a limiting factor for maximal exercise. European Journal of Applied Physiology. Occupational Physiology 1995;70:99-108.
28. West JB. Pulmonary capillary stress failure. J Appl Physiol



- 2000;89:2483-2489.
29. Young M, Sciurba F, Rinaldo J. Delirium and pulmonary oedema after completing a marathon. *American Review of Respiratory Diseases* 1987;136:737-739.
  30. Caillaud C, Sere-Cousine C, Anselme F, Capdevilla X, Prefaut C. Computerized tomography and pulmonary diffusion capacity in highly trained athletes after performing triathlon. *J Appl Physiol* 1995;79:1226-1232.
  31. Kurdak SS, Namba Y, Zhenxing F, Kennedy B, Mathiue-Costello O, West JB. Effect of increased duration of high perfusion pressure on stress failure of pulmonary capillaries. *Microvascular Research* 1995;50:235-248.
  32. Hopkins SR, Schoene RB, Henderson WR, Spragg PG, Martin TR, West JB. Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary blood-gas barrier in elite athletes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;155:1090-1094.
  33. Hanel B, Law I, Mortensen J. Maximal rowing has an acute effect on the blood – gas barrier in elite athletes. *J Appl Physiol* 2003;95:1076-1082.
  34. McKenzie DC, O'Hare T, Mayo J. The effect of sustained heavy exercise on the development of pulmonary oedema in trained male cyclists. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2005;145:209-218.
  35. Podolsky, A, Eldridge MW, Richardson RS, Knight DR, Johnson EC, Hopkins SR, et al. Exercise-induced VA/Q inequality in subjects with prior high-altitude pulmonary oedema. *J Appl Physiol* 1996;81:922-932.
  36. Stickland MK, Amann M, Katayama K, Dempsey JA. Pulmonary responses to exercise and limitation to human performance. In: Taylor NAS, Groeller H, eds. *Physiological Bases of Human Performance During Work and Exercise*. China: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:29-48.
  37. Wagner PD, Gale GE, Moon RE, Torre-Bueno JR, Stolp BW, Saltzman HA. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 1986;61:260-270.
  38. Hopkins SR, McKenzie DC, Schoene RB, Glenny RW, Robertson HT. Pulmonary gas exchange during exercise in athletes. I. Ventilation – perfusion mismatch and diffusion limitation. Mismatch and diffusion limitation. *J Appl Physiol* 1994;77:912-917.
  39. Whyte MK, Peters AM, Hughes JM, Henderson BL, Bellingan GJ, Jackson JE, et al. Quantification of right to left shunt at rest and during exercise in patients with pulmonary arteriovenous malformations. *Thorax* 1992;47:790-796.
  40. Eldridge MW, Dempsey JA, Haverkamp HC, Lovering AT, Hokanson JS. Exercise-induced intrapulmonary arteriovenous shunting in healthy humans. *J Appl Physiol* 2004;97:797-805.
  41. Stickland MK, Welsh RC, Haykowsky MJ, Petersen SR, Anderson WD, Taylor DA, et al. Effect of acute increases in pulmonary vascular pressures on exercise pulmonary gas exchange. *J Appl Physiol* 2006;100:1910-1917.