

تأثیر مصرف همزمان استازولامید و تئوفیلین بر پیشگیری از علائم بیماری حاد کوهستان

روح الله رنجبر^۱، عبدالحمید حبیبی^۲، وحید رحیمی^۳

^۱ هیئت علمی دانشگاه شهید چمران اهواز

^۲ هیئت علمی دانشگاه شهید چمران اهواز

^۳ کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی محض دانشگاه شهید چمران اهواز

چکیده

مقاله حاضر به منظور بررسی تأثیر مصرف همزمان استازولامید و تئوفیلین بر پیشگیری از علائم بیماری حاد کوهستان انجام گرفت. برای این هدف، ۳۳ نفر از کوهنوردان هیئت کوهنوردی شهرستان گچساران به صورت نمونه‌گیری هدفمند پس از تکمیل پرسشنامه اطلاعات فردی و پزشکی به صورت تصادفی به سه گروه استازولامید+تئوفیلین (۱۱ نفر) و استازولامید+دارونما (۱۱ نفر) و تئوفیلین+دارونما (۱۱ نفر) تقسیم شدند. گروه استازولامید مقدار ۱۲۵ میلی‌گرم استازولامید و گروه تئوفیلین ۱۵۰ میلی‌گرم تئوفیلین و گروه ترکیبی هم‌زمان ۱۲۵ میلی‌گرم استازولامید و ۱۵۰ میلی‌گرم تئوفیلین به‌عنوان دارو ۲۴ ساعت قبل از صعود دو بار در روز بافاصله هر ۱۲ ساعت شروع به مصرف کردند و تا ۱۲ ساعت بعد از استقرار در ارتفاع ۴۳۵۰ متری به مصرف ادامه دادند اندازه‌گیری‌های اشباع اکسیژن سرخرگی، فشار خون و ضربان قلب در چهار ارتفاع (۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) اندازه‌گیری شد و میزان بیماری حاد کوهستان توسط مقیاس لاک لوئیز در سه ارتفاع (۳۳۰۰، ۴۰۰۰، ۴۳۵۰) اندازه‌گیری شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک، آزمون لون، آزمون واریانس با اندازه‌گیری مکرر، آزمون آنالیز واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی بنفرونی برای داده‌های طبیعی در سطح معناداری $\alpha < 0/05$ استفاده شد. یافته‌ها نشان داد که مصرف هم‌زمان استازولامید و تئوفیلین بر میزان اشباع اکسیژن خون سرخرگی، ضربان قلب و بیماری حاد کوهستان در ارتفاعات مختلف تأثیر داشت ($p < 0/05$)؛ که با افزایش ارتفاع میزان هر یک از این فاکتورها افزایش پیدا کرده بود؛ اما بین میزان اشباع اکسیژن خون سرخرگی سه گروه آزمایشی (مصرف استازولامید، تئوفیلین و ترکیب) در ارتفاعات مختلف تفاوت معناداری وجود نداشت ($p > 0/05$). ولی در دو ارتفاع ۸۷۰ و ۴۰۰۰ متر ضربان قلب گروه تئوفیلین از گروه استازولامید و ترکیب بیشتر بود. همچنین در سه ارتفاع ۳۳۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر بیماری حاد کوهستان گروه تئوفیلین از گروه استازولامید و ترکیب بیشتر بود. همچنین نتایج نشان داد مصرف هم‌زمان استازولامید و تئوفیلین بر میزان فشارخون در ارتفاعات مختلف تأثیر معناداری نداشت ($p > 0/05$). اما میزان فشارخون سه گروه آزمایشی در دو ارتفاع ۳۲۰۰ و ۴۰۰۰ متر گروه تئوفیلین از گروه استازولامید و ترکیب بیشتر بود.

کلید واژه‌ها: بیماری حاد کوهستان، کوهنوردی، استازولامید، تئوفیلین

مقدمه

طبق آمار سازمان بهداشت جهانی^۱ حدود ۱۴۰ میلیون نفر به طور دائم در ارتفاعات بالاتر از ۲۵۰۰ متر زندگی می‌کنند (سازمان بهداشت جهانی، ۱۹۹۶). تعداد افرادی که برای کار (ارتشیان، معدن کاران، کارگران ساختمانی و ستاره شناسان)، برای جستجوی ماجراجویی یا تفریح (اسکی، کوه‌پیمایی و کوهنوردی) به ارتفاعات سفر می‌کنند، در دهه‌های اخیر بسیار افزایش یافته است. بیماری‌های حاد در ارتفاع، شرایط بالقوه جدی هستند که می‌توانند افراد سالم را تحت تأثیر قرار دهند و افرادی که خیلی سریع به ارتفاع صعود می‌کنند دچار این بیماری‌ها می‌شوند، این بیماری‌ها شامل سردرد در ارتفاع زیاد، بیماری حاد کوهستان^۲، ادم مغزی در ارتفاع زیاد، ادم ریوی در ارتفاع زیاد (ایمری و همکاران،^۳ ۲۰۱۱)، سندرم سرفه در ارتفاع زیاد (لیخت و توگی،^۴ ۱۹۹۸)، رتینوپاتی در ارتفاع زیاد (باتلر و همکاران،^۵ ۱۹۹۲) و اختلال عصبی گذرا در ارتفاع زیاد (کوشی و همکاران،^۶ ۲۰۰۲) یا فراموشی در ارتفاع زیاد می‌شوند (لچ و بیشاپ،^۷ ۲۰۰۰). گسترش ورزش‌های مرتبط با ارتفاعات مانند اسکی، پاراگلایدر، آلپاین آتلون و رشته‌های تخصصی ورزش کوهنوردی از یک سو و از سوی دیگر سهولت دستیابی به ارتفاعات، با استفاده از وسایل صعود مانند تله کابین باعث شده است جمعیت قابل توجهی در سراسر جهان درگیر مسائل مرتبط با ارتفاعات باشند (مون^۸ و همکاران، ۲۰۰۵).

مبانی نظری

پاسخ‌های حاد فیزیولوژیکی به هیپوکسی

هیپوکسی حاد منجر به تعدادی از پاسخ‌های فیزیولوژیکی جبرانی کاملاً ثابت می‌شود که شامل تزریق بیش‌ازحد و افزایش ضربان قلب در حال استراحت است (گرمینگر و همکاران،^۹ ۲۰۱۷). درحالی‌که افزایش سطح دی‌اکسید کربن محرک اصلی تهویه در سطح دریا در کمبود اکسیژن است، تنها در صورت افزایش فشار نسبی اکسیژن در حدود ۱۰۰ میلی‌متر جیوه (۱۳،۳ کیلو پاسکال) که برابر است با ارتفاع تقریبی ۳۰۰۰ متر، تهویه را افزایش می‌دهد. با توجه به شکل منحنی تفکیک اکسیژن در این فشار اکسیژن الهام گرفته، فشار اکسیژن آلوئولی (PaO₂) در حدود ۶۰ میلی‌متر جیوه (۸ کیلو پاسکال) است و با افزایش بیشتر در کاهش اکسیژن، تهویه به صورت نمایی افزایش می‌یابد (هوپر و ملور،^{۱۰} ۲۰۱۱).

بیماری مرتبط با ارتفاع زیاد

علائم مربوط به ارتفاع زیاد یکی از بزرگ‌ترین موانع برای تکمیل هرگونه فعالیت مهم (ارتفاع ۲۰۰۰ متر) است. این‌ها معمولاً به شکل یکی از چندین سندرم شناخته‌شده وجود دارند که شایع‌ترین آن‌ها بیماری حاد کوهی (AMS) است (لوکس و همکاران، ۲۰۱۷). بیماری حاد کوهستان از نظر تاریخی به عنوان سندرم علائم غیراختصاصی که شامل سردرد و خستگی، تغییر اشتها، سرگیجه و بی‌خوابی در حضور افزایش ارتفاع تعریف شده است. هر یک از این پنج علامت در مقیاس شدت از ۰ (موجود نیست) تا ۳ (شدید) درجه‌بندی می‌شوند. نمره کل < ۳، در صورت وجود سردرد، به طور سنتی برای بیماری حاد کوهستان تشخیص داده می‌شود (روچ و همکاران،^{۱۱} ۲۰۱۸). تعریف بیماری حاد کوهستان اخیراً تجدیدنظر شده است، دلیل این به‌روزرسانی این تعریف مربوط به موضوعاتی درباره گنجاندن کیفیت خواب در تعریف بیماری حاد کوهستان است. به‌خوبی

¹. The World Health Organization

² AMS: Acute Mountain Sickness

³. Imray et al

⁴. Licht & Tuggy

⁵. Butler et al

⁶. Cauchy et al

⁷. Litch & Bishop

⁸. Moon

⁹. Grimminger et al

¹⁰. Hooper & Mellor

¹¹. Roach et al

گزارش شده است که درحالی که آشفتگی خواب در ارتفاع بسیار شایع است، اما از سایر علائم بیماری حاد کوهستان مغایرت دارد (هال و همکاران،^{۱۲} ۲۰۱۴؛ مک ایننیس و همکاران،^{۱۳} ۲۰۱۳).
بیماری حاد کوهستان معمولاً < ۶ ساعت پس از افزایش ارتفاع ایجاد می‌شود و نباید آن را با علائم گیج‌کننده مربوط به مسافرت (به‌عنوان مثال خستگی و کمبود آب) یا پاسخ به هیپوکسی حاد (در بالا) اشتباه گرفت. درحالی که بیماری حاد کوهستان معمولاً یک سندرم نسبتاً خوش‌خیم و خود محدودکننده است، شناسایی و مدیریت مؤثر آن بسیار مهم است. این می‌تواند به سرعت بدتر شده و به توسعه ادم مغزی در ارتفاع بالا منجر شود (بارتس و گیسیس، ۲۰۰۷).

سازگاری‌های قلبی عروقی با ارتفاع بالا

پاسخ‌های قلبی عروقی به ارتفاع بالا به‌خوبی توصیف شده است (بووس و همکاران، ۲۰۱۳). هیپوکسی هیپوباریک در ارتفاع بالا منجر به افزایش فعالیت سمپاتیک در حال استراحت و در نتیجه افزایش ضربان قلب در حال استراحت و تغییرات متغیر فشارخون بازویی می‌شود (فیشتی و همکاران،^{۱۴} ۲۰۰۰).

پیش‌بینی بیماری کوهستان

بسیاری از محققان به دنبال راه‌هایی برای پیش‌بینی بیماری حاد کوهستان بوده‌اند. پاسخ تهویه کم اکسیژن (HVR) به‌عنوان یک شاخص حساسیت به بیماری حاد کوهستان پیشنهاد شده است، اما برخی از مطالعات میدانی هیچ ارتباطی بین HVR و بیماری حاد کوهستان پیدا نکرده‌اند (ساتن و همکاران، ۱۹۷۶، هوهنهاوس و همکاران،^{۱۵} ۱۹۹۵، برتس و همکاران، ۲۰۰۲).

علائم و تشخیص

بیماری حاد کوهستان با توجه به افزایش در ارتفاع، وجود سردرد و حداقل یکی از علائم زیر تشخیص داده می‌شود: ناراحتی دستگاه گوارش، خستگی، سرگیجه یا بی‌خوابی (هاکت و اولز،^{۱۶} ۱۹۹۲). علائم ادم ریوی در ارتفاع زیاد شامل تنگی نفس همراه با ورزش، پیشرفت در تنگی نفس در حالت استراحت و سرفه خشک است که با خلط آغشته به خون تولید می‌شود. ممکن است کراکل در سمع قفسه سینه وجود داشته باشد. در صورت عدم درمان بیماری، ضعف فزاینده، تحمل ورزش ضعیف، هیپوکسمی عمیق و مرگ ممکن است اتفاق بیفتد (باری و پولارد،^{۱۷} ۲۰۰۳، ایمرای و همکاران،^{۱۸} ۲۰۱۱). اشباع اکسیژن شریانی (SpO₂) گفته شده است که برای ادم ریوی در ارتفاع زیاد اگر کمتر از ۷۰٪ از ارتفاع ۵۵۰۰ متر باشد تشخیصی است، اما درجه اشباع شدن به‌تنهایی نشانه قابل‌اعتمادی برای ادم ریوی در ارتفاع زیاد نیست (سارتوری و همکاران،^{۱۹} ۲۰۰۲).

پژوهش‌های انجام‌شده در داخل کشور

تادیبی و چراغی (۱۳۹۹) در تحقیقی تحت عنوان "مقایسه سطوح سرمی آرکسین A بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به کوه‌گرفتگی حاد" انجام دادند نتایج نشان داد که، نیمی از آزمودنی‌ها به کوه‌گرفتگی حاد مبتلا شدند. آزمون تی مستقل نشان داد آزمودنی‌هایی که در ارتفاع به کوه‌گرفتگی حاد مبتلا شدند، به طور معناداری سطوح آرکسین A پایین تری در تهران داشتند اما، پس از گذشت ۳۰ دقیقه و نیز ۲۴ ساعت در ارتفاع، سطوح آرکسین A مبتلایان و غیرمبتلایان تفاوت

12. Hall et al

13. MacInnis et al

14. Fischetti et al

15. Hohenhaus et al

16. Hackett and Oelz

17. Barry & Pollard

18. Imray et al

19. Sartori et al

معناداری نداشت. سطوح آرکسین A در تهران و همچنین ۳۰ دقیقه پس از رسیدن به ارتفاع، همبستگی منفی معناداری با امتیاز پرسشنامه لیک‌لویس داشتند. بنابراین در نتیجه گیری کلی می‌توان سطوح سرمی آرکسین A در ارتفاع پایین را به عنوان شاخصی برای شناسایی افراد مستعد به کوه‌گرفتنی حاد در ارتفاع بالا در نظر گرفت.

فیاض و همکاران (۱۳۹۶) در تحقیقی که تحت عنوان "نقش عوامل مشتق از سلول‌های آندوتلیال در پیشگیری از بروز بیماری حاد کوهستان" انجام دادند نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که پاسخ پروتئین‌های موردنظر پس از قرار گرفتن در معرض ارتفاع در افراد مقاوم به بیماری حاد کوهستان نسبت به افراد حساس به بیماری حاد کوهستان بیشتر است و حساسیت به بیماری حاد کوهستان ممکن است با پاسخ کمتر VEGF وادنوتلین-۱ مرتبط باشد.

تأدیبی و همکاران (۱۳۹۶) در تحقیقی تحت عنوان "نقش پاسخ‌های هورمونی اورکسین A و HIF-1 در بروز کوه‌گرفتنی حاد (AMS)" بررسی کردند و نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که سطح آرکسین A و HIF-1 در سطح دریا ارتباط معکوسی با کوه‌گرفتنی حاد دارد. پس از قرار گرفتن در معرض ارتفاع، میزان افزایش آرکسین A و HIF-1 در افراد حساس به کوه‌گرفتنی حاد نسبت به افراد مقاوم به کوه‌گرفتنی حاد به میزان چشمگیری بیشتر است.

پژوهش‌های انجام‌شده در خارج از کشور

سوبودی و همکاران^{۲۰} (۲۰۲۱) در تحقیقی با عنوان "متازولامید و تیوفیلین ترکیبی اشباع اکسیژن را بهبود می‌بخشد اما عملکرد ورزشی یا بیماری ارتفاع را در هیپوکسی حاد هیپوباریک بهبود نمی‌بخشد" تعداد محدودی از مطالعات اندک نشان داده‌اند که متازولامید و تیوفیلین می‌توانند به‌طور مستقل علائم بیماری حاد کوهستان را کاهش دهند و اگر در کنار هم قرار بگیرند، می‌توانند باعث بهبود عملکرد هوازی در هیپوکسی نرموباریک شوند. در یک مطالعه تصادفی، دوسوکور، کنترل دارونما و متقاطع انجام دادیم تا مشخص کنیم آیا ترکیبی از متازولامید خوراکی و تیوفیلین می‌تواند پیشگیری را در برابر بیماری حاد کوهستان فراهم کند و عملکرد هوازی را در هیپوکسی هیپوباریک (۴۸۷۵ m متر) بهبود بخشد. داوطلبان باسابقه بیماری حاد کوهستان در ارتفاع کم (۱۶۵۰ متر) غربال شدند و ۷۲ ساعت قبل از رفع فشار، درمان ترکیبی متازولامید (۱۰۰ میلی‌گرم BID) و تیوفیلین (۳۰۰ میلی‌گرم BID) یا دارونما را آغاز کردند. مقادیر پایه بیماری حاد کوهستان (پرسشنامه لوئیز)، خون (هموگلوبین، هماتوکریت)، عملکرد شناختی، تهویه و پالس اکسی متری در ارتفاع کم ارزیابی شد و پس از ۴ و ۱۰ ساعت قرار گرفتن در معرض هیپوکسی هیپوباریک (فشار خون ۴۲۵ میلی‌متر جیوه) بین آن‌ها تکرار شد. عملکرد ورزش هوازی طی یک آزمایش دوچرخه‌سواری ۱۲٫۵ کیلومتر تایم تریل پس از ۴ ساعت هیپوکسی هیپوباریک ارزیابی شد. افراد بعد از یک دوره استراحت ۳ هفته‌ای تمام مراحل آزمایشی را تکرار کردند. این داروها میزان ریکاوری را بهبود بخشیدند: اما بر میزان یا شدت بیماری حاد کوهستان یا نمرات عملکرد شناختی نسبت به دارونما تأثیری نداشت. عملکرد افراد در ۱۲٫۵ کیلومتر تام تریل هنگام مصرف دارو ۳۰ درصد بدتر بود ($P > 0.01$). ترکیبی از متازولامید و تیوفیلین از دوزهای تجویز شده برای استفاده در ارتفاع زیاد توصیه نمی‌شود زیرا به نظر می‌رسد هیچ تأثیر قابل‌اندازه‌گیری بر بیماری حاد کوهستان ندارد و می‌تواند عملکرد هوازی را مختل کند.

سابدهی و همکاران (۲۰۲۰) در تحقیقی تحت عنوان "متازولامید و تیوفیلین در هیپوکسی هیپوباریک" نشان دادند که ترکیبی از متازولامید و تیوفیلین در دوزهای تجویز شده برای استفاده در ارتفاع زیاد توصیه نمی‌شود زیرا به نظر می‌رسد هیچ اثر قابل‌اندازه‌گیری بر بیماری حاد کوهستان ندارد و می‌تواند عملکرد هوازی را مختل کند.

مک اینتالش^{۲۱} و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیقی تحت عنوان "کاهش دوز استازولامید در مقابله با بیماری ارتفاعات" نشان دادند که کاهش دوز استازولامید به ۶۲٫۵ میلی‌گرم دو بار در روز نسبت به مقدار توصیه‌شده ۱۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز برای پیشگیری از بیماری حاد کوهستان غیرضروری بود. شیوع پایین بیماری حاد کوهستان در جمعیت مورد مطالعه ممکن است

²⁰. Radiloff et al

²¹. McIntosh

توانایی تمایز اثرات درمانی را محدود کند. تحقیقات بیشتر با شرکت‌کنندگان بیشتر با میزان بیماری حاد کوهستان بیشتر باعث کاهش بیشتر این دوز برای پیشگیری از آن در ارتفاع می‌شود.

روش تحقیق

روش انجام این مطالعه نیمه تجربی می‌باشد که باهدف کلی تأثیر مصرف هم‌زمان تتوفیلین و استازولامید در پیشگیری از بیماری حاد کوهستان در صعودکنندگان به ارتفاعات بلند اجرا شد.

فرضیه‌های پژوهش

۱. مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان اشباع اکسیژن خون سرخرگی (در ارتفاعات مختلف ۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تأثیر دارد.
۲. بین میزان اشباع اکسیژن خون سرخرگی سه گروه آزمایشی مصرف استازولامید، تتوفیلین و ترکیب استازولامید، تتوفیلین در ارتفاعات مختلف (۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تفاوت معناداری وجود دارد.
۳. مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان فشارخون (در ارتفاعات مختلف ۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تأثیر دارد.
۴. بین میزان فشارخون سه گروه آزمایشی مصرف استازولامید، تتوفیلین و ترکیب استازولامید، تتوفیلین در ارتفاعات مختلف (۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تفاوت معناداری وجود دارد.
۵. مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان ضربان قلب کوهنوردان (در ارتفاعات مختلف ۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تأثیر دارد.
۶. بین میزان ضربان قلب سه گروه آزمایشی مصرف استازولامید، تتوفیلین و ترکیب استازولامید، تتوفیلین در ارتفاعات مختلف (۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تفاوت معناداری وجود دارد.
۷. مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان بیماری حاد کوهستان کوهنوردان (در ارتفاعات مختلف ۳۳۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تأثیر دارد.
۸. بین میزان بیماری حاد کوهستان سه گروه آزمایشی مصرف استازولامید، تتوفیلین و ترکیب استازولامید، تتوفیلین در ارتفاعات مختلف (۳۳۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تفاوت معناداری وجود دارد.

طرح پژوهش

آزمودنی‌ها به سه گروه: تتوفیلین+دارونما (۱۲ نفر)، استازولامید+دارونما (۱۲ نفر) و ترکیب تتوفیلین+ استازولامید (۱۲ نفر) تقسیم شدند لازم به ذکر است بعد از ریزش تعداد هر گروه ۱۱ نفر شد. به‌طوری‌که هر سه گروه ۲۴ ساعت قبل از حرکت شروع به مصرف دارو نموده و تا ۱۲ ساعت پس از رسیدن به ارتفاع موردنظر مصرف داروها را ادامه دادند. گروه تتوفیلین، مقدار ۳۰۰ میلی‌گرم را دو بار در شبانه‌روز (هر ۱۲ ساعت ۱۵۰ میلی‌گرم) به همراه دارونما مصرف نمودند. گروه استازولامید، ۲۵۰ میلی‌گرم را دو بار در شبانه‌روز (هر ۱۲ ساعت ۱۲۵ میلی‌گرم) به همراه دارونما مصرف نمودند. گروه ترکیبی نیز هر ۱۲ ساعت هم‌زمان ۱۲۵ میلی‌گرم استازولامید و ۱۵۰ میلی‌گرم تتوفیلین را مصرف نمودند. ضمناً برای به حداقل رساندن اثرات جانبی و فیزیولوژیکی و طبق نظر پزشک کوهستان و پزشک داروساز و مشورت و هماهنگی با استاد راهنما، از ویتامین ب ۱ به‌عنوان دارونما در این تحقیق استفاده گردید. برای هر سه گروه ساعت مصرف داروها هم‌زمان تنظیم و مشخص گردید و تمامی کوهنوردان دقیقاً طبق ساعت مشخص و از پیش تعیین‌شده داروها را مصرف نمودند. همچنین به آزمودنی‌ها توصیه گردید در برنامه غذایی خود تا قبل از روز صعود، از رژیم دارای کربوهیدرات و چربی به میزان بیشتری استفاده نمایند. همچنین حین صعود، آب و مایعات بدون اینکه احساس تشنگی کنند بطور مداوم به میزان بالایی مصرف داشته باشند.

لازم به ذکر است که حین اجرای برنامه تعداد ۳ نفر از کوهنوردان در نقاط مختلف حین صعود (۳۲۰۰ متر، ۳۶۰۰ متر و ۳۸۰۰ متر) به دلیل وخامت حال و عدم توانایی فیزیکی برای ادامه‌ی صعود بنا به تشخیص سرپرست فنی برنامه مجبور به بازگشت و خروج از برنامه شدند که در نهایت تعداد ۳۳ نفر (هر گروه ۱۱ نفر) باقی ماندند.

تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش

بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌های مورداندازه‌گیری

برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد نتایج این آزمون در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول (۱). نتایج آزمون شاپیروویلیک برای شاخص‌های موردسنجش در سه گروه آزمایشی

گروه ترکیب		گروه استازولامید		گروه تئوفیلین		شاخص
آماره	sig	آماره	sig	آماره	sig	
۰/۲۰۰	۰/۸۱۹	۰/۶۷۷	۰/۹۵۳	۰/۰۵۷	۰/۸۶۰	سن (سال)
۰/۲۰۸	۰/۹۰۴	۰/۳۰۹	۰/۹۱۹	۰/۵۵۴	۰/۹۴۳	قد (سانتی‌متر)
۰/۳۷۰	۰/۹۲۶	۰/۳۷۵	۰/۹۲۶	۰/۱۰۲	۰/۸۷۹	وزن (کیلوگرم)
۰/۱۵۸	۰/۸۹۴	۰/۳۱۰	۰/۸۱۰	۰/۲۶۲	۰/۹۱۳	BMI
۰/۱۲۸	۰/۸۸۷	۰/۰۶۶	۰/۸۶۵	۰/۱۲۸	۰/۸۸۷	ارتفاع ۸۷۰
۰/۸۴۱	۰/۹۶۶	۰/۸۶۶	۰/۹۶۸	۰/۳۸۵	۰/۹۲۷	ارتفاع ۳۲۰۰
۰/۱۰۶	۰/۸۸۱	۰/۰۶۴	۰/۸۶۳	۰/۱۸۷	۰/۹۰۰	ارتفاع ۴۰۰۰
۰/۲۰۰	۰/۱۳۳	۰/۰۵۷	۰/۸۶۰	۰/۹۸۲	۰/۹۸۳	ارتفاع ۴۳۵۰
۰/۴۱۲	۰/۹۳۰	۰/۶۴۱	۰/۹۵۰	۰/۹۳۳	۰/۹۷۵	ارتفاع ۸۷۰
۰/۹۹۳	۰/۹۸۷	۰/۸۵۶	۰/۹۶۷	۰/۲۵۹	۰/۹۱۲	ارتفاع ۳۲۰۰
۰/۶۴۹	۰/۹۵۰	۰/۲۱۶	۰/۹۰۶	۰/۶۶۱	۰/۹۵۱	ارتفاع ۴۰۰۰
۰/۱۰۴	۰/۸۱۴	۰/۶۷۳	۰/۹۵۲	۰/۸۵۱	۰/۹۶۷	ارتفاع ۴۳۵۰
۰/۱۰۳	۰/۷۹۱	۰/۸۸۴	۰/۹۷۰	۰/۱۶۳	۰/۸۹۶	ارتفاع ۸۷۰
۰/۲۰۰	۰/۷۶۳	۰/۲۰۱	۰/۹۰۳	۰/۲۰۰	۰/۷۳۵	ارتفاع ۳۲۰۰
۰/۷۸۸	۰/۹۶۱	۰/۳۴۱	۰/۹۲۳	۰/۲۰۰	۰/۱۷۳	ارتفاع ۴۰۰۰
۰/۴۲۳	۰/۹۳۱	۰/۱۹۱	۰/۹۰۱	۰/۷۰۹	۰/۹۵۵	ارتفاع ۴۳۵۰
۰/۳۰۴	۰/۹۶۸	۰/۱۶۳	۰/۸۹۶	۰/۱۴۶	۰/۸۹۴	ارتفاع ۳۳۰۰
۰/۲۰۸	۰/۸۳۶	۰/۲۰۳	۰/۹۰۸	۰/۳۵۷	۰/۹۲۴	ارتفاع ۴۰۰۰
۰/۱۰۶	۰/۸۷۵	۰/۳۴۵	۰/۹۱۴	۰/۴۰۲	۰/۹۲۹	ارتفاع ۴۳۵۰

با توجه به یافته‌های جدول بالا آزمون شاپیروویلیک توزیع داده‌ها طبیعی است.

بررسی برابر بودن واریانس داده‌های مورداندازه‌گیری

برای تعیین برابر بودن واریانس داده‌ها از آزمون لون استفاده شد. بر اساس این آزمون، واریانس‌ها وقتی برابر است، که مقدار P بیشتر از عدد بحرانی در سطح ۰/۰۵ باشد. نتایج این آزمون نشان داد که واریانس تمام داده‌های تحقیق برابر است. نتایج این آزمون در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول (۲). خلاصه نتایج آزمون لون برای متغیرهای تحقیق

سطح معناداری	درجه آزادی ۲	درجه آزادی ۱	F	متغیر
۰/۵۴۲	۳۰	۲	۱/۷۰۷	ارتفاع ۸۷۰
۰/۲۳۴	۳۰	۲	۱/۵۲۴	ارتفاع ۳۲۰۰
۰/۳۰۸	۳۰	۲	۱/۲۲۴	ارتفاع ۴۰۰۰
۰/۳۱۹	۳۰	۲	۱/۱۸۸	ارتفاع ۴۳۵۰
۰/۱۹۸	۳۰	۲	۱/۷۱۱	ارتفاع ۸۷۰
۰/۱۷۶	۳۰	۲	۱/۸۴۳	ارتفاع ۳۲۰۰
۰/۲۰۸	۳۰	۲	۱/۶۵۴	ارتفاع ۴۰۰۰
۰/۰۵۲	۳۰	۲	۳/۲۶۲	ارتفاع ۴۳۵۰
۰/۰۶۵	۳۰	۲	۲/۹۹۰	ارتفاع ۸۷۰
۰/۴۴۴	۳۰	۲	۰/۸۳۵	ارتفاع ۳۲۰۰
۰/۲۷۲	۳۰	۲	۱/۳۶۱	ارتفاع ۴۰۰۰
۰/۱۶۲	۳۰	۲	۱/۹۳۵	ارتفاع ۴۳۵۰

بحث و نتیجه گیری

هدف از انجام این تحقیق بررسی تأثیر مصرف هم‌زمان استازولامید و تنوفیلین بر پیشگیری از علائم بیماری حاد کوهستان بود. به جهت اینکه نتوان نتایج تحقیق را بر اساس مفاهیم علمی منطبق نمود بایستی ضمن تحلیل داده‌ها به همخوانی آن‌ها با نتایج تحقیقات دیگران پرداخته و مورد بحث و بررسی قرارداد. در این قسمت به تحلیل داده‌ها و انطباق و یا عدم انطباق آن‌ها با توجه به مبانی نظری و پیشینه تحقیقات که با موضوع تحقیق ارتباط دارند، پرداخته شده است.

بحث تأثیر مصرف هم‌زمان استازولامید و تنوفیلین بر میزان اشباع اکسیژن خون سرخرگی و همچنین تفاوت آن در سه گروه (در چهار ارتفاع ۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر)

در بحث تغییرات درون‌گروهی نتایج نشان داد که تفاوت معناداری بین اشباع خون سرخرگی در ارتفاع ۸۷۰ و ۴۳۵۰ متر وجود دارد ($p < 0/05$). همچنین تفاوت معناداری نیز بین اشباع اکسیژن خون سرخرگی ارتفاع ۳۲۰۰ متر با ارتفاع ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر ($p < 0/05$) و ارتفاع ۴۰۰۰ متر با ارتفاع ۴۳۵۰ متر وجود دارد ($p < 0/05$). بدین معنی که با افزایش ارتفاع میزان اکسیژن خون سرخرگی کاهش می‌یابد.

همچنین در بحث تغییرات بین گروهی نتایج نشان داد بین گروه‌های تحقیق در چهار ارتفاع مختلف تفاوت معناداری وجود ندارد ($p > 0/05$). اگرچه اختلاف وجود دارد ولی این اختلاف معنی‌دار نیست.

این یافته‌ها با نتایج گرنس لیپمان و همکاران (۲۰۱۸) همخوان است که دریافتند بودزوناید برای پیشگیری از بیماری حاد کوهستان ناکارآمد بوده و استازولامید برای پیشگیری از بیماری حاد کوهستان قبل از صعود سریع مؤثر است. همچنین لیپمن و همکاران (۲۰۱۴) دریافتند که اثر بودسانوئید در مقابل استازولامید برای پیشگیری از بیماری حاد کوهستان کمتر می‌باشد و استازولامید عملکرد بهتری داشته است. رادیلوف و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که دوز هم‌زمان ترکیبی از آنتاگونیسم گیرنده تنوفیلین و گیرنده اندوتلین با یک محرک قلب و آنتاگونیست اندوتلین می‌تواند تا حدی از کاهش ظرفیت عملکرد فیزیکی تحت هیپوکسی هیپوباریک را مستقل از بهبود اشباع اکسیژن خون معکوس کند.

همچنین سوودی و همکاران (۲۰۲۱) دریافتند که مصرف تنوفیلین ممکن است اشباع اکسیژن را بهبود بخشد ولی ترکیبی از متازولامید و تنوفیلین در دوزهای تجویز شده برای استفاده در ارتفاع زیاد توصیه نمی‌شود زیرا به نظر می‌رسد هیچ تأثیر قابل‌اندازه‌گیری بر بیماری حاد کوهستان ندارد و می‌تواند عملکرد هوازی را مختل کند.

پیشگیری دارویی ممکن است در برخی شرایط تضمین کننده جلوگیری از بیماری حاد کوهستان باشد. این شرایط شامل صعود سریع به ارتفاعات بالاتر از ۳۰۰۰ متر (به عنوان مثال، پرواز به لاپاز، بولیوی، در ۳۶۲۵ متر) و برای افرادی که حساسیت بیشتری به بیماری حاد کوهستان دارند. در شرایط نادر (به عنوان مثال، تیم‌های نظامی یا امداد و نجات که باید در ارتفاعات بالاتر از ۳۵۰۰ متر به سرعت صعود کرده و کار فیزیکی انجام دهند)، پیشگیری دارویی توصیه می‌شود با وجود این، از این استراتژی باید اجتناب شود مگر در شرایط خاص یا شرایط اضطراری دیگر که صعود بسیار سریع را ضروری می‌کند (لوکس و همکاران، ۲۰۱۰).

یکی از این داروها بر اساس توصیه‌ها استازولامید است، استازولامید داروی ارجح است و در شرایط اضطراری می‌توان به استفاده هم‌زمان از استازولامید و دگزامتازون توجه داشت (لوکس و همکاران ۲۰۱۰، ایمرای و همکاران ۲۰۱۱). دوز توصیه شده بزرگسالان برای پیشگیری ۱۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز است. دوز کودکان (>۱۲ سال) استازولامید ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در هر دوز (حداکثر ۱۲۵ میلی‌گرم در هر دوز) هر ۱۲ ساعت است (لوکس و همکاران، ۲۰۱۰). دوزهای توصیه شده بزرگسالان برای دگزامتازون ۲ میلی‌گرم در هر ۶ ساعت یا ۴ میلی‌گرم در هر ۱۲ ساعت است. دوزهای بسیار بالا (۴ میلی‌گرم در هر ۶ ساعت) ممکن است در موقعیت‌های بسیار پرخطر، مانند پرسنل نظامی یا جستجو و نجات در ارتفاع بیش از ۳۵۰۰ متر با انجام سریع فعالیت بدنی، با ارتفاع بالا در نظر گرفته شود. مدت‌زمان استفاده نباید بیش از ۱۰ روز باشد. برای افرادی که بیش از چند روز در همان سطح صعود می‌کنند و در همان سطح می‌مانند (لوکس و همکاران، ۲۰۱۰).

بحث تأثیر مصرف هم‌زمان استازولامید و تئوفیلین بر میزان فشارخون و میزان آن در سه گروه (در چهار ارتفاع ۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر)

در بحث تغییرات درون‌گروهی نتایج نشان داد مصرف هم‌زمان استازولامید و تئوفیلین بر میزان فشارخون (در چهار ارتفاع ۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تأثیر نداشت ($p > 0.05$). با توجه به نتایج به دست آمده، میانگین فشارخون افزایش داشته ولی این افزایش در بین چهار ارتفاع معنی‌دار نبود.

همچنین در بحث تغییرات بین‌گروهی نتایج نشان داد بین فشارخون گروه‌های تحقیق در دو ارتفاع (۸۷۰ و ۴۳۵۰ متر) تفاوت معناداری وجود ندارد ($p > 0.05$). ولی بین فشارخون گروه‌های تحقیق در دو ارتفاع (۳۲۰۰ و ۴۰۰۰ متر) تفاوت معناداری وجود دارد ($p < 0.05$) که این تفاوت معنادار در ارتفاع ۳۲۰۰ متر بین گروه تئوفیلین و گروه ترکیبی ($p < 0.05$)، در حالیکه در ارتفاع ۴۰۰۰ متر بین گروه تئوفیلین و گروه استازولامید بود ($p < 0.05$). بدین معنی که در هر دو ارتفاع ۳۲۰۰ و ۴۰۰۰ متر فشارخون گروه تئوفیلین از گروه استازولامید و ترکیبی بیشتر بود.

این نتایج با یافته‌های سابدهی و همکاران (۲۰۲۰) همخوان است که دریافتند ترکیبی از متازولامید و تئوفیلین در دوزهای تجویز شده برای استفاده در ارتفاع زیاد توصیه نمی‌شود زیرا به نظر می‌رسد هیچ اثر قابل‌اندازه‌گیری بر بیماری حاد کوهستان ندارد با توجه به اینکه یکی از نشانه‌های بیماری حاد کوهستان تغییرات فشارخون است. همچنین یافته‌های قسمت تغییرات بین‌گروهی با نتایج که و همکاران (۲۰۱۳) همخوان است که در مطالعه خود دریافتند که یک دوز پیشگیری‌کننده استازولامید به نسبت گینگکو بیلوبا، باعث کاهش زود هنگام فشار سیستولیک شریان ریوی در یک برنامه صعود سریع می‌شود. برتچر و همکاران (۲۰۱۶) در مورد پیش‌درمانی استازولامید قبل از صعود به ارتفاعات با اثر پایدار بر فشارخون سیستمیک در حین فعالیت زیر بیشینه نشان داد که استازولامید ممکن است از حساسیت گیرنده‌های شیمیایی محیطی در معرض حاد با ارتفاع زیاد با اثرات پایدار در طی دو روز بعد جلوگیری کند. علاوه بر این پاراتی و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند که در نتیجه قرار گرفتن در معرض حاد ارتفاع زیاد فشارخون بازویی و افزایش می‌یابد، که حدی با درمان با استازولامید خنثی می‌شود. تأثیر استازولامید بر تغییرات همودینامیکی ناشی از هیپوکسی هیپوباریک را می‌توان از جمله اثرات مفید این دارو در افراد مستعد بیماری کوهستان دانست.

مطالعات کلیدی در مورد اثرات ارتفاع بر قلب این بود که حداکثر برون ده قلب در پاسخ به افزایش ارتفاع کاهش می‌یابد، اما با وجود این عملکرد سیستولیک بطنی در تمام ارتفاعات مشابه آنچه در سطح دریا است، یا حتی کمی افزایش یافته است (ساتن و همکاران، ۱۹۸۳). جالب توجه است که فشارهای پر کننده بطن چپ در واقع با بدتر شدن هیپوکسی کاهش می‌یابد. عملکرد

بطن راست (با استنباط از داده‌های فیزیولوژیکی و به‌طور مستقیم بررسی نشده) در ارتفاع بالا با وجود افزایش قابل توجهی در افزایش مقاومت عروق ریوی و فشار سیستولیک شریان ریوی (33 میلی‌متر جیوه در سطح دریا به 54 ± 2 میلی‌متر جیوه در PB 282) حفظ شد. علیرغم افزایش فشار بطن راست فشار سیستولیک شریان ریوی در حد طبیعی باقی ماند و هیچ شواهد بالینی از نارسایی بطن راست یا افزایش فشار گره دهلیزی راست و مویرگی ریوی (اندازه‌گیری غیرمستقیم فشار پرش دهلیز چپ) وجود ندارد. علاوه بر این، تنفس حاد ۱۰۰ درصد O_2 برون ده قلبی را کاهش می‌دهد و فشار سیستولیک شریان ریوی مقاومت عروقی ریوی را کاهش نمی‌دهد (گراوس و همکاران، ۱۹۸۳).

بحث تأثیر مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان ضربان قلب کوهنوردان و همچنین تفاوت آن در سه گروه (در چهار ارتفاع ۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر)

در بحث تغییرات درون‌گروهی نتایج نشان داد تفاوت معناداری بین ضربان قلب کوهنوردان در ارتفاع ۸۷۰ تا ۳۲۰۰ و ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر وجود دارد ($p < 0.05$). بدین معنی که با افزایش ارتفاع میزان ضربان قلب کوهنوردان هم افزایش می‌یابد. همچنین در بحث تغییرات بین گروهی نتایج نشان داد بین ضربان قلب گروه‌های تحقیق در دو ارتفاع (۳۲۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تفاوت معناداری وجود ندارد ($p > 0.05$). ولی بین ضربان قلب گروه‌های تحقیق در دو ارتفاع (۸۷۰ و ۴۰۰۰ متر) تفاوت معناداری وجود دارد ($p < 0.05$) که این تفاوت معنادار در ارتفاع ۸۷۰ متر و ۴۰۰۰ متر بین گروه تتوفیلین با گروه استازولامید بود ($p < 0.05$). بدین معنی که در هر دو ارتفاع ۸۷۰ و ۴۰۰۰ متر ضربان قلب گروه تتوفیلین از گروه استازولامید بیشتر بود. این نتایج با یافته‌های که و همکاران (۲۰۱۳) همخوان است که دریافتند استازولامید بر پاسخ عروق ریوی انسان به یک صعود حاد در ارتفاع اثرگذار است. همچنین برتچر و همکاران (۲۰۱۶) دریافتند استازولامید پیش‌درمانی مناسب برای صعود به ارتفاعات است زیرا اثر پایدار بر فشارخون سیستمیک و ضربان قلب در حین ورزش زیر-بیشینه در ارتفاع دارد. پاراتی و همکاران (۲۰۱۳) نیز دریافتند استازولامید بر فشارخون مرکزی، فشارخون محیطی و قابلیت انقباض شریانی در مواجهه حاد با ارتفاع زیاد اثر گذار است.

پاسخ‌های قلبی عروقی به ارتفاع بالا به‌خوبی توصیف‌شده است (بووس و همکاران، ۲۰۱۳). هیپوکسی هیپوباریک در ارتفاع بالا منجر به افزایش فعالیت سمپاتیک در حال استراحت و در نتیجه افزایش ضربان قلب در حال استراحت و تغییرات متغیر فشارخون بازویی می‌شود (فیشتی و همکاران، ۲۰۰۰). اثرات کمبود اکسیژن مرتبط با ارتفاع بالا بر انقباض شریانی و فشارخون مرکزی کمتر شناخته‌شده است. باوجود افزایش ضربان قلب در حالت استراحت، حداکثر ضربان قلب کاهش می‌یابد. نشان داده‌شده است که کاهش حداکثر ضربان قلب به‌شدت با میزان هیپوکسی با یک پاسخ دوز تقریباً خطی بین کاهش اشباع اکسیژن شریانی و کاهش حداکثر ضربان قلب ارتباط دارد. تصور می‌شود مکانیسم این اثر ناشی از تحریکی ضد تنظیم‌کننده سیستم عصبی پاراسمپاتیک و افزایش تن واگ باشد (موروت، ۲۰۱۸). کاهش حجم پلازما در گردش (به دلیل افزایش اختلال در ادرار و کمبود آب نسبی) همراه با افزایش مقاومت عروقی ریوی و فشار سیستولیک شریان ریوی منجر به کم‌رنگ شدن افزایش معمول در افزایش حجم سگته مغزی با ورزش در سطح دریا می‌شود. این، همراه با کاهش آشکار محتوای اکسیژن شریانی، حداکثر برون ده قلب و مصرف اکسیژن ($VO_2 \max$) را محدود می‌کند (نایژی و همکاران، ۲۰۱۰).

بحث تأثیر مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان بیماری حاد کوهستان در کوهنوردان و همچنین تفاوت آن در سه گروه (در ارتفاعات مختلف ۳۳۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر)

در بحث تغییرات درون‌گروهی نتایج نشان داد تفاوت معناداری بین میزان بیماری حاد کوهستان در کوهنوردان در ارتفاع ۳۳۰۰ و ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر وجود دارد ($p < 0.05$). بدین معنی که با افزایش ارتفاع میزان بیماری حاد کوهستان در کوهنوردان هم افزایش می‌یابد.

همچنین در بحث تغییرات بین گروهی نتایج نشان داد بین بیماری حاد کوهستان گروه‌های تحقیق در ارتفاع ۳۳۰۰ متر و ۴۰۰۰ متر بین گروه تتوفیلین و گروه استازولامید و ترکیب وجود دارد ($p < 0.05$). همچنین تفاوت معناداری در ارتفاع ۴۳۵۰ متر بین گروه تتوفیلین و گروه استازولامید و ترکیبی وجود دارد ($p < 0.05$). بدین معنی که در هر سه ارتفاع ۳۳۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر بیماری حاد کوهستان گروه تتوفیلین از گروه استازولامید و ترکیب بیشتر بود.

این نتایج با یافته‌های سوبودی و همکاران (۲۰۲۱) همخوان است که دریافتند متازولامید و تتوفیلین می‌توانند به‌طور مستقل علائم بیماری حاد کوهستان را کاهش دهند و اگر در کنار هم قرار بگیرند، می‌توانند باعث بهبود عملکرد هوازی در هیپوکسی نرموباریک شوند.

گرنس لیپمان و همکاران (۲۰۱۸) دریافتند که بودزوناید برای پیشگیری از بیماری حاد کوهستان ناکارآمد بوده و در حالی که استازولامید برای پیشگیری از بیماری حاد کوهستان قبل از صعود سریع مؤثر بود. همچنین لیپمن و همکاران (۲۰۱۸) در تحقیقی دریافتند که شیوع بیماری حاد کوهستان در گروه بودسونید ۷۳ درصد، و در گروه استازولامید بیماری حاد کوهستان ۴۷ درصد بود. که در گروه استازولامید (۱۵ نفر، ۴۳ درصد) کمتر دچار بیماری حاد کوهستان شدند در مقایسه با بودسونید (۲۴ نفر، ۷۳ درصد) بیماری شدید کوهستان را تجربه کردند. و بیان می‌کند که داروی استازولامید برای جلوگیری از بیماری حاد کوهستان بهترین است.

البته در صورت عملی بودن، بلافاصله کم کردن ارتفاع مؤثرترین درمان برای همه بیماری‌های ارتفاع است. سایر درمان‌ها برای بیماری حاد کوهستانی، شدت متفاوت علائم بالینی را منعکس می‌کند. استراحت به‌تنهایی غالباً برای بیماری حاد کوهستان خفیف با حفظ هیدراتاسیون کافی است و همراه با تسکین سردرد با پاراستامول یا ایبوپروفن موثر است (ایمرای و همکاران، ۲۰۱۱). دارورسانی ممکن است همراه با درمان‌های فوق مورد استفاده قرار گیرد، به‌خصوص اگر کم کردن ارتفاع غیرممکن باشد و اکسیژن در دسترس نباشد.

برای بیماری حاد متوسط تا شدید کوهستان، استازولامید، دگزامتازون یا هر دو بهترین درمان حاد هستند، به شرطی که بیمار این داروها را به‌صورت پیشگیری مصرف نکرده باشد (لوکس و همکاران، ۲۰۱۰). مسکن‌ها و داروهای ضد استفراغ ممکن است موجب تسکین شوند. حتی پایین آمدن ۴۰۰-۵۰۰ متر ممکن است برای تسکین علائم کافی باشد (استریم و گریسوم، ۲۰۰۸). افراد باید تا زمان برطرف شدن علائم ارتفاع کم کنند، مگر اینکه به دلایلی امکان‌پذیر نباشد. علائم معمولاً به دنبال کم کرد ارتفاع ۳۰۰ تا ۱۰۰۰ متری برطرف می‌شوند، اما کم کردن ارتفاع مورد نیاز در افراد متفاوت خواهد بود که افراد، به‌خصوص در موارد ادم ریوی در ارتفاع زیاد، نباید به‌تنهایی پایین بیایند.

نتیجه‌گیری

طبق نتایج این تحقیق می‌توان گفته که مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان اشباع اکسیژن خون سرخرگی (در چهار ارتفاع ۸۷۰، ۳۲۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر) تأثیر داشت و با افزایش ارتفاع میزان اکسیژن خون سرخرگی کاهش می‌یابد؛ اما بین میزان اشباع اکسیژن خون سرخرگی سه گروه آزمایشی (مصرف استازولامید، تتوفیلین و ترکیب) در ارتفاعات مختلف تفاوت معناداری وجود نداشت.

همچنین مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان فشارخون در ارتفاعات مختلف تأثیر معناداری نداشت. اما بین میزان فشارخون سه گروه آزمایشی (مصرف استازولامید، تتوفیلین و ترکیب) در ارتفاعات مختلف تفاوت معناداری وجود داشت که در هر دو ارتفاع ۳۲۰۰ و ۴۰۰۰ متر فشارخون گروه تتوفیلین از گروه استازولامید و ترکیب بیشتر بود.

همچنین مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان ضربان قلب کوهنوردان در ارتفاعات مختلف تأثیر معناداری داشت و که با افزایش ارتفاع میزان ضربان قلب کوهنوردان هم بالا می‌رفت؛ و همچنین بین میزان ضربان قلب سه گروه آزمایشی (مصرف استازولامید، تتوفیلین و ترکیب) در ارتفاعات مختلف تفاوت معناداری وجود داشت که در هر دو ارتفاع ۸۷۰ و ۴۰۰۰ متر ضربان قلب گروه تتوفیلین از گروه استازولامید و ترکیب بیشتر بود.

مصرف هم‌زمان استازولامید و تتوفیلین بر میزان بیماری حاد کوهستان در ارتفاعات مختلف تأثیر داشت. که این تفاوت معنادار بین ارتفاع ۳۳۰۰ با ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر و در ارتفاع ۴۰۰۰ با ۴۳۵۰ متر بود. که با افزایش ارتفاع میزان بیماری حاد کوهنوردان هم افزایش می‌یابد. علاوه بر این بین میزان بیماری حاد کوهستان سه گروه آزمایشی مصرف استازولامید، تتوفیلین و ترکیب در ارتفاعات مختلف تفاوت وجود داشت که در هر سه ارتفاع ۳۳۰۰، ۴۰۰۰ و ۴۳۵۰ متر بیماری حاد کوهستان گروه تتوفیلین از گروه استازولامید و ترکیب بیشتر بود.

پیشنهادها

پیشنهاد بر خواسته از پژوهش

- با توجه به تجربه‌ای که از این پژوهش به دست آمد، به نظر می‌رسد بهترین دارو برای صعودهای سریع استازولامید می‌باشد و این دارو عملکرد بهتری نسبت به تتوفیلین و ترکیب استازولامید و تتوفیلین در همه شاخص‌های بیماری حاد کوهستان داشت بنابراین به کوهنوردانی که قصد صعودهای سریع تا ارتفاع ۴۵۰۰ را دارند پیشنهاد می‌شود که از این دارو استفاده نمایند.

پیشنهاد به سایر محققان

- ۱- پیشنهاد می‌شود چنین پژوهشی در طول برنامه صعود بلندمدت انجام شود و نتایج مورد مقایسه قرار گیرد.
- ۲- پیشنهاد می‌شود چنین پژوهشی در گروه‌های جنسیتی مجزا انجام شود و نتایج مورد مقایسه قرار گیرد.
- ۳- پیشنهاد می‌شود تحقیقاتی با نمونه‌های بیشتری و در ارتفاعات بیشتری انجام شود.

منابع فارسی

۹. تادیبی، وحید و چراغی، سحر، (۱۳۹۹)، مقایسه سطوح سرمی آرکسین A بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به کوه‌گرفتگی حاد، <https://civilica.com/doc/1151905>
۱۰. سروریان احمد، موسوی سید مصطفی، رفیعی محمد (۱۳۹۲). مقایسه تأثیر استازولامید خوراکی و قطره کوبایوسوپت بر فشار داخل چشمی بعد از کپسولوتومی خلفی توسط لیزر Nd:YAG. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک. ۱۶ (۱۲): ۴۲-۴۷.
۱۱. فریدون فرا، خدیجه و بهپور، ناصر و تادیبی، وحید، (۱۳۹۰)، اثر هیپوکسی تناوبی بر عملکرد تست هیپوکسی کوهنوردان، ششمین همایش ملی دانشجویان تربیت بدنی و علوم ورزشی ایران، تهران، <https://civilica.com/doc/194362>
۱۲. فیاضی بیان، وحید تادیبی، ناصر بهپور و مهدی هدایتی، ۱۳۹۶، نقش عوامل مشتق از سلول‌های اندوتلیال در بروز کوه‌گرفتگی حاد، فصلنامه دانش و تندرستی ۱۲ (۳) https://www.civilica.com/Paper-JR_JKH-JR_JKH-.۳ 12-3_005.html
۱۳. قلی‌زاده ناهید، فرخی فرح (۱۳۹۵). مقایسه اثر تتوفیلین و عصاره آبی آلونه‌ورا بر تغییرات بافتی کلیه و فاکتورهای کلیوی در موش‌های رت ماده آسمی. مجله دانشگاه علوم پزشکی قم. ۱۳۹۵؛ ۱۰ (۷): ۲۰-۲۸.
۱۴. یادگاری، مهدی و میردار، شادمهر و حمیدیان، غلامرضا و برنجیان تبریزی، حسین، (۱۳۹۸)، بررسی میزان بیان پروتئین‌های HSP ۷۰ و HSP ۹۰ رویی در پاسخ به کاهش بار تمرین در شرایط هیپوکسی، <https://civilica.com/doc/1189248>
15. Allemann, Y., Rotter, M., Hutter, D., Lipp, E., Sartori, C., Scherrer, U., & Seiler, C. (2004). Impact of acute hypoxic pulmonary hypertension on LV diastolic function in healthy mountaineers at high altitude. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(3), H856-H862.
16. Anand, A. C., Sashindran, V. K., & Mohan, L. (2006). Gastrointestinal problems at high altitude. *Tropical Gastroenterology*, 27(4), 147.
17. Bailey, D. M., Taudorf, S., Berg, R. M., Lundby, C., McEneny, J., Young, I. S., ... & Möller, K. (2009). Increased cerebral output of free radicals during hypoxia: implications for acute mountain sickness?. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(5), R1283-R1292.
18. Barry, P. W., & Pollard, A. J. (2003). Altitude illness. *Bmj*, 326(7395), 915-919.

19. Bartsch P(2013), Swenson ER. Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med.*;369:1666-1667.
20. Bärtsch, P., & Gibbs, J. S. R. (2007). Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation*, 116(19), 2191-2202.
21. Bärtsch, P., & Swenson, E. R. (2013). Acute high-altitude illnesses. *New England Journal of Medicine*, 368(24), 2294-2302.
22. Bartsch, P., Maggiorini, M., Ritter, M., Noti, C., Vock, P., & Oelz, O. (1991). Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *New England Journal of Medicine*, 325(18), 1284-1289.
23. Basnyat, B., & Murdoch, D. R. (2003). High-altitude illness. *The Lancet*, 361(9373), 1967-1974.
24. Beidleman BA, Fulco CS, Muza SR, et al(2009). Effect of six days of staging on physiologic adjustments and acute mountain sickness during ascent to 4300 meters. *High Alt Med Biol.*;10:253-260.
25. Beidleman, B. A., Fulco, C. S., Staab, J. E., Andrew, S. P., & Muza, S. R. (2014). Cycling performance decrement is greater in hypobaric versus normobaric hypoxia. *Extreme physiology & medicine*, 3(1), 1-9.
26. Bellenger, C. R., Fuller, J. T., Thomson, R. L., Davison, K., Robertson, E. Y., & Buckley, J. D. (2016). Monitoring athletic training status through autonomic heart rate regulation: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*, 46(10), 1461-1486.
27. Berger, M. M., & Grocott, M. P. W. (2017). Facing acute hypoxia: from the mountains to critical care medicine.
28. Bernardi, L., Schneider, A., Pomidori, L., Paolucci, E., & Cogo, A. (2006). Hypoxic ventilatory response in successful extreme altitude climbers. *European Respiratory Journal*, 27(1), 165-171.
29. Boos, C. J., Holdsworth, D. A., Woods, D. R., Green, K., Naylor, J., & Mellor, A. (2013). Cardiac biomarkers and high altitude pulmonary edema. *International journal of cardiology*, 167(3), e65-e66.
30. Botella de Maglia, J. (2005). Arterial oxygen saturation at high altitude. A study on unacclimatised mountaineers and mountain dwellers. *Medicina clinica*, 124(5), 172-176.
31. Burgess KR , Johnson P , Edwards N , Cooper J(2004) . Acute mountain sickness is associated with sleep desaturationat high altitude . *Respirology* ; 9 : 485 – 492 .
32. Burgess, K. R., & Ainslie, P. N. (2016). Central sleep apnea at high altitude. *Hypoxia*, 275-283.
33. Burtscher M, Szubski C, Faulhaber M. (2008). Prediction of the susceptibility to AMS in simulated altitude. *Sleep Breathing* 12, 103-108.
34. Burtscher, J., Gatterer, H., Faulhaber, M., & Burtscher, M. (2016). Acetazolamide pre-treatment before ascending to high altitudes: sustained effect on systemic blood pressure during submaximal exercise. *Int J Clin Exp Med*, 9(3), 6656-6662.
35. Burtscher, M., & Ponchia, A. (2010). The risk of cardiovascular events during leisure time activities at altitude. *Progress in cardiovascular diseases*, 52(6), 507-511.
36. Burtscher, M., Gatterer, H., Faulhaber, M., & Burtscher, J. (2014). Acetazolamide pre-treatment before ascending to high altitudes: when to start?. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(11), 4378.

37. Butler, F. K., Harris Jr, D. J., & Reynolds, R. D. (1992). Altitude retinopathy on Mount Everest, 1989. *Ophthalmology*, 99(5), 739-746.
38. Cauchy, E., Larmignat, P., Boussuges, A., Le Roux, G., Charniot, J. C., Dumas, J. L., & Richalet, J. P. (2002). Transient neurological disorders during a simulated ascent of Mount Everest. *Aviation, space, and environmental medicine*, 73(12), 1224-1229.
39. Chapman, R. F., Stager, J. M., Tanner, D. A., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2011). Impairment of 3000-m run time at altitude is influenced by arterial oxyhemoglobin saturation. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(9), 1649-1656.
40. Chen GZ, Zheng CR, Qin J, et al. (2015). Inhaled budesonide prevents acute mountain sickness in young Chinese men. *J Emerg Med*;48:197-206.
41. Chen, X. Y., Zeng, Y. M., Zhang, Y. X., Wang, W. Y., & Wu, R. H. (2013). Effect of chronic intermittent hypoxia on theophylline metabolism in mouse liver. *Chinese medical journal*, 126(1), 118-123.
42. Chen, Y. C., Chang, S. C., Lin, F. C., & Shiao, G. M. (2008). Effect of rapid ascent to high altitude on autonomic cardiovascular modulation. *The American journal of the medical sciences*, 336(3), 248-253.
43. Compte-Torrero L, Botella de Maglia J, de Diego-Damiá A, Gómez-Pérez L, RamírezGalleymore P, Perpiñá-Tordera M. (2005). Changes in spirometric parameters and arterial oxygen saturation during a mountain ascent to over 3000 meters. *Arch Bronconeumol*. 41, 547-552.
44. Dempsey, J. A., & Wagner, P. D. (1999). Exercise-induced arterial hypoxemia. *Journal of applied physiology*, 87(6), 1997-2006.
45. Dunham-Snary, K. J., Wu, D., Sykes, E. A., Thakrar, A., Parlow, L. R., Mewburn, J. D., ... & Archer, S. L. (2017). Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. *Chest*, 151(1), 181-192.
46. Eide III, C. R. P., & Asplund, C. A. (2012). Altitude illness: update on prevention and treatment. *Current sports medicine reports*, 11(3), 124-130.
47. Erba P , Anastasi S , Senn O , et al (2004). Acute mountainsickness is related to nocturnal hypoxemia but not to hypoventilation . *Eur Respir J* ; 24 : 303 – 308 .
48. Fagenholz, P. J., Gutman, J. A., Murray, A. F., Noble, V. E., Thomas, S. H., & Harris, N. S. (2007). Chest ultrasonography for the diagnosis and monitoring of high-altitude pulmonary edema. *Chest*, 131(4), 1013-1018.
49. Faulhaber, M., Gatterer, H., Haider, T., Patterson, C., & Burtscher, M. (2010). Intermittent hypoxia does not affect endurance performance at moderate altitude in well-trained athletes. *Journal of sports sciences*, 28(5), 513-519.
50. Hohenhaus, E., Paul, A., McCullough, R. E., Kucherer, H., & Bartsch, P. (1995). Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema. *European Respiratory Journal*, 8(11), 1825-1833.
51. Hooper, T., & Mellor, A. (2011). Cardiovascular physiology at high altitude. *BMJ Military Health*, 157(1), 23-28.
52. Houston, C. S., Sutton, J. R., Cymerman, A. L. L. E. N., & Reeves, J. T. (1987). Operation Everest II: man at extreme altitude. *Journal of Applied Physiology*, 63(2), 877-882.

53. Huang, H. H., Tseng, C. Y., Fan, J. S., Yen, D. H. T., Kao, W. F., Chang, S. C., ... & Lee, C. H. (2010). Alternations of heart rate variability at lower altitude in the predication of trekkers with acute mountain sickness at high altitude. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 20(1), 58-63.
54. Imray, C. H., Grocott, M. P., Wilson, M. H., Hughes, A., & Auerbach, P. S. (2015). Extreme, expedition, and wilderness medicine. *The Lancet*, 386(10012), 2520-2525.
55. Imray, C., Booth, A., Wright, A., & Bradwell, A. (2011). Acute altitude illnesses. *Bmj*, 343.
56. Imray, C., Booth, A., Wright, A., & Bradwell, A. (2011). Acute altitude illnesses. *Bmj*, 343.
57. Kao, W. F., Kuo, C. C., Hsu, T. F., Chang, H., Sung, Y. Y., Yen, D. H., ... & Lee, C. H. (2002). Acute mountain sickness in Jade Mountain climbers of Taiwan. *Aviation, space, and environmental medicine*, 73(4), 359-362.
58. Kara, A., Akin, S., & Ince, C. (2016). Monitoring microcirculation in critical illness. *Current opinion in critical care*, 22(5), 444-452.
59. Karinen, H. (2013). Acute mountain sickness: prediction and treatment during climbing expeditions.
60. Ke, T., Wang, J., Swenson, E. R., Zhang, X., Hu, Y., Chen, Y., ... & Luo, W. (2013). Effect of acetazolamide and ginkgo biloba on the human pulmonary vascular response to an acute altitude ascent. *High altitude medicine & biology*, 14(2), 162-167.
61. Kjaergaard, J., Snyder, E. M., Hassager, C., Olson, T. P., Oh, J. K., & Johnson, B. D. (2006). The effect of 18 h of simulated high altitude on left ventricular function. *European journal of applied physiology*, 98(4), 411-418.
62. Lazio, M. P., Van Roo, J. D., Pesce, C., Malik, S., & Courtney, D. M. (2010). Postexercise peripheral oxygen saturation after completion of the 6-minute walk test predicts successfully reaching the summit of Aconcagua. *Wilderness & environmental medicine*, 21(4), 309-317.
63. Leshem, E., Caine, Y., Rosenberg, E., Maaravi, Y., Hermesh, H., & Schwartz, E. (2012). Tadalafil and acetazolamide versus acetazolamide for the prevention of severe high-altitude illness. *Journal of travel medicine*, 19(5), 308-310.
64. Levett, D. Z., Fernandez, B. O., Riley, H. L., Martin, D. S., Mitchell, K., Leckstrom, C. A., ... & Feelisch, M. (2011). The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Scientific reports*, 1(1), 1-8.
65. Liao, W. T., Liu, B., Chen, J., Cui, J. H., Gao, Y. X., Liu, F. Y., ... & Zhang, G. (2016). Metabolite modulation in human plasma in the early phase of acclimatization to hypobaric hypoxia. *Scientific reports*, 6(1), 1-14.
66. Lipman, G. S., Pomeranz, D., Burns, P., Phillips, C., Cheffers, M., Evans, K., ... & Hackett, P. (2018). Budesonide versus acetazolamide for prevention of acute mountain sickness. *The American journal of medicine*, 131(2), 200-e9.
67. Lipman, G. S., Pomeranz, D., Burns, P., Phillips, C., Cheffers, M., Evans, K., ... & Hackett, P. (2018). Budesonide versus acetazolamide for prevention of acute mountain sickness. *The American journal of medicine*, 131(2), 200-e9.
68. Litch, J. A., & Bishop, R. A. (2000). High-altitude global amnesia. *Wilderness & environmental medicine*, 11(1), 25-28.

69. Litch, J. A., & Tuggy, M. (1998). Cough induced stress fracture and arthropathy of the ribs at extreme altitude. *International journal of sports medicine*, 19(03), 220-222.
70. Liu, B., Huang, H., Wu, G., Xu, G., Sun, B. D., Zhang, E. L., ... & Gao, Y. Q. (2017). A signature of circulating micrnas predicts the susceptibility of acute mountain sickness. *Frontiers in physiology*, 8, 55.
71. Luks, A. M., & Swenson, E. R. (2011). Pulse oximetry at high altitude. *High altitude medicine & biology*, 12(2), 109-119.
72. Luks, A. M., Levett, D., Martin, D. S., Goss, C. H., Mitchell, K., Fernandez, B. O., ... & Caudwell Xtreme Everest Investigators. (2017). Changes in acute pulmonary vascular responsiveness to hypoxia during a progressive ascent to high altitude (5300 m). *Experimental physiology*, 102(6), 711-724.
73. MacInnis, M. J., & Koehle, M. S. (2016). Evidence for and against genetic predispositions to acute and chronic altitude illnesses. *High altitude medicine & biology*, 17(4), 281-293.
74. MacInnis, M. J., Lanting, S. C., Rupert, J. L., & Koehle, M. S. (2013). Is poor sleep quality at high altitude separate from acute mountain sickness? Factor structure and internal consistency of the Lake Louise Score Questionnaire. *High altitude medicine & biology*, 14(4), 334-337.
75. Major, S. A., Hogan, R. J., Yeates, E., & Imray, C. H. (2012). Peripheral arterial desaturation is further exacerbated by exercise in adolescents with acute mountain sickness. *Wilderness & environmental medicine*, 23(1), 15-23.
76. Major, S. A., Hogan, R. J., Yeates, E., & Imray, C. H. (2012). Peripheral arterial desaturation is further exacerbated by exercise in adolescents with acute mountain sickness. *Wilderness & environmental medicine*, 23(1), 15-23.
77. Mason, N. P., Barry, P. W., Pollard, A. J., Collier, D. J., Taub, N. A., Miller, M. R., & Milledge, J. S. (2000). Serial changes in spirometry during an ascent to 5300m in the Nepalese Himalayas. *High altitude medicine & biology*, 1(3), 185-195.
78. Matu, J., Gonzalez, J. T., Ispoglou, T., Duckworth, L., & Deighton, K. (2018). The effects of hypoxia on hunger perceptions, appetite-related hormone concentrations and energy intake: a systematic review and meta-analysis. *Appetite*, 125, 98-108.
79. Matu, J., O'Hara, J., Hill, N., Clarke, S., Boos, C., Newman, C., ... & Deighton, K. (2017). Changes in appetite, energy intake, body composition, and circulating ghrelin constituents during an incremental trekking ascent to high altitude. *European journal of applied physiology*, 117(9), 1917-1928.
80. Mazzeo, R. S., Brooks, G. A., Butterfield, G. E., Podolin, D. A., Wolfel, E. E., & Reeves, J. T. (1995). Acclimatization to high altitude increase muscle sympathetic activity both at rest and during exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 269(1), R201-R207.
81. McIntosh, S. E., Hemphill, M., McDevitt, M. C., Gurung, T. Y., Ghale, M., Knott, J. R., ... & Grissom, C. K. (2019). Reduced acetazolamide dosing in countering altitude illness: a comparison of 62.5 vs 125 mg (the RADICAL Trial). *Wilderness & environmental medicine*, 30(1), 12-21.
82. Mellor, A. J., Woods, D. R., O'Hara, J., Howley, M., Watchorn, J., & Boos, C. (2014). Rating of perceived exertion and acute mountain sickness during a high-altitude trek. *Aviation, space, and environmental medicine*, 85(12), 1214-1216.

83. Miyagawa, K., Kamijo, Y. I., Ikegawa, S., Goto, M., & Nose, H. (2011). Reduced hyperthermia-induced cutaneous vasodilation and enhanced exercise-induced plasma water loss at simulated high altitude (3,200 m) in humans. *Journal of Applied Physiology*.
84. Mokhtari, R. B. (2019). *Acetazolamide Potentiates the Anti-Tumor Efficacy of Sulforaphane and HDAC Inhibitor, MS-275, on Bronchial Carcinoids and Neuroblastoma* (Doctoral dissertation, University of Toronto (Canada)).
85. Moon RE, Camporesi EM(2005). Clinical care in altered environments. In: Lee A.Fleisher, Roger A.Johns, JohnJ.Savarese, Jeanine P. Weiner-kronish, WilliamL.Young(ed). Miller, s Anesthesia. 6th ed. Philadelphia, churchil,livingstone.: 2665-702.
86. Moore, L. G., Harrison, G. L., McCullough, R. E., McCullough, R. G., Micco, A. J., Tucker, A., ... & Reeves, J. T. (1986). Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *Journal of Applied Physiology*, 60(4), 1407-1412.
87. Morris-Thurgood, J. A., & Frenneaux, M. P. (2000). Diastolic ventricular interaction and ventricular diastolic filling. *Heart failure reviews*, 5(4), 307-323.
88. Mourot, L. (2018). Limitation of maximal heart rate in hypoxia: mechanisms and clinical importance. *Frontiers in physiology*, 9, 972.
89. Naeije, R. (2010). Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Progress in cardiovascular diseases*, 52(6), 456-466.
90. Naeije, R., Huez, S., Lamotte, M., Retailleau, K., Neupane, S., Abramowicz, D., & Faoro, V. (2010). Pulmonary artery pressure limits exercise capacity at high altitude. *European Respiratory Journal*, 36(5), 1049-1055.
91. Pagé, M., Sauvé, C., Serri, K., Pagé, P., Yin, Y., & Schampaert, E. (2013). Echocardiographic assessment of cardiac performance in response to high altitude and development of subclinical pulmonary edema in healthy climbers. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(10), 1277-1284.
92. Palmer, B. F. (2010). Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *The American journal of the medical sciences*, 340(1), 69-77.
93. Paralikar, S. J. (2012). High altitude pulmonary edema-clinical features, pathophysiology, prevention and treatment. *Indian journal of occupational and environmental medicine*, 16(2), 59.
94. Parati, G., Revera, M., Giuliano, A., Faini, A., Bilo, G., Gregorini, F., ... & Salvi, P. (2013). Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *European heart journal*, 34(10), 759-766.
95. Peacock, A. J. (1998). Oxygen at high altitude. *Bmj*, 317(7165), 1063-1066.
96. Peltonen JE, Kowalchuk JM, Paterson DH, DeLorey DS, duManoir GR, Petrella RJ, Shoemaker JK. (2007). Cerebral and muscle tissue oxygenation in hypoxic ventilatory response test. *Respir Physiol Neurobiol*. 155, 71-81.
97. Peltonen, J. E., Paterson, D. H., Shoemaker, J. K., DeLorey, D. S., Petrella, R. J., & Kowalchuk, J. M. (2009). Cerebral and muscle deoxygenation, hypoxic ventilatory chemosensitivity and cerebrovascular responsiveness during incremental exercise. *Respiratory physiology & neurobiology*, 169(1), 24-35.

98. Pham, L. V., Meinzen, C., Arias, R. S., Schwartz, N. G., Rattner, A., Miele, C. H., ... & Schwartz, A. R. (2017). Cross-sectional comparison of sleep-disordered breathing in native Peruvian highlanders and lowlanders. *High altitude medicine & biology*, 18(1), 11-19.
99. Pratali, L., Cavana, M., Sicari, R., & Picano, E. (2010). Frequent subclinical high-altitude pulmonary edema detected by chest sonography as ultrasound lung comets in recreational climbers. *Critical care medicine*, 38(9), 1818-1823.
100. Radloff, D. R., Zhao, Y., Boico, A., Wu, C., Shan, S., Palmer, G., ... & Schroeder, T. (2012). The combination of theophylline and endothelin receptor antagonism improves exercise performance of rats under simulated high altitude. *Journal of applied physiology*, 113(8), 1243-1252.
101. Rathat, C., Richalet, J. P., Herry, J. P., & Larmignat, P. (1992). Detection of high-risk subjects for high altitude diseases. *International journal of sports medicine*, 13(S 1), S76-S78.
102. Roach, R. C., Greene, E. R., Schoene, R. B., & Hackett, P. H. (1998). Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness. *Aviation, space, and environmental medicine*, 69(12), 1182-1185.
103. Siebenmann, C., Bloch, K. E., Lundby, C., Nussbamer-Ochsner, Y., Schoeb, M., & Maggiorini, M. (2011). Dexamethasone improves maximal exercise capacity of individuals susceptible to high altitude pulmonary edema at 4559 m. *High altitude medicine & biology*, 12(2), 169-177.
104. Spagnolatti, G. M., Wagner, P., Perini, L., & Wagner, H. (2005). Autonomic cardiovascular regulation in subjects with. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289, H2364-H2372.
105. Springer, C. H. A. I. M., Barstow, T. J., Wasserman, K. A. R. L. M. A. N., & Cooper, D. M. (1991). Oxygen uptake and heart rate responses during hypoxic exercise in children and adults. *Medicine and science in sports and exercise*, 23(1), 71-79.
106. Staab, J. E., Fulco, C. S., Muza, S. R., Zupan, M., Rock, P. B., Beidleman, B. A., ... & Sawka, M. N. (2006). Exercise SAO₂ in the Early Hours of Exposure to 4300 M Altitude is Correlated with Subsequent Development of AMS: 2736Board# 10 8: AM-9: AM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(5), S526.
107. Staab, J. E., Fulco, C. S., Muza, S. R., Zupan, M., Rock, P. B., Beidleman, B. A., ... & Sawka, M. N. (2006). Exercise SAO₂ in the Early Hours of Exposure to 4300 M Altitude is Correlated with Subsequent Development of AMS: 2736Board# 10 8: AM-9: AM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(5), S526.
108. Stream, J. O., & Grissom, C. K. (2008). Update on high-altitude pulmonary edema: pathogenesis, prevention, and treatment. *Wilderness & environmental medicine*, 19(4), 293-303.
109. Subudhi, A. W., Evero, O., Reitingger, J., Davis, C., Gronewold, J., Nichols, A. J., ... & Roach, R. C. (2020). Combined methazolamide and theophylline improves oxygen saturation but not exercise performance or altitude illness in acute hypobaric hypoxia. *Experimental Physiology*.
110. Subudhi, A. W., Evero, O., Reitingger, J., Davis, C., Gronewold, J., Nichols, A. J., ... & Roach, R. C. (2021). Combined methazolamide and theophylline improves oxygen

- saturation but not exercise performance or altitude illness in acute hypobaric hypoxia. *Experimental physiology*.
111. Sutton, J. R., Maher, J. T., & Houston, C. S. (1983). Operation Everest II. *Progress in clinical and biological research*, 136, 221-233.
 112. Tei, C., Dujardin, K. S., Hodge, D. O., Bailey, K. R., McGoon, M. D., Tajik, A. J., & Seward, J. B. (1996). Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 9(6), 838-847.
 113. Thomas E.A.H. Küpper , MD , Kingman P. Strohl , MD, FCCP , Markus Hoefler , MD , Ulf Gieseler , MD , Cordula M. Netzer , MD , and Nikolaus C. Netzer , MD, PhD(2008). Low-Dose Theophylline Reduces Symptoms of Acute Mountain Sickness. DOI: 10.1111/j.1708-8305.2008.00228.x
 114. Wagner, D. R., Knott, J. R., & Fry, J. P. (2012). Oximetry fails to predict acute mountain sickness or summit success during a rapid ascent to 5640 meters. *Wilderness & environmental medicine*, 23(2), 114-121.
 115. Wagner, P. D. (2010). Operation Everest II. *High altitude medicine & biology*, 11(2), 111-119.
 116. Wehrlin, J. P., & Hallén, J. (2006). Linear decrease in $\dot{V}_{O_{2\max}}$ and performance with increasing altitude in endurance athletes. *European journal of applied physiology*, 96(4), 404-412.
 117. West, J. B. (2006). Human responses to extreme altitudes. *Integrative and comparative biology*, 46(1), 25-34.
 118. WHO. (1996). World health statistics annual 1995. Geneva: World Health Organization.
 119. Wilber, R. L. (2001). Current trends in altitude training. *Sports Medicine*, 31(4), 249-265.
 120. Woods, D. R., Begley, J., Stacey, M., Smith, C., Boos, C. J., Hooper, T., ... & Mellor, A. (2012). Severe acute mountain sickness, brain natriuretic peptide and NT-pro BNP in humans. *Acta Physiologica*, 205(3), 349-355.
 121. Woods, D., Boos, C., & Roberts, P. R. (2011). Cardiac arrhythmias at high altitude. *BMJ Military Health*, 157(1), 59-62.
 122. Zheng CR, Chen GZ, Yu J, et al. (2014). Inhaled budesonide and oral dexamethasone prevent acute mountain sickness. *Am J Med*;127:1001-1009.e1002.