

HİPERBARİK BRADİKARDİ OLUŞUMUNDA SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN ROLÜ*

Metin Baştuğ**

Yüksek basınç altında gözlenen kalp frekansında azalma «hiperbarik bradikardi» olarak isimlendirilmiştir. Çok sayıda araştırmacı beslenmelerini denize dalarak avlanma ile sağlayan hayvanlarda, deneysel koşullarda çeşitli deney hayvanları ve insanda hiperbarik bradikardinin oluştuğunu bildirmiştir (5,6,23). Doğal dalgıç hayvanların zorlayarak daldırılmaları ve insanda dalma sırasında fiziksel aktivite ile bradikardinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Fiziksel aktivitenin bradikardiyi derinleştirici etkisinin dalış sırasındaki ani ölümlerin nedeni olabileceği de ileri sürülmüştür (17).

Hiperbarik bradikardinin nedeni yoğun olarak araştırılmaktadır. Etken mekanizmalar olarak ileri sürülenlerden en çok tartışılan görüş, yüksek ortam basıncının etkisiyle mekanoreseptörlerden, dalma sırasındaki progresif hipoksi ve hiperkapni nedeniyle periferik ve santral kemoreseptörlerden kalkan impulslarla oluşan spesifik bir refleks mekanizma sonucu olduğudur (5,17). Buna karşın periferik kemoreseptörlerin ve baroreseptörlerin denervasyonunun (1), atropin uygulaması ve vagotominin (23) hiperbarik bradikardik cevabı değiştirmedeği bildirilmiştir. Ayrıca izole kalp preparatlarında da hiperbarik bradikardi oluştuğunun gözlenmesi, böyle bir refleksin bradikardik cevapta major bir rol oynamadığını ve etkisinin minimal olduğunu göstermektedir (1,3). Dalma aktivitesi sırasında ortam koşulları nedeniyle azalan vücut sıcaklığının etkisi araştırılmış, soğüğün cevabı artırdığı ancak esas neden olmadığı gösterilmiştir (3,20). Çeşitli gaz karışımlarıyla yapılan hiperbarik çalışmalarda oksijen konsantrasyonu

* Dr. Metin Baştuğ'un Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirdiği Uzmanlık Tezi çalışmasıdır.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Uzman Doktor Öğretim Elemanı.

nunun artırılmasıyla kalpte atriyal iletim zamanının belirgin olarak uzadığı gösterilmiş ve hiperbarik bradikardinin oksijene bağlı olabileceği düşünülmüştür (22).

PO₂, sıcaklık ve otonomik mediatörlerin elimine edildiği izole çalışmalar, hiperbarik bradikardinin kalp hücrelerinin yapısında oluşan değişiklikler ile spontan diyastolik depolarizasyonun bozulmasına bağlı olabileceğini göstermiştir (3). Ek olarak hiperbarik ortamda serum potasyum düzeyinde artma (23), eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde azalma ile lipid peroksidasyon ürünlerinde artma (14), hücre içi serbest oksijen radikali üretiminde artma (12) ve kurbağa kalbi hücre membranındaki çeşitli fosfolipit miktarları ile bradikardik cevap arasında bir korelasyonun varlığı (6), hiperbarik bradikardi patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu literatür verileri ışığında planlanan çalışmada :

a) Serbest radikalleri detoksifiye eden antioksidan savunma sisteminin kuvvetlendirilmesinin,

b) Önemli miktarda serbest radikal (süperoksit ve hidrojen peroksit) oluşumuna yol açan ksantin oksidaz enzimi aktivitesi inhibisyonunun hiperbarik bradikardi oluşumu üzerine etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Dört grup halinde yapılan çalışmada 37 adet 4 aylık Yeni Zelanda tipi erkek tavşan ($2172,03 \pm 39,50$ g) kullanıldı.

Birinci grupta (kontrol grubu, n = 12), deney hayvanlarından intarakardiyak yolla 5 ml kan alındıktan sonra 5 ml serum fizyolojik verildi (i.p.). Daha sonra hafif pentotal anestezisi altında EKG için ekstremitelere iğne elektrotlar yerleştirildi ve yüksek basınç kamarasında iki saat süre ile 5 absolüt atmosfer (ATA) hava basıncı uygulandı. Deney süresince yüksek basınç kamarasında 5 l/dk.'lık ventilasyon sağlandı. Basınçtan önce, 5 ATA hava basıncına ulaşıldıktan hemen sonra ve 2 saatlik basınç uygulaması sırasında her 15 dakikada bir EKG (DI ve DII derivasyonları) kayıtları yapıldı. 120. dakikada ve ılımlı dekompresyon sonrasında da kayıtlar alındı. Basınç uygulama sonrası kalpten tekrar 5 ml kan alındı. Basınçtan önce ve sonra alınan kan örneklerinden serum elektrolit ve bakır, çinko tayinleri yapıldı.

İkinci grupta (deney grubu 1, n = 9), kontrol grubunda uygulanan işlemlerden farklı olarak basınç öncesi 5 ml serum fizyolojik içinde katalaz (150.000) Ünite/kg) verildi (i.p.).

Üçüncü grupta (deney grubu 2, n = 8), kontrol grubundan farklı olarak, basınç öncesi 5 ml serum fizyolojik içinde katalaz (150.000 Ünite/kg) ve SOD (1 mg/kg) verildi (i.p.).

Dördüncü grupta (deney grubu 3, n = 8), kontrol grubundaki işlemler aynen tekrarlandı. Ancak basınç uygulama öncesi 5 ml serum fizyolojik içinde Allopürinol (50 mg/kg) verildi (i.p.).

Alınan EKG kayıtlarından kalp frekansları hesaplandı. Basınç uygulama öncesi kalp frekansları ile basınç altında ve sonraki değerleri Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Basınç öncesi ve sonrası serum Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cu⁺⁺ ve Zn⁺⁺ değerleri Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmada basınç kamarası olarak «The Bethlehem Corporation Hyperbaric Chamber», elektrokardiyografik kayıtlar için «Grass Model 6 Electroencephalograph» kullanıldı.

SOD ve katalaz enzimleri «Sigma Chemical Company»den temin edildi Allopürinol uygulaması için tabletinde 300 mg aktif madde içeren Ürikoliz tabletler (İltaş) kullanıldı.

Deney hayvanı olarak kullanılan Yeni Zelanda türü tavşanlar, Tarım, Orman ve Köyşleri Bakanlığı Tavukçuluk Araştırma ve Geliştirme Enstitüsü'nden temin edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrasında ortalama kalp frekansları görülmektedir.

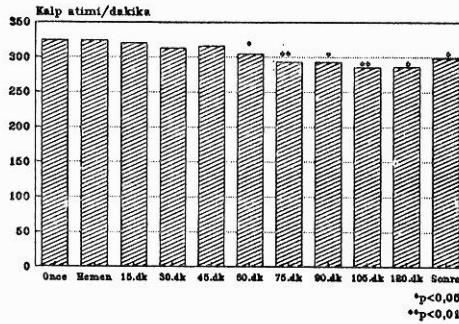
Kontrol grubunda kalp frekansı, basınç altında, 60. dakikada anlamlı düzeyde azalmaya başlamıştır (% 6,04, p < 0,05). Basınç altında 75., 90., 105. ve 120. dakikalarda kalp frekansındaki azalma sırasıyla, % 9,64 (< 0,01), % 9,64 (p < 0,05), % 11,95 (p < 0,01) ve % 11,83 (p < 0,05) olmuş en derin bradikardik cevap 105. ve 120. dakikalarda gözlenmiştir. Dekompresyon sonrasında, kalp frekansında başlangıca göre % 7,71 (p < 0,05) oranında bir azalma tespit edilmiştir (Tablo I, Şekil 1).

GRUP	BASINÇ ÖNCESİ	5 ATA BASINÇ ALTINDA										BASINÇ SONRASI
		Hemen	15.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75.dk	90.dk	105.dk	120.dk		
KONTROL (n=12)	324,17 ± 7,33	324,17 ± 8,11	320,42 ± 7,45	312,92 ± 8,71	310,25 ± 9,28	304,58 ± 8,38	292,92 ± 7,35	292,92 ± 7,47	285,42 ± 8,86	285,83 ± 9,08	289,17 ± 5,83	
KATALAZ (n=9)	331,11 ± 9,28	334,44 ± 10,89	328,11 ± 13,94	321,11 ± 9,49	323,33 ± 11,55	317,78 ± 12,89	312,22 ± 10,41	307,22 ± 12,50	300,00 ± 9,57	295,56 ± 8,88	295,56 ± 8,50	
SOD + KATALAZ (n=8)	310,00 ± 11,34	310,00 ± 14,14	310,00 ± 10	308,25 ± 8,65	307,50 ± 5,28	292,50 ± 8,48	292,50 ± 5,28	290,00 ± 5,35	285,00 ± 6,81	278,25 ± 5,32	277,50 ± 7,01	
ALLOPURINOL (n=8)	327,50 ± 9,21	323,75 ± 10,35	337,50 ± 13,33	330,00 ± 8,45	330,00 ± 11,34	330,00 ± 8,45	322,50 ± 9,21	322,50 ± 10,31	307,50 ± 12,5	302,50 ± 14,38	303,76 ± 6,53	

* p<0,05

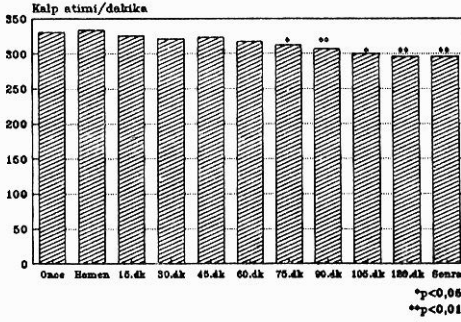
** p<0,01

Tablo I : Kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları (ortalama ± S.H.)

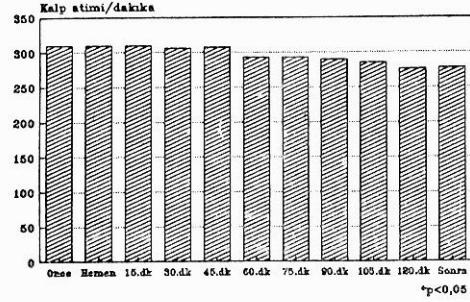


Şekil 1 : Kontrol grubunda basınç öncesi, ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

Katalaz uygulanan grupta kalp frekansında anlamlı azalma 75. dakikada başlamıştır (% 5,71 $q < 0,05$). Basınç altında 90., 105. ve 120 dakikalarda kalp frekansındaki azalma sırasıyla, % 7,22 ($p < 0,01$), % 9,84 ($p < 0,05$) ve % 10,74 ($p < 0,01$) olmuş ve en derin bradikardik cevap 120. dakikada gözlenmiştir. Dekompresyon sonrasında, kalp frekansında başlangıca göre % 10,74 ($p < 0,01$) oranında azalma tespit edilmiştir (Tablo I, Şekil 2,5).

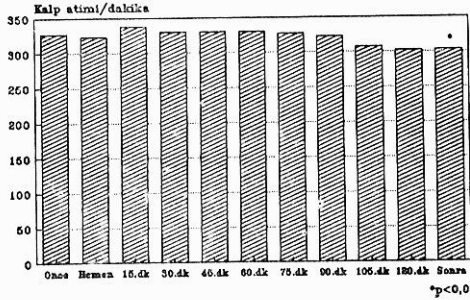


Şekil 2 : Katalaz uygulanan grupta basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

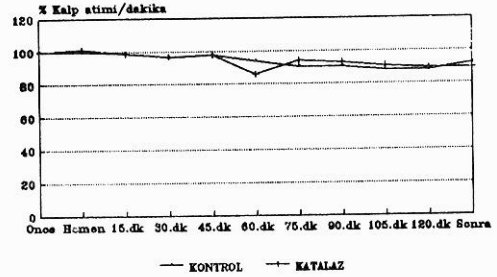


Şekil 3 : SOD + katalaz uygulanan grupta basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

SOD + katalaz ve allopürinol uygulanan gruplarda 5 ATA hava basıncı altında kalp frekansında anlamlı bir azalma olmamıştır. Dekompresyon sonrası kalp frekansında SOD + katalaz uygulanan grupta % 10,84 ($p < 0,05$) ve allopürinol uygulanan grupta % 7,25 ($p < 0,05$) oranında azalma tespit edilmiştir (Tablo I, Şekil 3,4,6,7).

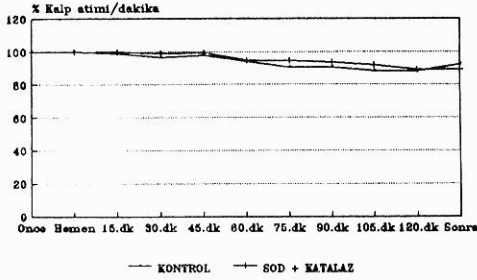


Şekil 4 : Allopürinol uygulanan grupta basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

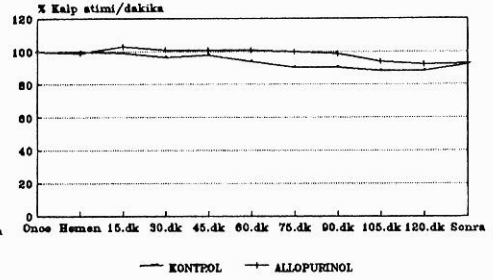


Şekil 5 : Kontrol ve katalaz uygulanan gruplarda basınç öncesi, altında ve sonrası % kalp atım frekansları

Serum K^+ ve Zn^{++} değerleri kontrol grubunda basınç uygulama sonrası anlamlı oranda artmıştır ($p < 0,05$). Diğer gruplardaki değişiklikler istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Serum Na^+ , Ca^{++} ve Cu^{++} değerlerinde hiçbir grupta anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Tablo II).



Şekil 6 : Kontrol ve SOD + katalaz uygulanan gruplarda basınç öncesi, altında ve sonrası % kalp atım frekansları



Şekil 7 : Kontrol ve allopurinol uygulanan gruplarda basınç öncesi, altında ve sonrası % kalp atım frekansları

	BASINÇ ÖNCESİ (n=20)	BASINÇ SONRASI			
		KONTROL (n=8)	KATALAZ (n=5)	SOD + KATALAZ (n=4)	ALLOPURINOL (n=4)
Na ⁺ mmol/l	143,50 ± 1,001	141,38 ± 1,90	139,40 ± 1,50	141,50 ± 1,04	140,25 ± 2,10
K ⁺ mmol/l	3,89 ± 0,08	4,25 * ± 0,08	3,98 ± 0,17	3,85 ± 0,056	4,43 ± 0,202
Ca ⁺⁺ mg/dl	12,57 ± 0,35	11,75 ± 0,42	12,12 ± 0,53	12,18 ± 0,72	12,73 ± 0,40
Cu ⁺⁺ µg/dl	122,46 ± 17,60	135,98 ± 26,83	98,00 ± 18,08	75,00 ± 18,49	71,60 ± 11,18
Zn ⁺⁺ µg/dl	188,21 ± 14,02	254,26* ± 33,90	152,63 ± 35,19	175,05 ± 35,58	170,70 ± 21,87

*p<0,05

Tablo II : Kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi ve sonrası serum Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cu⁺⁺ ve Zn⁺⁺ düzeyleri (ortalama ± S.H.)

TARTIŞMA

Sunulan çalışma hiperbarik bradikardi oluşumunda serbest oksijen radikallerinin role sahip olduklarını göstermektedir.

Çalışmada kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlar 5 absolüt atmosfer hava basıncına maruz bırakılmışlardır. Bu durumda inspire edilen havadaki PO₂, Ankara'nın deniz seviyesinden 850 m yüksekte olduğu da dikkate alınarak yaklaşık 939 mm Hg (1.24 ATA)'dır.

Artmış oksijen basınçlarına maruz kalma ile birinci derecede akciğerler etkilenmektedir. Akciğerler üzerindeki bu etkinin, hiperoksik şartlarda oluşumu artan serbest oksijen radikalleri aracılığı ile ortaya çıktığı genellikle kabul edilmektedir (12,25). Bu şartlarda olduğu bilinen akciğer ödeminin gazların diffüzyon kapasitelerini azaltarak doku hipoksisi doğuracağı açıktır (19). Böyle durumlarda dokularda artan serbest oksijen radikallerinin özellikle kalpteki kaynakları olarak katekolaminler, lökositlerdeki NADPH enzimi aktivitesi artışı, mitokondri iç membranında yerleşmiş enzimler, ksantin oksidaz enzimi aktivitesindeki artış ve araşidonik asitin siklooksijenaz enzimi katalizörlüğünde prostaglandinlere yıkıldığı reaksiyonlar sorumlu tutulmuştur (8,9,10). Deneysel olarak oluşturulmuş myokard infarktüsünde SOD ve katalaz ön uygulaması ile infarkt alanının küçüldüğü ve aritmi insidansının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgu, hipoksik koşullarda kalp üzerinde serbest oksijen radikallerinin toksik etkisi olduğunu ortaya koymuştur (9,13).

Yapılan araştırmalar, özellikle ksantin oksidaz enzimi aktivitesinin serbest radikal oluşumunda önemli rolü olduğunu göstermektedir. Hipoksik şartlar, ATP yıkımının artışı ve resentezinin bozulması ile hipoksantin dokuda birikmesine neden olur (8). Hiperoksik ortamlarda azalan proteaz inhibitör aktivitesi ve/veya artan proteaz salınımı (24) ile ksantin dehidrogenaz enziminin ksantin oksidaz formuna dönüşümü kolaylaşır (8,9,10). Ksantin oksidaz enzimi aracılığı ile hipoksantin ürik asite oksitlenirken, O_2 'nin redüklenmesiyle süperoksit (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) meydana gelir (8,9). Ancak Downey ve çalışma arkadaşları tarafından (4) insan, tavşan ve domuz kalbinde ksantin oksidaz enziminin saptanamadığı bildirilmiş ve serbest oksijen radikali oluşumu için ksantin oksidaz enzimi aracılı mekanizmanın önemli olmadığı ileri sürülmüştür. Ayrıca bu araştırmacılar allopürinolün iskemik kalp üzerinde koruyucu etkiye sahip olmadığını bildirmişlerdir. Buna karşın pek çok araştırmacı iskemi ve iskemi-reperfüzyon durumlarında allopürinolün kardiyak fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (7,9,13). Bu bulgular üzerine çalışmalar allopürinolün ksantin oksidaz inhibisyonundan farklı bir etkisinin olup olmadığını araştırılması üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmalarda allopürinolün bir süperoksit temizleyicisi olduğu, ferröz demirden ferrik sitokrom c'ye elektron transportunu kolaylaştırarak O_2^- oluşumunu engellediği gösterilmiştir (15). Ancak

Terada ve ark. (18) izole tavşan kalbi preparatlarında allopürinolonun O_2^- ve H_2O_2 konsantrasyonlarını önemli oranda değiştirmedini saptamışlardır.

Diğer taraftan Jarasch ve çalışma arkadaşları (10) immunohistokimyasal teknikler ile insanda ksantin oksidazın esas olarak kapiller endotel hücrelerinde lokalize olduğunu göstermişlerdir. Krenitsky ve ark. (11) elektron akseptörü olarak ferrisiyanid kullanarak insan kalbinde ksantin oksidaz enzimi aktivitesini tespit etmişlerdir. 1990'lı yıllarda tavşan kalbinde ksantin dehidrogenaz ve ksantin oksidaz enzimlerinin aktivitelerinin varlığı uygun tayin yöntemleri ile gösterilmiştir (2,18,21). İzole tavşan kalbi ile yapılan çalışmalarda iskemi, iske-mi-reperfüzyon koşullarında süperoksitin intrasellüler kaynaklar aracılığı ile oluştuğu ve allopürinolonun kalbi koruyucu etkisinin ksantin oksidaz enzimi aktivitesi inhibisyonu yolu ile olduğu ileri sürülmüştür (13,18).

Serbest radikallerin kalp üzerindeki toksik etkilerinin lipid peroksidasyon ve protein hasarı ile gerçekleştiği bildirilmiştir (9,16). Membran fosfolipitleri ile Na^+-K^+ ATPaz ve Ca^{++} ATP'az gibi proteinlerin oksidasyonu hücrenin iyonlara karşı permeabilitesini değiştirmekte ve kanalların aktivitelerini bozabilmektedir (16).

Deneylerimizde kontrol grubu hayvanlarda hiperbarik ortamda 60. dakikadan itibaren bradikardi gözlenirken (Tablo I, Şekil 1), SOD + katalaz ve allopürinol uygulanan gruplarda (Tablo I, Şekil 3,4,6,7) kalp frekansında anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu bulgular literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, hiperbarik bradikardinin serbest oksijen radikalleri aracılığıyla geliştiğini gösterir niteliktedir. SOD ve katalaz enzimleri süperoksit ve hidrojen peroksiti detoksifiye ederek kalp hücresini oksidan stresden korumuşlardır. Allopürinol uygulanan grupta bradikardi oluşmaması, tavşan kalbinde ksantin dehidrogenaz ve ksantin oksidaz enzim aktivitelerinin mevcut oluşu bilgileriyle birlikte değerlendirildiğinde, hiperbarik bradikardi patogenezinde role sahip olan serbest oksijen radikallerinin primer kaynağının ksantin-ksantin oksidaz sistemi olabileceğinin bir göstergesi sayılabilir.

Çalışmada kontrol grubunda K^+ ve Zn^{++} serum düzeylerinde artış olurken deney gruplarında anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. (Tablo II). Bu sonuçlar hiperbarik ortamda serbest oksijen radikallerinin kalp hücrelerinde membran permeabilitesi artışına neden ola-

bileceğini ayrıca $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPaz}$ ve $\text{Ca}^{++}\text{ATPaz}$ gibi taşıyıcı proteinleri etkileyerek hücre içi ve dışı iyon dengesini bozabileceklerini göstermektedir. Özellikle pacemaker hücrelerdeki membran permeabilitesi artışı ise K^+ 'a karşı membran geçirgenliğini artırarak uyarılabilirliğini azaltıp bradikardi oluşumuna yol açabilecektir.

Bununla beraber, araştırmada kalp kası intrasellüler antioksidan enzim aktiviteleri, lipid peroksidasyon ürünleri ve çeşitli proteaz inhibitörleri düzeylerinin belirlenmemiş olması daha detaylı bir yorum yapılmasını engellemektedir. Değişik türlerde, değişen gaz bileşimleri ve basınç ortamlarında yapılacak, organizmadaki serbest oksijen radikali kaynaklarını tek tek irdeleyebilecek, tüm ekstrasellüler ve intrasellüler antioksidan savunma sistemlerini sınavabilecek çok kapsamlı, aşamalı bir çalışma hiperbarik bradikardi patogeneğinde serbest radikallerin etki yerlerini ve tam mekanizmayı açıkça ortaya çıkarabilecektir.

ÖZET

Yüksek basınca maruz kalan insan ve hayvanlarda gözlenen değişikliklerden birisi kalp frekansında azalmadır ve «hiperbarik bradikardi» olarak isimlendirilmiştir. Hiperbarik bradikardinin patogeneğinde etkin faktörler olarak spesifik refleks mekanizmalar, progresif hipoksi ve hiperkapni ileri sürülmüş ancak vagal aktivite artışının önemli olmadığı, refleks mekanizmanın majör bir rol oynamadığı gösterilmiştir. Hiperbarik ortamda eritrosit SOD aktivitesinde azalma, lipid peroksidasyon ürünlerinde artma ve çeşitli membran fosfolipid miktarları ile bradikardik cevap arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada SOD + katalaz ve allopürinol ön uygulaması hiperbarik bradikardi oluşumunu önlemiştir. Bu bulgular hiperbarik bradikardinin patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğunu ve serbest oksijen radikallerinin primer kaynağının ksantin oksidaz aktivitesindeki artışa bağlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Allopürinol, Antioksidanlar, Atmosferik basınç, Bradikardi, Dalma, Hiperbarik oksijenasyon, Katalaz, Süperoksit dismutaz, Ksantin oksidaz.

SUMARY**Role of the Free Oxygen Radicals
on the Occurance of Hyperbaric Bradycardia.**

One of the changes that observed in human and animals who are exposed to high pressure is the decrease of the heart rate and is called as «hyperbaric bradycardia». Specific reflex mechanisms, progressive hypoxia and hypercapnia have been claimed to be efficient factors on the pathogenesis of hyperbaric bradycardia but it has been proved that the increase of vagal activity is of no importance and reflex mechanisms haven't played a major role. In hyperbaric environment, a decrease in erythrocyte SOD activity, an increase in lipid peroxidation products, and an existence of correlation between various-membran phospholipid amounts and bradycardic response have been established. In this study the preadministration of SOD + Catalase and allopurinol prevented occurrence of hyperbaric bradycardia. These findings have shown that free oxygen radicals have a role in the pathogenesis of hyperbaric bradycardia and the primer source of free oxygen radicals might be due to the increase in xanthine oxidase activity.

Key words : allopurinol, antioxidants, atmospheric pressure, bradycardia, catalase, diving, hyperbaric oxygenation, superoxide dismutase, xanthine oxidase.

KAYNAKLAR

1. Butler PJ Stephenson R : Chemoreceptor control of heart rate and behaviour during diving in the tufted ducks. *J Physiol* 397 : 63-80, 1988.
2. De Jong JW Van Der Meer P Huizer T Serruys PW Bos E Roelendt JR : Does xanthine oxidase cause damage during myocardial ischemia? *Bratisl Lek Listy* 92 (1) : 41-47, 1991.
3. Doubt TJ Hogan PM : Effects of hydrostatic pressure on conduction and excitability in rabbit atria. *J Appl Physiol :Respirat Environ Exercise Physiol* 45 (1) : 24-32, 1978.
4. Downey JM Miura T Eddy LJ Chambers DE Mellert T Hearse DY Yellon DM : Xanthine oxidase is not a source of free radicals in the ischemic rabbit heart *J Mol Cell Cardiol* 19 : 1053-1060, 1987.

5. Feigl E Folkow B : Cardiovascular responses in «diving» and during brain stimulation in ducks. *Acta Physiol Scand* 57 : 99-110, 1963.
6. Gennser M Karpe F Örnhagen H CH : Effects of hyperbaric pressure and temperature on atria from ectotherm animals. *Comp Biochem Physiol* 95A (2) : 219-228, 1990.
7. Godin DV Bhimji S : Effects of allopurinol on myocardial ischemic injury by coronary artery ligation and reperfusion. *Biochem Pharmacol* 36 (13) : 2101-2107, 1987.
8. Granger DN Höllwarth ME Parks DA : Ischemia-reperfusion injury : Role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl* 548 : 47-63, 1986.
9. Hearse DJ Manning AS Downey JM Yellon DM : Xanthine oxidase : A critical mediator of myocardial injury during ischemia and reperfusion? *Acta Physiol Scand Suppl* 548 : 65-78, 1986.
10. Jarasch ED Bruder G Heid HW : Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol Scand Suppl* 548 : 39-46, 1986.
11. Krenitsky TA Tuttle JV Cattau EL Wang P : A comparison of the distribution and electron acceptor specificities of xanthine oxidase and aldehyde oxidase. *Comp Biochem Physiol* 49B : 687-703, 1974.
12. Maestro RF : An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Suppl* 492 : 153-168, 1980.
13. Myers CL Weiss SJ Kirsh MM Shepard BM Shlafer M : Effects of supplementing hypothermic crystalloid cardioplegic solution with catalase, superoxide dismutase, allopurinol or deferoxamine on functional recovery of globally ischemic and reperfused isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91 : 281-289, 1986.
14. Paciorek JA : Human erythrocyte superoxide dismutase activity during deep diving. *Eur J Appl Physiol* 54 : 163-171, 1985.
15. Peterson DA Kelly B Gerrard JM : Allopurinol can act as electron transfer agent. Is this relevant during reperfusion injury? *Biochem Biophys Res Commun* 137 (1) : 76-79, 1986.
16. Schimke I Schimke E Papies B Moritz V : Importance of the antioxidative potential for free radical induced heart damage. *Biomed Biochem Acta* 46 (8/9) : 576-579, 1987.
17. Strome SB Kerem D Elsner R : Diving bradycardia during rest and exercise and its relation to physical fitness. *J Appl Physiol* 28 (5) : 614-621, 1970.
18. Terada LS Rubinstein JD Lesnefsky EJ Horwitz DL Leff JA Repine EJ : Existence and participation of xanthine oxidase in reperfusion injury of ischemic rabbit myocardium. *Am J Physiol* 260 (Heart Circ. Physiol. 29) : H805-H810, 1991.

19. Thorsen E Segadal K Myrseth E Pasche A Gulsvik A : Pulmonary mechanical function and diffusion capacity after deep saturation dives. *Br J Ind Med* 47 : 242-247, 1990.
20. Tipton M : The effect of clothing on «diving bradycardia» in man during submersion in cold water. *Eur J Appl Physiol* 59 : 360-364, 1989.
21. Wajner M Harkness RA : Distribution of xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activities in human and rabbit tissues. *Biochim Biophys Acta* 991 : 79-84, 1989.
22. Wilson JM Kligfield PD Adams GM Harvey C Schaefer KE : Human ECG changes during prolonged hyperbaric exposures breathing N₂-O₂ mixtures. *J Appl Physiol : Respirat Environ Exercise Physiol* 42 (4) : 614-623, 1977.
23. Yavuzer S : Yüksek hava basıncının EKG üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 25 (3) : 339-348, 1972.
24. Yavuzer S : Hiperoksijenasyon ve serum proteaz inhibitörleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından Sayı* : 369, A.Ü. Tıp Fakültesi Matbaası, Ankara, 1978.
25. Yavuzer S Nalçacı E Akbay C Yardımcı S Ocakçioğlu B Baştuğ M Yavuzer Ş : «Oksidan stres ve akciğerler». *Solunum* 14 : 181-189, 1991.