



## Uticaj aklimatizacije na promene koncentracija enzima u serumu vojnika izloženih toplotnom stresu usled fizičkog napora

### Influence of acclimatization on serum enzyme changes in soldiers during exertional heat stress

Sonja Radaković\*, Jelena Marić†, Maja Šurbatović‡, Nada Vasiljević¶, Mladen Milivojević§

Vojnomedicinska akademija, \*Zavod za preventivnu medicinu, †Klinika za nefrologiju, ‡Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, §Klinika za očne bolesti, Beograd, Srbija; Klinički centar Srbije, ¶Institu za transfuziologiju, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Toplotni stres usled fizičkog napora čest je problem u vojsci. Cilj istraživanja bio je da se ispita promena koncentracije enzima u serumu vojnika izloženih toplotnom stresu usled fizičkog napora, kao i uticaj desetodnevne pasivne, odnosno aktivne aklimatizacije. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 40 vojnika muškog pola, visoke aerobne sposobnosti, koji su bili izloženi fizičkom naporu submaksimalnog intenziteta: vojnici K grupe u termoneutralnoj sredini: 20° C, ili 16° C in WBGT (indeks vlažnog i globus termometra), a ostali u toploj sredini (40° C, 25° C WBGT), i to neaklimatizovani, ili nakon 10-dnevne pasivne ili aktivne aklimatizacije u klimatskoj komori. Fiziološko opterećenje određivano je preko timpanične temperature i frekvencije srčanog rada. Serumske koncentracije alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST), laktat dehidrogenaze (LDH) i kreatin kinaze (CK) određivane su iz uzoraka krvi uzetih pre testa i odmah nakon testa. **Rezultati.** Fizički napor u toploj sredini izazvao je značajno povećanje koncentracije svih ispitivanih enzima u neaklimatizovanoj grupi: ALT (sa 42,5 ± 4,2 na 48,1 ± 3,75 U/L,  $p < 0,01$ ), AST (sa 24,9 ± 5,1 na 33,4 ± 4,48 U/L,  $p < 0,01$ ), LDH (sa 160,6 ± 20,2 na 195,7 ± 22,6 U/L,  $p < 0,001$ ) i CK (sa 215,5 ± 91,2 na 279,1 ± 117,5 U/L,  $p < 0,05$ ). Aklimatizovani ispitanici nisu pokazali značajne promene koncentracije ALT i AST ali je koncentracija CK značajno porasla. Koncentracija LDH porasla je značajno u svim grupama, bez obzira na toplotne uslove. **Zaključak.** Desetodnevna pasivna ili aktivna aklimatizacija u veštačkim uslovima kod utreniranih vojnika dovodi do ublažavanja porasta serumskih koncentracija ALT i AST, u toku toplotnog stresa. Do povećanja koncentracije CK i LDH dolazi usled fizičkog napora, bez dodatnog uticaja toplotnog stresa.

#### Ključne reči:

aklimatizacija; vojnici; enzimi; serum; toplotni stres; napor, fizički.

#### Abstract

**Background/Aim.** Exertional heat stress is common problem in military services. The aim was to examine changes in serum concentrations of some enzymes in soldiers during exertional heat stress test (EHST) as well as the effects of 10-days passive or active acclimatization in climatic chamber. **Methods.** Forty male soldiers with high aerobic capacity, performed EHST either in cool (20 °C, 16 °C *Wet bulb globe temperature* – WBGT), or hot (40 °C, 25 °C WBGT) environment, unacclimatized, or after 10 days of passive or active acclimation. Physiological strain was measured by tympanic temperatures (Tty) and heart rates (HR). Concentrations of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), and creatine-kinase (CK) were measured in blood samples collected before and immediately after EHST. **Results.** Exertional heat stress test in hot conditions induced physiological heat stress (increase in Tty and HR), with significant increase in concentrations of all enzymes in unacclimatized group: ALT (42.5 ± 4.2 before *vs* 48.1 ± 3.75 U/L after EHST,  $p < 0.01$ ), AST (24.9 ± 5.1 *vs* 33.4 ± 4.48 U/L,  $p < 0.01$ ), LDH (160.6 ± 20.2 *vs* 195.7 ± 22.6 U/L,  $p < 0.001$ ) and CK (215.5 ± 91.2 *vs* 279.1 ± 117.5 U/L,  $p < 0.05$ ). In acclimatized soldiers there were no significant changes in concentrations of ALT and AST, while concentration of CK was significantly higher. Concentrations of LDH were significantly higher in all investigated groups, regardless of temperature conditions. **Conclusion.** In trained soldiers, 10-days passive or active acclimatization in climatic chamber can prevent increase in serum concentrations of ALT and AST, induced by exertional heat stress. Increase of serum concentrations of CK and LDH was induced by physical strain itself, with no additional effect of heat stress.

#### Key words:

acclimatization; military personnel; enzymes; serum; heat stress disorders; exertion.

## Uvod

Fizička aktivnost doprinosi nagomilavanju telesne topline, što otežava održavanje nepromenjene unutrašnje temperature tokom boravka i rada u toploj sredini. Kombinaciji tople sredine i naporne fizičke aktivnosti, odnosno „aktivnoj“ hipertermiji, naročito su izloženi sportisti i vojnici. Najčešći oblik toplotne bolesti kod vojnika je toplotna iscrpljenost (*heat exhaustion*), dijagnostikovana kod 70% obolelih, dok je njen najteži oblik toplotni udar usled fizičkog napora (*exertional heat stroke*)<sup>1</sup>. Mada se razlikuju prema težini i ishodu, ti dijagnostički entiteti imaju zajednička obeležja i posmatraju se kao različiti stadijumi istog patogenetskog procesa, a ne kao dva različita poremećaja. Aktuelni podaci navode da svake sedmice među vojnicima širom sveta od posledica toplotnog udara usled fizičkog napora umire 1,5–5/100 000 osoba<sup>2</sup>. U odnosu na klasični toplotni udar, toplotni udar usled fizičkog napora praćen je znatno većom smrtnošću, uz intenzivniji sistemski inflamacijski odgovor i rabdomiolizu, pored česte pojave sindroma multiorganske disfunkcije (MODS)<sup>3</sup>.

Pošto ishod toplotnog udara zavisi upravo od stepena oštećenja tkiva i organa, analiza tkivnih enzima u serumu tih bolesnika koristan je prognostički pokazatelj. U literaturi je najčešće opisano povećanje koncentracije alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST), laktat dehidrogenaze (LDH) i kreatin fosfokinaze (CK). Većina tih enzima nalazi se u skeletnim mišićima i srčanom mišiću, i kod rabdomiolize dolazi do porasta njihovih vrednosti tako da njihovo povećanje pouzdano ukazuje na intenzitet i raširenost oštećenja tkiva usled toplotne povrede<sup>4</sup>.

Aklimatizacija na toplotu pokazala se kao efikasna procedura za povećanje termotolerancije i umanjenje negativnog efekta toplotnog stresa na fizičku i radnu sposobnost, bilo da se izvodi pasivno, ponavljanim boravkom u toploj sredini, ili aktivno, uz dodatnu fizičku aktivnost<sup>5–7</sup>. Aklimatizacija se može izvoditi u prirodnoj sredini, ili u klimatskoj komori, pošto je fiziološki odgovor organizma sličan. Međutim, do sada nisu sprovedena istraživanja uticaja aklimatizacije na enzimski status čoveka i promene tog statusa u toplotnom stresu.

S obzirom na značaj aktivne hipertermije u vojnoj sredini i moguću prognostičku vrednost biohemijskih pokazatelja, cilj našeg ispitivanja bio je da se u populaciji mladih, zdravih i utreniranih muškaraca ispita uticaj toplotnog stresa usled fizičkog napora na koncentraciju enzima u serumu, kao i efekat desetodnevne pasivne, odnosno aktivne aklimatizacije u veštačkim uslovima na izabrane pokazatelje.

## Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno ukupno 40 muškaraca, studenata iste klase i odseka Vojne akademije u Beogradu, životne dobi 19–21 godine, podeljenih metodom slučajnog izbora u četiri jednake grupe. Od svakog ispitanika je dobijena pismena saglasnost u skladu sa standardima medicinskog obezbeđenja pri ispitivanju dejstva ekstremne topline ili hladnoće, pri čemu se svaki ispitanik

obavezao da će se do završetka ispitivanja pridržavati uputstva o neunošenju lekova, vitaminskih preparata, kafe, alkohola i energetskih napitaka<sup>8</sup>.

Najpre su izvršena standardna antropometrijska ispitivanja, kao i indirektno određivanje maksimalne potrošnje kiseonika ( $VO_{2max}$ )<sup>9</sup>. Ispitanici iz prve, kontrolne grupe (K) podvrgnuti su testu toplotnog stresa usled fizičkog napora u komfornim uslovima: 20 °C, ili WBGT 16° C (*web globe temperature* – indeks vlažnog i globus termometra). Druga, grupa neaklimatizovanih ispitanika (N) vršila je isti test u toplim uslovima (40° C, WBGT 25° C), kao i preostale dve grupe, koje su prethodno podvrgnute desetodnevnoj aklimatizaciji u klimatskoj komori (po tri sata dnevno, pri temperaturi od 35° C, relativnoj vlažnosti vazduha od 40%, strujanju vazduha ispod 0,1 m/s); aklimatizacija je u jednoj grupi sprovedena pasivno, uz mirovanje (P), a u drugoj aktivno, uz jednosatno hodanje po pokretnoj traci brzinom od 5,5 km/h (A).

Test toplotnog stresa usled fizičkog napora sastojao se od hodanja po pokretnoj traci (*Quinton Instruments*) brzinom 5,5 km/h, u izabranim temperaturnim uslovima. Ispitanici su nosili vojničku letnju uniformu, a dodatno su bili opterećeni težinom koja simulira opremu i lično naoružanje (ranac na leđima napunjen vrećicama sa peskom, ukupne mase 20 kg). Svaki ispitanik je za vreme testa pio običnu vodu *ad libitum*. Test je trajao maksimalno 90 minuta, a kriterijumi za prekid bili su dekompenzacija termoregulacije, odnosno dostizanje vrednosti timpanične temperature (Tty) od 39,5° C, ili frekvencije srčanog rada od 190 otkucaja/min, ili subjektivni osećaj nepodnošljivog napora<sup>10</sup>. Zdravstveno stanje ispitanika praćeno je tokom testa i pet sati nakon završetka testa, u skladu sa standardima medicinskog obezbeđenja, a nakon dva dana kontrolisani su EKG i krvni pritisak<sup>8</sup>.

Tokom testa mereni su mikroklimatski uslovi (*Light Laboratories* – Brighton, England, Type MiniLab). Unutrašnja temperatura tela merena je na bubnoj opni (Tty), tako što je termoelemenat (*Ellab Instruments*, Elektrolaboratoriet, Kopenhagen) svakih pet minuta uvođen u ušni kanal i plasiран što bliže bubnoj opni<sup>11</sup>. Rad srca praćen je neprekidno, telemetrijski (*Biotel 33*). Koncentracija ALT, AST, LDH i CK određivana je u serumu svakog ispitanika pre i posle testa standardnim komercijalnim reagensima (*Hitachi 921 Roche Diagnostics*).

Sva antropometrijska, ergometrijska i termofiziološka ispitivanja, kao i aklimatizacija izvedeni su u klimatskoj komori Instituta za higijenu Sektora za preventivnu medicinu vojnomedicinske akademije (VMA), a laboratorijske analize u Institutu za medicinsku biohemiju VMA. Ispitivanje je sprovedeno tokom decembra 2004. godine.

Podaci su predstavljeni aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Normalnost raspodele testirana je Šapiro-Vilksovim testom. Značajnost razlike između grupa testirana je Studentovim *t* testom za nezavisne uzorke, a razlike u istoj grupi pre i posle toplotnog stresa istim testom za vezane uzorke, ili Vilkoksonovim neparametarskim testom, sve iz statističkog paketa SPSS, verzija 10.0, uz nivo statističke značajnosti od 0,05.

## Rezultati

Antropometrijske i ergometrijske karakteristike ispitanika pokazane su u tabeli 1. Grupe se nisu statistički značaj-

je prekinut nakon 60–80 minuta zbog dostizanja granične vrednosti Tty.

Tokom prvih 20 minuta testa (dok se nije uspostavilo znojenje), došlo je do porasta prosečne vrednosti Tty (slika 2), na-

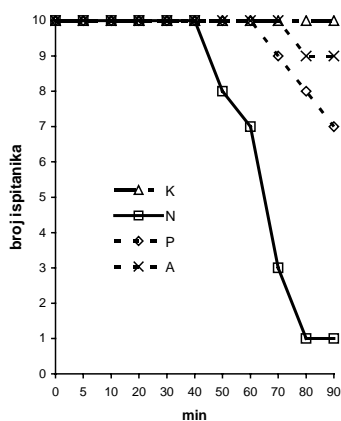
Tabela 1

### Antropometrijske i ergometrijske karakteristike ispitanika ( $\bar{x} \pm SD$ )

Grupa	Telesna visina (cm)	Telesna masa (kg)	Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	Sadržaj masti (%)	VO <sub>2max</sub> (ml/min/kg)
Kontrolna	179,6 ± 4,6	78,13 ± 5,32	24,29 ± 1,95	17,06 ± 4,47	56,6 ± 5,91
Neaklimatizovana	181,9 ± 3,1	75,87 ± 6,61	22,9 ± 1,88	16,84 ± 2,44	62,9 ± 10,08
Pasivno aklimatizovana	183,7 ± 3,7	73,96 ± 3,4	21,9 ± 1,3	15,7 ± 1,9	55,1 ± 5,1
Aktivno aklimatizovana	179,2 ± 5,0	73,72 ± 9,4	22,9 ± 2,2	16,9 ± 3,8	56,2 ± 7,7

VO<sub>2max</sub> – maksimalna potrošnja kiseonika

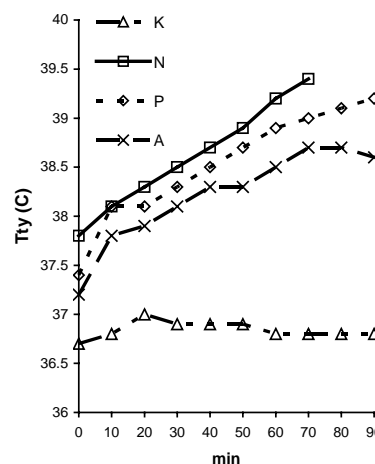
no razlikovale ni prema jednom pokazatelju. Nijedan ispitanik nije u toku ili posle testa pokazao bilo koji simptom toplotnog udara, kao ni bilo kakvog drugog poremećaja vezanog za ozbiljne oblike toplotne bolesti. Prema ranije objavljenim rezultatima ispitivanja vođeno elektrolitske homeostaze, ni u jednom slučaju nije došlo do dehidracije, koja bi prouzrokovala hemokonzraciju. U grupi K svi ispitanici završili su 90-minutni test, dok je u grupi N to uspeo samo jedan ispitanik (slika 1). Kod ostalih ispitanika iz grupe N,



Sl. 1 – Broj ispitanika u svakoj grupi tokom testa toplotnog stresa

K – kontrolna grupa; N – grupa neaklimatizovanih ispitanika; P – pasivno aklimatizovani ispitanici; A – aktivno aklimatizovani ispitanici

test je prekinut nakon 45–70 minuta, kod većine usled dostizanja granične vrednosti Tty (39,5° C), a kod manjeg broja usled subjektivnog doživljaja nepodnošljivog napora. U aklimatizovanim grupama, većina ispitanika završila je kompletan test; kod tri ispitanika u grupi P i jednog u grupi A test



Sl. 2 – Prosečne vrednosti timpanične temperature (Tty) tokom testa toplotnog stresa

K – kontrolna grupa; N – grupa neaklimatizovanih ispitanika; P – pasivno aklimatizovani ispitanici; A – aktivno aklimatizovani ispitanici

kon čega je u grupi K zabeležen blag pad, dok je u grupama koje su test izvodile u toploj sredini Tty ravnomerno rasla, uz nešto niže vrednosti u aklimatizovanim grupama (bez statističke značajnosti). Frekvencija srčanog rada imala je obrazac sličan obrascu Tty, s tim da granica od 190 otkucaja/min ni kod jednog ispitanika nije dostignuta (slika 3).

U grupi N došlo je do značajnog povećanja serumskih koncentracija svih ispitivanih enzima (tabela 2). Koncentracija ALT porasla je sa 42,5 ± 4,2 na 48,1 ± 3,75 U/L ( $p < 0,01$ ), AST sa 24,9 ± 5,1 na 33,4 ± 4,48 U/l ( $p < 0,01$ ), LDH sa 160,6 ± 20,2 na 195,7 ± 22,6 U/l ( $p < 0,001$ ), a CK sa 215,5 ± 91,2 na 279,1 ± 117,5 ( $p < 0,05$ ). Ni pasivno ni aktivno aklimatizovani ispitanici nisu pokazali značajne promene koncentracije ALT i AST ( $p > 0,05$ ), za razliku od kon-

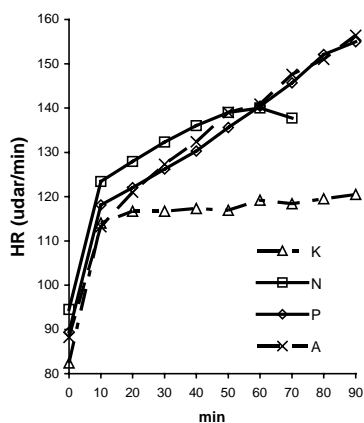
Tabela 2

### Koncentracije enzima u serumu pre i posle testa toplotnog stresa ( $\bar{x} \pm SD$ )

Grupa	ALT (U/L)		AST (U/L)		LDH (U/L)		CK (U/L)	
	pre testa	posle testa	pre testa	posle testa	pre testa	posle testa	pre testa	posle testa
Kontrolna	49,9 ± 9,5	44,1 ± 8,9	34,2 ± 7,4	32,3 ± 5,6	190 ± 15,4	201,9 ± 12,3**	212,7 ± 76,8	272,5 ± 114,8
Neaklimatizovana	42,5 ± 4,2	48,1 ± 3,72**	24,9 ± 5,1	33,4 ± 4,48**	160,6 ± 20,2	195,7 ± 22,6***	215,5 ± 91,2	279,1 ± 117,5*
Pasivno aklimatizovana	44,4 ± 6,6	45,9 ± 10,1	29,8 ± 4,5	32,6 ± 5,2	180,6 ± 19,6	205,5 ± 24,5**	190,5 ± 27,8	306,7 ± 131,2*
Aktivno aklimatizovana	46,0 ± 7,1	49,0 ± 7,6	25,0 ± 3,1	31,0 ± 6,2	166,6 ± 15,2	215,1 ± 13,7***	163,7 ± 47,6	310,4 ± 162,1**

ALT – alanin aminotransferaza; AST – aspartat aminotransferaza; LDH – laktat dehidrogenaza; CK – kreatin kinaza;

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  prema vrednostima pre testa



Sl. 3 – Prosečna vrednost frekvencije srčanog rada (HR) tokom testa toplotnog stresa

K – kontrolna grupa; N – grupa neaklimatizovanih ispitanika; P – pasivno aklimatizovani ispitanici; A – aktivno aklimatizovani ispitanici

centracije CK koja je značajno porasla i u ovim grupama: u P grupi sa  $190,5 \pm 27,8$  na  $306,7 \pm 131,2$  U/l ( $p < 0,05$ ), a u A grupi sa  $163,7 \pm 47,6$  na  $310,4 \pm 162,1$  U/l ( $p < 0,05$ ). Serumna koncentracija LDH bila je u svim grupama statistički značajno veća nakon testa, bez obzira na to da li je test izvođen u termoneutralnim ili u toplim uslovima (tabela 2).

### Diskusija

Smanjena fizička, kognitivna i radna sposobnost predstavlja dobro poznatu posledicu toplotnog stresa<sup>12, 13</sup>. Ova pojava je naročito značajna za vojnu službu. Vodiči za vojnu obuku upućuju na to da aklimatizovani pojedinci, uz adekvatnu nadoknadu tečnosti, u toku neprekidnog fizičkog rada mogu tolerisati visoke vrednosti unutrašnje telesne temperature, čak nivoa  $40^\circ\text{C}$ , a tokom borbenih dejstava i više<sup>2</sup>. Utrenirane osobe poseduju veliku termotoleranciju što pokazuju i rezultati ispitivanja sprovedenog u populaciji mladih takmičara u tenisu (14 godina), kod kojih su u toku takmičenja zabeležene vrednosti unutrašnje temperature i do  $39^\circ\text{C}$ , bez pojave subjektivnih tegoba<sup>14</sup>. Vojnici i sportisti često su izloženi toplotnom stresu produženog trajanja (a toplotno opterećenje organizama ne zavisi samo od porasta unutrašnje temperature, već i od trajanja izloženosti), pri čemu visoka motivacija dovodi do toga da se simptomi toplotne bolesti ne prepoznaju na vreme. Sve to, u kombinaciji sa subjektivnom tolerancijom visoke unutrašnje temperature, paradoksalno povećava podložnost ove populacije za razvoj težih oblika toplotne bolesti. Zato se nameće potreba za pronalaženjem lako dostupnih serumskih pokazatelja, koji bi adekvatno odražavali stepen oštećenja tkiva usled toplotne povrede.

Kada je u pitanju klasična hipertermija, odnosno klasičan toplotni udar, autori se slažu da se koncentracija LDH može koristiti kao pouzdan serumski pokazatelj ishoda; međutim, u slučaju hipertermije usled fizičkog napora, taj enzim gubi svoju prognostičku vrednost<sup>15</sup>. Sličan problem pouzdanosti javlja se i kod CK, pošto u slučaju klasičnog toplotnog udara vrednosti CK iznad 200 U/l na prijemu sa dosta velikom pouzdanošću ukazuju na razvoj MODS-a<sup>16, 17</sup>. Međutim, pri fizičkom naporu, čak i bez toplotnog stresa, koncentracija CK preko 200 U/l nije nikakva retkost, već redovna pojava koja nije udružena sa toplotnom bolešću, a posebno ne sa MODS-om, što potvrđuju i naši rezultati.

tracija CK preko 200 U/l nije nikakva retkost, već redovna pojava koja nije udružena sa toplotnom bolešću, a posebno ne sa MODS-om, što potvrđuju i naši rezultati.

Za razliku od biohemijskih promena kod bolesnika sa toplotnim udarom, u literaturi se retko mogu naći radovi koji opisuju promene pri toplotnoj iscrpljenosti, iako je ona najčešći oblik toplotne bolesti u vojsci<sup>1</sup>. Ima autora koji navode da se profil enzima u plazmi gotovo ne razlikuje pri toplotnom udaru i toplotnoj iscrpljenosti usled fizičkog napora<sup>18</sup>. Naročito je interesantno istraživanje Costrinija i sar.<sup>19</sup>, pošto su rezultati dobijeni ispitivanjem neaklimatizovanih regruta tokom osnovne obuke u toploj sredini. Na prijemu su vrednosti ALT i AST i u grupi sa toplotnim udarom i sa toplotnom iscrpljenošću bile normalne, dok su koncentracije LDH i CK u obe grupe bile povišene i to bez razlike. Međutim, u toku daljeg praćenja obolelih, autori su uočili da se koncentracija ovih enzima u grupi vojnika sa toplotnom iscrpljenošću smanjuje, a u grupi sa toplotnim udarom nastavlja da raste, tako da se nakon 12 sati uočava statistički značajna razlika između njih.

U populaciji australijskih rudara sprovedeno je 2005. godine još jedno ispitivanje promena serumskih enzima u toplotnoj iscrpljenosti<sup>20</sup>. Ispitanici u toj studiji takođe su bili muškarci, ali su u odnosu na naše vojnike bili stariji (prosečno 33 godine), slabije utrenirani ( $\text{VO}_{2\text{max}}$  prosečno 43 ml/kg/min) i nešto gojazniji (indeks telesne mase  $29,6 \text{ kg/m}^2$ ). Indeks vlažnog i globus termometra WBGT iznosio je  $31,5^\circ\text{C}$ , a intenzitet fizičkog napora nije poznat. Koncentracije serumskih enzima bile su potpuno normale, uprkos postavljenoj dijagnozi toplotne iscrpljenosti (ALT  $30 \pm 18,2$ , AST  $30 \pm 8,8$ , LDH  $180 \pm 40$  i CK  $180 \pm 167$  U/l).

Merenje koncentracije enzima u serumu naših ispitanika pre početka testa ukazuje na to da su vrednosti LDH i CK kod njih nešto veće od očekivanih vrednosti u celoj populaciji, ali ni kod jednog ispitanika nisu bile izvan normalnog opsega. Slično povećanje bazalnih vrednosti Kew i sar.<sup>21</sup> izmerili su u populaciji rudara iz Južnoafričke republike, što su objasnili njihovom svakodnevnom izloženošću fizičkom naporu i minornoj traumi mišića.

Uslovi našeg eksperimenta podrazumevaju kombinovani uticaj toplotnog stresa i fizičkog napora, karakterističan za vojnu službu. Međutim, to komplikuje tumačenje dobijenih rezultata, pošto treba razjasniti obrazac oslobađanja enzima pod uticajem hipertermije, fizičkog napora i ukupnog stresa.

Razlika u frekvenciji srčanog rada između grupe K i grupa koje su ga izvodile u toploj sredini, približno opisuje razliku u intenzitetu ukupnog stresa koja se može pripisati dejstvu toplote. Pošto je fizički napor u svim grupama imao isti intenzitet, a u svim grupama takođe bez razlike, zabeležen je porast koncentracije LDH nakon testa, to znači da porast koncentracije LDH ukazuje isključivo na nivo stresa usled fizičkog napora.

Za razliku od LDH, koncentracija CK u toku testa povećala se samo u grupama koje su dodatno izložene i toplotnom stresu, a izmerene vrednosti prevazilaze normalan opseg. Naše ispitivanje u tom smislu potvrđuje rezultate koji su dobijeni u eksperimentalnom modelu dejstva različitih kombinacija toplotnog stresa i fizičkog napora kod životinja, gde

se vrednosti LDH, u odnosu na izmerene u termoneutralnoj sredini bez fizičkog napora, značajno povećavaju kako prilikom fizičkog napora, tako i prilikom kombinacije fizičkog napora i toplotnog stresa<sup>22</sup>. Međutim, i u ovoj studiji vrednosti CK porasle su samo kada su životinje bile izložene fizičkom naporu u toploj sredini.

Kreatin kinaza, koja se pojačano oslobađa u toplotnom stresu, uglavnom je iz skeletnih mišića, a moguće i iz jetre. U slučajevima toplotnog udara CK može nastati i zbog rabdomiolize i mioglobinurije, koje se javljaju naročito u kombinaciji hipertermije i fizičkog napora. Međutim, serumska koncentracija CK povećava se i nakon intenzivnog fizičkog napora, naročito kod neutreniranih osoba, što je sasvim razumljivo, pošto do oslobađanja CK dolazi usled oštećenja sarkomere skeletnih mišićnih ćelija. Naporna sportska aktivnost koja izaziva ta oštećenja (na primer maratonska trka ili trening koji uključuje snažne ekscentrične mišićne kontrakcije) može da dovede do povećanja serumske koncentracije CK koja traje oko 24 sata i tokom odmora se postepeno vraća na bazalni nivo<sup>23</sup>.

Koncentracija CK, prema našim rezultatima, odražava nivo ukupnog stresa, odnosno simultano opterećenje fizičkim naporom i toplotom. Izmerene vrednosti CK nakon testa u aklimatizovanim grupama bile su značajno veće nego u grupi N. Iako je u sve tri grupe nametnut jednak intenzitet ukupnog stresa (fizički napor i toplota), ispitanici u grupama P i A bili su 20–50 minuta duže izloženi stresu od vojnika iz grupe N, tako da je njihovo opterećenje zbog tog činioca bilo značajno veće, što se odrazilo na konačnu koncentraciju CK.

Međutim, koncentracije ALT i AST bile su samo u grupi N značajno veće posle testa u odnosu na koncentracije pre njega, uz napomenu da ni jedan rezultat nije izvan normalnog opsega. Izrazito povećanje transaminaza redovno je prisutno u serumu obolelih od toplotnog udara. Podaci iz literature ukazuju na to da 2/3 bolesnika sa klasičnim toplotnim udarom ima dvostruko veće vrednosti ALT i AST od normalnih vrednosti, a smatra se da koncentracija preko 80 U/L izmerena kod osoba sa hipertermijom, ukazuje na razvoj toplotnog udara<sup>17, 24</sup>. Toplota nesumnjivo oštećuje hepatocite, a Rowell i sar.<sup>25</sup> još 1968. godine ukazali su na to da je kod dobrovoljaca podvrgnutim kombinaciji fizičkog napora i hipertermije temperatura izmerena u hepatičnoj venskoj krvi čak za 1,5° C veća nego unutrašnja telesna temperatura, i da

to povećanje može da doprinese oštećenju hepatocita. Prema našim rezultatima, aklimatizacija u potpunosti sprečava povećano oslobađanje ALT i AST u toplotnom stresu usled fizičkog napora, a taj uticaj se može objasniti sporijim porastom unutrašnje temperature kod aklimatizovanih ispitanika, uz dostizanje niže konačne vrednosti. U literaturi je opisano da visina unutrašnje temperature između 41,6 i 42° C predstavlja „kritični toplotni maksimum“ koji dovodi do znatnog povećanja serumske koncentracije AST, ALT i alkalne fosfataze<sup>26</sup>. Pokazano je da se takav enzimski porast može javiti i kao posledica intenzivnog fizičkog napora, s tim da utrenirani pojedinci pokazuju bitno manji porast većine serumskih enzima<sup>27, 28</sup>.

Prema rezultatima našeg rada, toplotni stres je doveo do blagog poremećaja enzimskog sistema kod neaklimatizovanih ispitanika, koji se ogledao u statistički značajnom povećanju serumske koncentracije ALT, AST, LDH i CK. Međutim, uprkos visokom nivou toplotnog opterećenja, ni kod jednog ispitanika nije došlo do pojave ozbiljnijeg enzimskog ekscesa. Naši rezultati takođe ukazuju na to da je desetodnevna aklimatizacija dovela do delimične prevencije nepovoljnog uticaja toplotnog stresa usled fizičkog napora na enzimsku aktivnost vojnika. Uprkos skoro jednakom stepenu toplotnog opterećenja, merenog kroz Tty i frekvenciju srčanog rada, aklimatizovani vojnici nisu pokazivali nikakve promene koncentracije ALT i AST. Međutim, statistički značajno povećanje koncentracije CK kod aklimatizovanih vojnika ukazuje na to da se ovaj enzim pojačano oslobađa prilikom fizičkog napora u toploj sredini, bez obzira na stanje aklimatizacije. Koncentracija LDH je statistički značajno povećana u svim grupama, uključujući i onu grupu koja je test izvodila u termoneutralnoj sredini.

## Zaključak

Rezultati ovog eksperimenta sugerišu da među ispitivanim enzimima koncentracija LDH ukazuje isključivo na intenzitet fizičkog napora, a ne na intenzitet toplotnog stresa. Do porasta ostalih enzima dolazi kada se fizički napor kombinuje sa toplim uslovima sredine, s tim da se desetodnevnom aklimatizacijom, bilo aktivnom, bilo pasivnom, sprečava povećano oslobađanje ALT i AST, ali ne i CK.

## L I T E R A T U R A

1. *Technical bulletin*. (TB MED) 507/AFPAM. Medical Surveillance System 2003. p. 48–152.
2. Epstein Y, Hadad E, Shapiro Y. Pathological factors underlying hyperthermia. *J. Thermal Biol* 2004; 29: 487–94.
3. Yan YE, Zhao YQ, Wang H, Fan M. Pathophysiological factors underlying heatstroke. *Med Hypotheses* 2006; 67(3): 609–17.
4. Deutsch M, Koskinas J, Emmanuel T, Kountouras D, Hadziyannis S. Heat stroke and multi-organ failure with liver involvement in an asylum-seeking refugee. *J Emerg Med* 2006; 31(3): 255–7.
5. Wendt D, van Loon LJ, Lichtenbelt WD. Thermoregulation during exercise in the heat: strategies for maintaining health and performance. *Sports Med* 2007; 37(8): 669–82.
6. Patterson MJ, Stocks JM, Taylor NA. Sustained and generalized extracellular fluid expansion following heat acclimation. *J Physiol* 2004; 559(Pt 1): 327–34.
7. Radaković SS, Marić J, Rubežić V, Surbatović M, Raden S. Effect of acclimation on changes in water and electrolyte homeostasis in soldiers during exertional heat stress. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(3): 199–204. (Serbian)
8. Ergonomics of the thermal environment - Medical supervision of individuals exposed to extreme hot or cold environments. ISO 12894:2001E. Geneva: International Organisation for Standardisation; 2001.
9. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res* 1971; 3(6): 323–32.
10. Selkirk GA, McLellan TM. Influence of aerobic fitness and body fatness on tolerance to uncompensable heat stress. *J Appl Physiol* 2001; 91(5): 2055–63.

11. Evaluation of thermal strain by physiological measurements. ISO 9886:2004 E. Geneva: International Organisation for Standardisation; 2004.
12. Donaldson GC, Keatinge WR, Saunders RD. Cardiovascular responses to heat stress and their adverse consequences in healthy and vulnerable human populations. *Int J Hyperthermia* 2003; 19(3): 225–35.
13. Radakovic SS, Maric J, Surbatovic M, Radjen S, Stefanova E, Stankovic N, et al. Effects of acclimation on cognitive performance in soldiers during exertional heat stress. *Mil Med* 2007; 172(2): 133–6.
14. Bergeron MF, McLeod KS, Coyle JF. Core body temperature during competition in the heat: National Boys' 14s Junior Championships. *Br J Sports Med* 2007; 41(11): 779–83.
15. Alzgeer AH, el-Hazmi MA, Warys AS, Ansari ZA, Yrkendi MS. Serum enzymes in heat stroke: prognostic implication. *Clin Chem* 1997; 43(7): 1182–7.
16. Broessner G, Beer R, Franz G, Lackner P, Engelhardt K, Brenneis C, et al. Case report: severe heat stroke with multiple organ dysfunction - a novel intravascular treatment approach. *Crit Care* 2005; 9(5): R498–501.
17. Varghese GM, John G, Thomas K, Abraham OC, Mathai D. Predictors of multi-organ dysfunction in heatstroke. *Emerg Med J* 2005; 22(3): 185–7.
18. Noakes TD, Kotzenberg G, McArthur PS, Dykman J. Elevated serum creatine kinase MB and creatine kinase BB-isoenzyme fractions after ultra-marathon running. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1983; 52(1): 75–9.
19. Costrini AM, Pitt HA, Gustafson AB, Uddin DE. Cardiovascular and metabolic manifestations of heat stroke and severe heat exhaustion. *Am J Med* 1979; 66(2): 296–302.
20. Donoghue AM, Sinclair MJ, Bates GP. Heat exhaustion in a deep underground metalliferous mine. *Occup Environ Med* 2000; 57: 165–74.
21. Kew M, Bersohn I, Seftel H. The diagnostic and prognostic significance of the serum enzyme changes in heatstroke. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971; 65(3): 325–30.
22. van der Linde A, Kielblock AJ, Rex DA, Terblanche SE. Diagnostic and prognostic criteria for heat stroke with special reference to plasma enzyme and isoenzyme release patterns. *Int J Biochem* 1992; 24(3): 477–85.
23. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull* 2007; 81(82): 209–30.
24. LoVecchio F, Pizzon AF, Berrett C, Balls A. Outcomes after environmental hyperthermia. *Am J Emerg Med* 2007; 25(4): 442–4.
25. Rowell LB, Brengelmann GL, Blackmon JR, Twiss RD, Kusumi F. Splanchnic blood flow and metabolism in heat-stressed man. *J Appl Physiol* 1968; 24(4): 475–84.
26. Bynum GC, Pandolf KB, Schnette WH. Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum. *Am J Physiol* 1978; 235: 228–36.
27. Griffiths PD. Serum levels of ATP: creatine phosphotransferase (creatine kinase). The normal range and effect of muscular activity. *Clin Chim Acta* 1966; 13(4): 413–20.
28. Hunter JB, Critz JB. Effect of training on plasma enzyme levels in man. *J Appl Physiol* 1971; 31(1): 20–3.

Rad primljen 1. IX 2008.