

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**SPORCULARDA EGZERSİZİN İNDÜKLEDİĞİ  
BRONKOKONSTRÜKSİYON VE ASTİM**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Orhan TEMEL

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Ayşın ŞAKAR COŞKUN

Manisa, 2008

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**SPORCULARDA EGZERSİZİN İNDÜKLEDİĞİ  
BRONKOKONSTRÜKSİYON VE ASTİM**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Orhan TEMEL

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Ayşın ŞAKAR COŞKUN

Manisa, 2008

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince sadece akademik değil, hayata dair tecrübelerini de paylaşarak en iyi eğitimi almamı sağlayan çok değerli hocalarım, Prof. Dr. Arzu Yorgancıoğlu' na, Prof. Dr. Pınar Çelik'e, Doç. Dr. Ayşın Şakar Coşkun' a, Uzm. Dr. Aylın Özgen' e, Uzm. Dr. Tuba Göktalay' a,

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sayın Prof. Dr. Oya İtil' e, Sayın Doç. Dr. Serir Aktoğu Özkan' a, Uzm.Dr. Onur Fevzi ERER' e,

Tecrübelerini benimle sonuna kadar paylaşan kıdemlilerim, Uzm. Dr. Çetin Aydın Yıldırım' a, Uzm. Dr. Lale Dağyıldızı' na, Uzm. Dr. Levent Sepit' e, Uzm. Dr. Evşen Coşkun Balantekin' e, Uzm. Dr. Yavuz Havlucu' ya, Uzm. Dr. Ece Kaya' ya, Uzm. Dr. Nurhan Sarıoğlu' na ve eş kıdemlim Uzm Dr. Nesrin Yaman' a,

Aramıza sonradan katılan arkadaşlarım, Dr. Seher Satar' a, Dr. Mine Bora' ya, Dr. Çayan Alkaç' a, Dr. Işın Konyar Arslan' a, Dr. Ayşen Öz' e, Dr. Ali Çaylak' a, Dr. Cemile Çetinkaya' ya, Dr. Selim Erkan Akdemir' e, Uzm. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt ve Uzm. Biyolog Rukiye Özel' e

Başta sorumlu hemşiremiz Sayın Cennet Ertürk olmak üzere kliniğimiz tüm hemşire ve personeline,

Beni yetiştiren ve daima destek olan aileme, çok teşekkür ederim.

## **İÇİNDEKİLER**

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
A. Egzersizle İndüklenen Bronkokonstrüksiyon ve Astım	3
1. Tanım	3
2. Tarihçe	3
3. Epidemiyoloji	3
4. Patogenez	4
4.1. Su Kaybı Teorisi	4
4.2. Isı Değişim Teorisi	5
5. Tanı	5
5.1. Klinik	6
5.2. Egzersiz bronkoprovokasyon testi (EBT)	7
5.2.1. EBT Protokolü	8
5.2.2. Testin yorumlanması	9
5.3. Metakolin bronkoprovokasyon testi (MBT)	9
5.3.1. Mutlak kontrendikasyonlar	9
5.3.2. Relatif kontrendikasyonlar	10
5.3.3. Testin uygulanması	10
5.3.4. Testin Yorumlanması	12
5.3.5. Bronş hiperreaktivitesi ve astım ilişkisi	13
5.4. Ekspiryum havası nitrik oksit ölçümü	14
5.4.1. Testin Uygulanması	14
5.5. Alerjik cilt testi	15
III. GEREÇ VE YÖNTEM	17
IV. BULGULAR	21
V. TARTIŞMA	31
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	41
VII. ÖZET	43
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	45
IX. EK 1	47
X. KAYNAKLAR	49

## I. GİRİŞ

Uzun süre aktif olarak spor yapan antremanlı sporcularda, yaptıkları spora bedensel olarak uyum sağlayabilmek amacıyla özellikle kardiyovasküler, sinir, kas iskelet ve solunum sistemlerinde bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelir (1,2).

Egzersiz vücut için olumlu etkilerinin yanı sıra özellikle yüksek düzeyde düzenli egzersiz yapmanın hava yolunda aşırı duyarlılığa yol açtığı düşünülmektedir (3,4). Egzersiz sırasında yani sempatik etkinin baskın olduğu, oksijen alımı için artmış ihtiyacın olduğu durumlarda minimum rezistansta maksimum hava akımı hızını sağlamak için hava yollarında bronkodilatasyon meydana gelmektedir. Bu bronkodilatasyonun tam olarak yapılamadığı, hatta normalde yanıt verilmeyen maddelere karşı bronkokonstrüksiyon geliştiği hava yolu aşırı duyarlılığı, bireyde yakınmalar ve hastalık tabloları ortaya çıkmaktadır (5).

Egzersizle indüklenen bronkokonstrüksiyon (EİB), hava yolu duyarlılığı artmış kişilerde, yoğun bir fiziksel aktivitenin akut hava yolu daralmasını tetiklediği durumu tanımlamaktadır (6, 7). Sıklıkla reaksiyonel ya da müsabaka düzeyinde spor gibi değişik düzeylerde egzersiz yapan çocuklar ve genç erişkinlerde görülmektedir (8). EİB, astımı olmayan normal sağlıklı kişilerde tek başına görülebilmekte, astımda görülenden farklı bir fizyopatolojik olay ile astıma benzer semptomları uyaran tek etken olmaktadır. Egzersiz, astımlı kişilerde semptomları tetikleyici bir faktör olarak da karşımıza çıkmaktadır (9). Bu kişilerde, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra hava yolu daralmasını tetikleyen en önemli ikinci neden durumundadır (10). EİB ve egzersizle indüklenen astım (EİA) ayrımı, tedavi yaklaşımları farklı olduğu için önemlidir. İzole EİB olan hastalarda sadece egzersiz öncesi tedavi gerekirken, egzersizle indüklenen atağa giren astım hastaları antiinflamatuvar tedaviye ilave olarak egzersiz öncesi tedaviye de ihtiyaç duymaktadır (9).

Sağlıklı kişilerde egzersiz sonrası, 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV<sub>1</sub>)' de genellikle % 5' den daha az düşme olur, egzersiz astımlılarda bu oran % 10-15 civarındadır. Akciğer fonksiyonlarında görülen bu azalma öksürük, nefes darlığı, wheezing, fiziksel aktivite ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi bulgulara neden olabilir. EİB, astım hastalığının özel bir formu olmayıp, hastalığı kontrol altında olmayanlarda sık rastlanılan bir bulgudur. Genellikle uygun antiinflamatuvar tedavi ile egzersize bağlı semptomlar azaltılabilir (11). Sıklığı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte genel popülasyonun % 10' unda ve persistan astımlı hastaların % 70-90' ında

görüldüğü bildirilmiştir (12, 13). Her yaşta görülebilir, çocuklarda ve erişkinlerde eşit sıklıktadır (14) Sıklığı astımın ciddiyetine göre değişebilmektedir. Orta ve ağır astımlılarda hafif astımlılardan (15), Asya ve Afrika'lılarda beyaz ırktan daha sık görüldüğü bildirilmiştir (16, 17).

Elit sporcularda, tekrarlayan hiperventilasyonlar nedeniyle bronşiyal dehidratasyon, aşırı mukus üretimi ve hava yollarında gelişen ödeme bağlı olarak ılımlı hava yolu darlığı gelişmektedir (18). Hayvan deneylerinde elde edilen verilerde, tekrarlayan hiperventilasyonun hava yolu inflamasyonuna yol açtığını gösterilmiştir (19).

Astıma bağlı hava yolu inflamasyonu, kendiliğinden ya da hipertonic sodyum klorür ile indüklenerek elde edilen balgamda eozinofilik ya da nötrofilik inflamasyon belirtileri aranarak değerlendirilir (20). Ayrıca ekspirasyon havasında bulunan nitrik oksit (FeNO) ve karbon monoksit (FeCO) ölçümlerinin astımdaki hava yolu inflamasyonunun invazif olmayan göstergeleri olarak kullanılması önerilmiştir (21, 22).

Astımla uyumlu semptomları olmakla birlikte, akciğer fonksiyonları normal bulunan hastalarda hava yollarının metakoline, histamine, mannitole ya da egzersiz duyarlılığı astım tanısının konulmasını sağlayabilir (23). Hava yolu duyarlılığı ölçümleri hava yollarının bazen 'tetikleyiciler' olarak adlandırılan ve astım semptomlarını ortaya çıkaran faktörlere karşı 'duyarlılığını' yansıtır ve test sonuçları genellikle FEV<sub>1</sub> değerinde belirli (sıklıkla % 20) bir oranda düşmeyi provoke eden konsantrasyon (ya da doz) olarak ifade edilir. Bu testler astım tanısında duyarlıdır; ancak özgüllükleri sınırlıdır (24).

Çalışmamızda, spor yapmayan sağlıklı kontrol grubunda ve elit sporcularda EİB oranını karşılaştırmak, EİB ile bronş hiperreaktivitesi, bronş inflamasyonu ve atopi ilişkisini değerlendirmek, EİB tanı ve izleminde uygulanacak en ideal testin belirlenmesi amaçlandı.

## **II. GENEL BİLGİLER**

### **A. Egzersizle İndüklenen Bronkokonstrüksiyon ve Astım**

#### **1.Tanım**

EİA ve EİB, şiddetli egzersizi takiben gelişen geçici hava yolu darlığını tanımlamaktadır. EİA, astım semptom ve bulgularının egzersiz tarafından provoke olmasını, EİB egzersiz testi veya normal bir egzersiz takiben ortaya çıkan, akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı tanımlayan terimlerdir (25). Ancak literatürde bu iki kavramın birbirinden ayrılmayıp eş anlamlı olarak kullanması da yaygındır.

#### **2.Tarihçe**

EİB ilk kez 1966' da McNeil ve arkadaşları tarafından tıbbi bir fenomen olarak tanımlanmıştır (26). Asıl anlamda egzersiz ile akut hava yolu daralmasının gelişimi arasındaki ilişki MS 1. yüzyılda Aretaeus tarafından bildirilmiştir (27). 1698 yılında ventilasyonun artması ile semptomların şiddeti arasındaki ilişkiye ilk olarak Sir John Floyer dikkati çekmiştir (28). 1864 yılında Salter egzersizin soğuk hava şartlarında uygulanması ile egzersiz sonrası gözlenen bu tıkaçıcı yanıtın artabileceğini vurgulamıştır (29). Salter'in çalışmalarından yaklaşık 80 yıl sonra Herxheimer, egzersiz esnasında hiperventilasyonun anahtar bir faktör olabileceğini düşünmüştür (30). İlk kez 1989'da yarışmacı yüzücülerde yapılan bir çalışmada, şiddetli egzersize bağlı olarak histaminle yapılan non-spesifik bronş hiperreaktivitesinin arttığı saptanmıştır (31). 9 yıl sonra, kayakçılardan alınan bronşiyal biyopsilerde inflamatuvar değişiklikler olduğu vurgulanmıştır (32).

#### **3.Epidemiyoloji**

Egzersize ilginin artmasından ve tanı kriterlerinin hekimler tarafından bilinmesinden sonra EİB tanısı alan olgu sayısı artış göstermiştir (33). Astım ve alerji, elit sporcularda sık görülen problemlerdir. EİB ve EİA, özellikle elit sporcular arasında prevalansı artmış olarak raporlanmıştır (34, 35). Astımı olan kişilerde egzersize bağlı yakınmaların ortaya çıkma prevalansı % 40-90' dır (36,37). Astımı olmayan sağlıklı

bireylerde % 3-11 olarak bildirilmiştir (38, 39). Canitez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada astımı olan çocuklarda egzersizle indüklenen bronkokonstrüksiyon % 70,4, sağlıklı çocuklarda % 6,7 oranında saptanmıştır (40). Sporcularda EİB prevalansı kesin olarak bilinmemekte, yapılan sporun ağırlığına, egzersizin yapıldığı hava sıcaklığına ve ortamın bağıl nemine göre değişmektedir. Rupp ve arkadaşları üniversite öğrencisi olan 166 sporcuyu değerlendirmiş ve % 15' inde egzersiz testinden sonra solunum parametrelerinde düşüş bildirmiştir (41). Voy ve arkadaşlarının 1984 Los Angeles yaz olimpiyatlarına katılan ABD Olimpiyat oyuncularında % 11 oranında, Weiler 1996 yaz olimpiyatlarında ABD' li oyuncularında % 20 oranında egzersize bağlı bronkokonstrüksiyon öyküsü saptamıştır (42, 43). Bir diğer çalışmada Weiler, kolej futbolcularının % 19' unda ve basketbol oyuncularının % 12' sinde EİB ile uyumlu olabilecek yakınmalar bildirmiştir (44). Larsson ve arkadaşları İsveçli üst düzey kayakçıların % 45' inde bronkokonstrüksiyon saptamıştır (45). Dickinson, 2000 ve 2004 olimpiyatlarında, pozitif bronkoprovokasyon oranını sırasıyla % 21.2 ve %20.7 olarak bulmuştur (46). Harbour and Miller, özellikle dayanıklılık gerektiren sporlarla uğraşan sporcularda, astım ve bronş aşırı duyarlılık riskinin arttığını göstermişlerdir (47).

#### **4.Patogenez**

EİB' nin fizyopatolojisi henüz bilinmemektedir. İki teori öne sürülmüştür:

##### **4.1. Su Kaybı Teorisi**

Anderson (48) ve Sheppard (49) ve arkadaşlarının öne sürdüğü teoriye göre; dinlenme anında dakika ventilasyonu 5-7 L'den, egzersiz sırasında dakikada 200 L' ye çıktığında solunumun büyük kısmı, üst hava yollarını atlayarak ağızdan olur. Periferik hava yollarına ulaşan havanın ısıtılması ve suyla doyurulması için santral hava yolları, solunum epitelinin yüzeyel sıvısından su buharı katkısında bulunmalıdır. Bronşiyal mukoza epitelinden bu su kaybı, ozmolariteyi ve pH'ı değiştirerek hava yolunu kurutur. Hava yollarının hiperozmolaritesinin de, mediatör salınımına ve bronkokonstrüksiyona yol açtığı düşünülmüştür. Bronkoaktif mediatörler arasında, mast hücrelerinden ve/veya epitelyal hücrelerden salınan histamin, lökotrienler, platelet aktive eden faktör, lizozomal enzimler, heparin ve prostaglandinler vardır.



Ayrıca ozmolaritedeki değişikliklerin mast hücrelerinden mediatör salınımı dışında, vagal aferent sinir uçlarını uyararak düz kas kontraksiyonuna, epitelyal irritan reseptörlerin stimülasyonuna ve epitelyal bileşkelerin ayrılmasına da yol açtığı düşünölmektedir.

## 4.2. Isı Değişimi Teorisi

McFadden tarafından ileri sürölmüş olan ikinci bir teori ise hava yolu mikrosirkölasyon hiperemisidir. Egzersiz süresince soğuyan hava yollarını tekrar ısıtabilmek için -özellikle de egzersizin sona ermesinden sonra- bronşiyal kan dolaşımında bir artış olmaktadır. Bu durumda düz kas kontraksiyonu olmadan hava yolunda duvar ödemi oluşmakta ve bu da bronş daralmasına yol açmaktadır. Deneysel olarak hastalara hiperventilasyon yaptırıldıktan sonra kan ve sıvı yüklenmesi ile bronşlarda tıkaçıcı yanıtın artması da bu teoriyi desteklemektedir. McFadden, hiperpneden hemen sonraki dönemde soğuma ve ısınma arasındaki sıcaklık farklılıklarının miktarının gelecekte obstrüksiyonunun boyutunu belirlediğini söylemiştir. Az miktardaki sıcaklık değişimleri sadece hava yolu daralması yaratırken, büyük değişimler astımın semptomatik epizotlarına yol açabilmektedir. Hava yolu soğumasına eşit derecede yol açacak olan sabit düzeyde ventilasyonun yapıldığı durumda; egzersiz bittikten sonra solunan havanın ısı içeriği değiştirildiğinde oluşacak obstrüksiyonun boyutu da değişebilmektedir. Sıcak ve nemli bir havanın solunması bronş obstrüksiyonu yanıtını azaltırken, soğuk havanın solunması yanıtı artırmaktadır (50).

## 5. Tanı

Sporcularda EİB ve EİA tanısı, anamnez, bronkospazma ait fizik muayene bulgularının varlığı ve spontan ve/veya bronkodilatörlere verilen yanıtla bağlı akciğer fonksiyonlarındaki değişkenliğin gösterilmesiyle konur. World Anti-Doping Association (WADA -Dünya Anti-Doping Birliği) ve International Olympic Committee (IOC - Uluslararası Olimpik Komite) sporcuların inhaler steroid ve/veya inhaler  $\beta_2$  agonist kullanım onayı için Tablo 1' deki tanı prosedürünün kullanılmasını önermektedir (25).

**Tablo 1.** WADA ve IOC' e göre sporcularda inhaler steroid ve/veya inhaler  $\beta_2$  agonist kullanımını için gerekli olan tanı prosedürü.

Basamak	İşlem
	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Bronşiyal obstrüksiyona ait semptom ve bulguları olan bireyler</li><li>2. Akciğer fonksiyon ölçümleri (spirometri ve/veya maksimum ekspiratuar akım-volum halkası) inhaler bronkodilatöre (<math>\beta_2</math> ve diğer agonist) karşı anlamlı reversibilitesi olanlar</li><li>3. Uygun egzersiz yükü ile yapılmış standart egzersiz testine pozitif yanıtı olanlar</li><li>4. Bronşiyal hiperreaktivite testlerinden biri pozitif ise<ol style="list-style-type: none"><li>a)metakolin (alternatif histamin)</li><li>b)indirekt bronşiyal hiperreaktivite testlerinin diğer ölçümleri: ökapnik hiperventilasyon, soğuk kuru hava inhalasyon testi, adenozin monofosfat inhalasyon testi, mannitol inhalasyon testi, alanda yapılan egzersiz testi</li></ol></li></ol>

\*Tanı için basamak 1 ve basamak 2, 3 ya da 4'ten birinin bulunması gerekmektedir.

### 5.1. Klinik

Klinik bulgular performansta hafif bozulmadan, ciddi bronkospazm ve solunum yetmezliğine kadar değişebilir. En sık semptomlar öksürük, nefes darlığı, hırıltı, göğüste sıkışma hissi ve göğüs ağrısıdır. Bazen tek semptom egzersiz sonrası kuru öksürük olup birkaç saat ya da gün boyu sürebilir. Daha hafif belirtiler halsizlik, karın ağrısı, kas krampları ve aktivite azalmasıdır. Sporcularda genelde maksimum oksijenin en az %80'inin tüketilmesine neden olabilen 5-8 dakikalık egzersiz süresi bronkospazmı başlatmaktadır. Tipik olarak sporcularda egzersiz sırasında geçici bronkodilatasyon ve egzersizden kısa süre sonra astım semptomları görülür. Semptomlar genellikle egzersiz kesildikten 5-10 dakika sonra pik yapar, bronkodilatör kullanmadığı takdirde 30 dakika daha devam edebilir. Birçok sporcuda bronkodilatör

tedavi kullanılmasa bile hava akımı 60 dakika içinde spontan olarak iyileşmektedir. Semptomatik sporcular sıklıkla aktivitelerin büyük bir kısmını ancak suboptimal seviyede yapabilirler (12, 51). Rundell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üst düzeydeki sporcuların belirttiği yakınmaların, EİA ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Bu amaçla 158 üst düzeydeki sporcu çalışmaya dahil edilmiştir. Öksürük yakınması, FEV<sub>1</sub> % 10' dan fazla azalma olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (52). Bu sık görülen ve görülmeyen yakınmaları eğer sporcu, antrenörü ve hekim tanıyamazsa EİA tanısı atlanabilmektedir.

Eğer kişi yakınmaları geçtikten sonra egzersize devam etmek isterse, ikinci kez yapılan egzersizde daha az yoğun yakınmalar ortaya çıkmaktadır. Bu durum refrakter dönem olarak tanımlanmaktadır. Bu dönem farklı araştırmacılara göre 40 dakika ile 3 saat arasında değişmektedir. Katekolaminlerin salınımının bu fenomenin mekanizması olabileceği öne sürülmüştür. Egzersiz esnasında salınan prostaglandinlerin koruyucu etkisi de bir faktör olabilmektedir. Prostaglandin inhibitörü olan indometasin egzersiz testinde verildiğinde refrakter dönemin elimine olduğu görülmüştür (53).

EİA tedavisinde, egzersizden 15 dakika önce 2 puf  $\beta_2$  reseptör agonistlerin kullanımı ile 5-60 dakikada pik yapıp, en az 3 saat devam eden bronkodilatasyon sağlanabilmektedir. Bu tedavi ile semptomları kontrol altına alınmayan bireylerde inhaler steroid, antilökotrienler ve uzun etkili bronkodilatatör ilaçlar tedaviye eklenmelidir (12).

## **5.2. Egzersiz bronkoprovokasyon testi (EBT)**

Tanıyı doğrulamak için en sık kullanılan provokasyon yöntemidir. Bu amaçla Amerikan Toraks Derneği (ATS) kılavuzu, % 50' nin altında bağıl nem ve 20-25°C çevre sıcaklığında yapılacak 6-8 dakikalık treadmill (koşu bandı) veya bisiklet ergometri ile hesaplanan maksimum egzersiz yükünün kullanılmasını önermektedir (54). Egzersizin yoğunluğu olması gereken maksimum kalp hızı oranının % 85-90' nına yükseltecek düzeyde olmalıdır. Uygun ventilasyon hızının sürdürülebilmesi için test 4-8 dakikada sonlandırılmalıdır. Egzersiz astımını tetikleyebilmek için egzersizin yoğunluğu süresinden daha önemlidir. Egzersiz sonlandırıldıktan sonraki 30 dakika içinde 3-5 dakika aralıklarla solunum fonksiyonları ölçülür. Egzersiz astımı tanısı için özel bir azalma beklenmemekle birlikte semptomların ciddiyeti ile FEV<sub>1</sub> düşmesi

arasında korelasyon vardır. Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve ATS, FEV<sub>1</sub> de % 10' luk azalmayı EİB tanısında kriter olarak kabul etmektedir (55, 56).

Egzersiz sırasında veya sonrasında nefes darlığı öyküsü olan kişilerde tanı amacıyla uygulanır.

### **5.2.1. EBT Protokolü**

- 1- Testten 24 saat önce alınan tüm bronkodilatör ilaçlar kesilir.
- 2- Test günü çay, kahve ve çikolata türü yiyecekler yenilip içilmemelidir.
- 3- Test, 20-25°C oda ısı ve % 40-50 nem oranı olan bir ortamda yapılır.
- 4- Egzersizden hemen önce FEV<sub>1</sub> değeri ölçülür.
- 5- Test öncesi ısınma egzersizleri yaptırılmaz.
- 6- Altı dakikalık koşu bandı, bisiklet ergometrisi, basamak çıkma ve serbest koşu (özellikle çocuklarda) en sık kullanılan egzersiz testleridir. Bu tür egzersizde kişinin kalp hızını belirtilen sürede, yaşla tahmin edilen maksimum kalp hızının %75-80'ine veya oksijen tüketimini 30-35 ml/kg'a kadar yükseltecek bir efor yapması önerilmektedir. Egzersiz ağırlığının bu düzeyin % 95' i oranında tutulmasını sağlayacak derecede olması önerilir. Bunun için "220-yaş formülü" uygulanabilir. İki-üç dakika içinde bu kalp hızına ulaştıracak hıza erişilmeli ve test, bu hızda en az 4-6 dakika sürdürülmelidir.
- 7- Egzersiz sonrası 5., 10., 15., 20. ve 30. dakikada FEV<sub>1</sub> ölçümleri yapılır.
- 8- Testin tekrarı gerekirse, iki test arasında en az 4 saat ara olmalıdır.

### **5.2.2. Testin yorumlanması**

FEV<sub>1</sub>' de % 10 (bazı yazarlara göre % 15 düzeyinde) azalma varsa egzersiz testi pozitif olarak kabul edilir.

### **5.3. Metakolin bronkoprovokasyon testi (MBT)**

MBT bronş hiperreaktivitesini degerlendirmek için kullanılan farmakolojik bir bronkoprovokasyon testidir. Egzersiz testleri negatif, ancak EİB hala şüpheli ise, MBT yapılabilir. Bu test egzersiz testinden daha duyarlı, fakat özgüllüğü daha azdır (57). MBT, astım tanısında, astım ile ilgili klinik araştırmalarda ve astım tedavisine yanıtı izlemek için kullanılabilir. Özellikle klinikte astım tanısını dışlamada yüksek duyarlılık (pozitif testli astımlıların sayısı/ astımlı olguların toplam sayısı) ve yüksek negatif prediktif değerler (negatif testli nonastmatiklerin sayısı/ negatif testli olguların toplam sayısı) nedeniyle uygundur (59).

Bronkoprovokasyon testleri ancak klinisyenin uygun görmesi halinde yapılmalıdır. İnhalasyon bronkoprovokasyon testleri için mutlak kontrendikasyonu destekleyecek veri yoktur. Buna rağmen mutlak kontrendikasyonlar tanımlanmıştır (58, 59).

### **5.3.1. Mutlak kontrendikasyonlar:**

- a-** Başlangıçta ciddi havayolu obstrüksiyonu ( erişkinde  $FEV_1 < \text{beklenin } \% 50$  veya  $FEV_1 < 1.0 \text{ L}$ )
- b-** Son üç ay içerisinde geçirilmiş myokard infarktüsü veya serebrovasküler olay
- c-** Kontrol edilemeyen hipertansiyon ( Sistolik  $> 200 \text{ mmHg}$ , diastolik  $> 100 \text{ mmHg}$ )
- d-** Bilinen arteryel anevrizmalar
- e-** Uygulamayı tam olarak anlayamama ve provokasyon testi hakkında net bilgiye sahip olmamadır (60-61).

### **5.3.2. Relatif kontrendikasyonlar:**

- a-** Orta derecede havayolu obstrüksiyonu ( $FEV_1 < \text{beklenenin } \% 60$ , veya  $FEV_1 < 1.5 \text{ L}$ )
- b-** İşlem sırasında oluşan havayolu obstrüksiyonu
- c-** Gebelik veya süt verme

- d- Kolinesteraz inhibitörü ilaç kullanma ( Myastenia gravis tedavisi vb.)
- e- Testi yeterince uygulayamama
- f- 2 ay içerisinde geçirilmiş viral üst solunum yolu infeksiyonudur (59-61).

### 5.3.3. Testin uygulanması

#### 1. Tidal volümde 2 dakika inhalasyon tekniği protokolü:

- a) 0.06-0.125-0.25-0.50-1-2-4-8-16 mg/ml içeren metakolin solusyonları buzdolabında saklanır. Astım öyküsü olmayan, astım tedavisi almayan, solunum testi normal bulunan ve düliente yanıtı olmayan hastalarda 1 mg/ml konsantrasyondan başlanabilir. Yine herhangi bir dozda FEV<sub>1</sub>'deki düşme % 5' ten az ise bir sonraki doz atlanarak 4 kat daha konsantre dozla teste devam edilebilir.
- b) Solüsyon içeren şişeler testten 30 dk önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına gelmesi sağlanmalıdır. Steril enjektör kullanılarak dilüent veya en düşük konsantrasyondaki solüsyon nebulizatöre konur.
- c) Başlangıç FEV<sub>1</sub> değeri spirometre ile saptanır. FEV<sub>1</sub>' deki % 20 azalmaya göre hedef FEV<sub>1</sub> değeri (FEV<sub>1</sub> x 0.8) hesaplanır.
- d) Nebülizatörde kuru basınçlı hava kullanılır. Flowmetrenin 0.13 ml/dk % 10 hızda solüsyon vermesi sağlanır. Nebülizatörlerin ürettiği partikül çapı 1.3- 3.6 mm arasında olmalıdır.
- e) Hastaya 2 dk süreyle tidal volümde soluk aldırılıp verdirilir, zaman ayarlayıcı 2 dakikaya ayarlanır, burun mandalla kapatılır.
- f) Hastanın nebulizatörü dik olarak tutması istenir, zamanlayıcı ile eş zamanlı nebulizasyon başlatılır.
- g) 2 dakikalık rahat ve sakin solunumdan sonra flowmetre kapatılır, nebulizatör alınır.

**h)** Nebülizasyondan 30-90 sn sonra FEV<sub>1</sub> ölçülür, ölçüm gerekirse 3-4 kez tekrarlanabilir, ancak en fazla 3 dakikalık sürede tekrarlanmalıdır. 2 konsantrasyon arasında 5 dk beklenmelidir.

**i)** Her dozda kabul edilebilir FEV<sub>1</sub> ölçümlerinden en yükseği kriter alınır.

**j)** Eğer FEV<sub>1</sub>'deki düşüş % 20' den az ise nebülizatör boşaltılarak bir sonraki yüksek konsantrasyondaki solüsyondan 3 ml konur ve e-h basamakları tekrarlanır.

**k)** Başlangıç FEV<sub>1</sub> değerinin % 20' sinden fazla bir düşme elde edildiğinde test sonlandırılır, kısa etkili bronkodilatör inhale ettirilir, 10 dk beklenir, spirometrik ölçüm tekrarlanır (62).

## **2) 5 nefes dozimetre tekniği protokolü**

**a)** Dozimetre açılır ve kontrol edilir.

**b)** Dozimetrinin kalibrasyonu 20 ölçümde bir tekrarlanmalıdır.

**c)** 0.0625, 0.25, 1, 4, 6 mg/ml konsantrasyonlarda metakolin steril olarak şişelere hazırlanır, buzdolabında saklanır.

**d)** Testten 30 dk önce şişeler buzdolabından çıkarılır ve oda ısısına gelmesi sağlanır. Steril enjektörle en düşük konsantrasyondaki solüsyondan 2 ml nebülizatöre konur.

**e)** Hasta rahat bir şekilde oturtulur.

**f)** Başlangıç FEV<sub>1</sub> değeri elde edilir.

**g)** Dozimetrenin çalışıp çalışmadığı kontrol edilir.

**h)** Hastanın nebülizatörü dik tutması istenir, yeterli ve doğru nefes aldığı, nefesini tutabildiği, nebülizatörün tıkalı olup olmadığı kontrol edilir.

i) Tidal solunumda ekspiryum sonunda hastanın nebülizatörden yavaş ve derin nefes alması sağlanır. Dozimetre nefes almaya başlayınca tetiklenir. Hastanın inhalasyonu tamamlaması sağlanır ve bu durumda 5 sn kadar nefesini tutması istenir.

j) h basamağı 5 inhalasyon basamağı tamamlanıncaya kadar sürdürülür. Bu 5 inhalasyon manevrası toplam 2 dakikadan uzun sürmemelidir.

k) 5. inhalasyondan 30-90 sn sonra FEV<sub>1</sub> ölçümü yapılmalıdır. Ölçüm en kaliteli sonucu alıncaya kadar 3-4 kez tekrarlanabilir. 2 doz arasında 5 dakikalık süre korunmalıdır.

l) Her dozda hastanın yapabildiği en iyi FEV<sub>1</sub> değeri dikkate alınmalıdır.

m) Eğer FEV<sub>1</sub> değerinde başlangıç değerine göre % 20' den az düşme varsa nebülizatör boşaltılır, kuruması için sallanır. Dozimetre haznesinin kuruması için bir kez tetiklenir ve bir sonraki yüksek konsantrasyondan 2 ml nebülizatöre konarak g ve j basamakları tekrarlanır.

n) Başlangıç FEV<sub>1</sub> değerine göre % 20' den fazla düşme olduysa test sonlandırılır, kısa etkili bronkodilatatör inhale ettirilir, 15 dk beklenir, spirometrik ölçüm tekrarlanır.

#### **5.3.4. Testin Yorumlanması**

Sonuçlar başlangıç FEV<sub>1</sub> değerinden “%” azalma olarak kaydedilir. Her basamak için ayrı ayrı kaydedilmelidir. Bu, postbronkodilatör testini de içermelidir. “PC20” (FEV<sub>1</sub>' de % 20 düşmeye neden olan provokasyon konsantrasyonu) değeri tüm yöntemler için kullanılabilir. Eğer en yüksek konsantrasyona rağmen FEV<sub>1</sub> değerinde %20'den fazla düşme olmadıysa PC20: “16 mg/ml” olarak kaydedilir. Dilüent inhalasyonu yaptırılır ve FEV<sub>1</sub>'de %20'den fazla düşüş olursa PC20 bildirmek yerine, “dilüent inhalasyonundan sonra hastanın solunum fonksiyonlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Metakolin verilmemiştir” şeklinde bildirilmelidir (61).

#### **5.3.5. Bronş hiperreaktivitesi ve astım ilişkisi**



a. PC20 >16 mg/ml ise büyük olasılıkla hasta astım değildir

b. Aynı hastada PC20 <1mg/ml ise astım tanısı kuvvetle düşünülür.

c. Hastada semptom yok ve PC20=1-16mg/ml ise birkaç olasılık vardır:

1. Hafif dirençli astım söz konusudur, hasta semptomlarını tanımlayamamıştır.

2. Egzersiz ya da test sırasında göğüste sıkışma hissi oluşur, ancak hasta bunun normal olduğunu düşünür ve tanımlamaz.

3. Hasta bronkospazma yol açan çevresel tetikleyiciler ile hiç karşılaşmamıştır.

4. Hafif BHR, astım dışı viral üst solunum yolu enfeksiyonu veya sigara içimi gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmıştır.

5. Astım subkliniktir, ilerleyen zamanda klinik astıma dönüşecektir (belirtisiz, ancak BHR (+) olan kişilerin % 15- 45' inde 2-3 yıl içinde astım gelişebilir) (61).

**Tablo 2.** Bronş hiperreaktivitesi ve astım ilişkisi

PC20 (mg/mL)	Yorum
>16	Normal
4.0-16	Sınırdaki BHR
1.0-4.0	Hafif BHR (Pozitif test)
<1	Orta-ağır BHR

#### **5.4. Ekspiryum havası nitrik oksit ölçümü**

Ekspiryum havası nitrik oksit (NO) ölçümü, semptomatik astım hastalarının tanısında uluslar arası klinik kılavuzlarda majör geleneksel testlerin üzerinde gösterilmektedir. Astım tanısı, erişkinlerde 25 ppm, çocuklarda 20 ppm cut-off değeri ile astım hastaların %80'ininde doğrulanabilmektedir. Ekspiryum NO düzeyi ölçümü, havayolu hiperreaktivitesi ve egzersizin indüklediği bronkokonstrüksiyonun gösterilmesinde basit ve non-invazif bir yöntemdir. Hastalarda, egzersiz öncesi 12 ppm altındaki değerlerde bronşiyal hiperreaktivite gösterilememiştir. Havayolu hiperreaktivitesinin önceden tahmin edilmesinde FEV<sub>1</sub>' den daha üstündür ve bronş provokasyon testine alternatif olarak gösterilmektedir. Steroid tedavisine verilecek yanıtın tahmin edilmesinde kullanılabilir. Ekspiryum NO düzeyi >47 ppm olan hastalarda steroid yanıtın pozitif olduğu gösterilmiştir. Ayrıca astım hastalarının kontrolünün monitorize edilmesinde ve hastalarda steroid direncinin ortaya konmasında kullanılabilir (62, 63).

Ekspiryum havası NO düzeyi ile eozinofilik havayolu inflamasyonu arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ekspiryum havası NO, alerjen maruziyeti tarafından tetiklenen inflamasyonda düzeyi artan bir belirteçtir. Artmış NO düzeyleri atopi ve havayolu hiperreaktivitesi ile ilişkilidir (64).

##### **5.4.1. Testin Uygulanması**

Atmosferik NO konsantrasyonları, atmosferik veya azaltılmış basınç altında ozon ve NO arasındaki kimyasal ışımaya reaksiyonu ile ölçülmektedir. Nitrik dioksit (NO<sub>2</sub>)' in NO' ya dönüştürülmesinden sonra NO olarak ölçülür. Hava numunesi, NO cevabını oluşturmak üzere cihaz içine çekilir. Numune havası, bir valf aracılığı ile bir konverter içine yönlendirilerek NO<sub>2</sub>, kantitatif olarak NO' ya dönüştürülür. Detektör daha sonra, toplam NO<sub>x</sub> sinyallerini ölçer. NO sinyallerinin NO<sub>x</sub>'den çıkarılması ile mevcut NO<sub>2</sub> konsantrasyonu tayin edilir. Katılımcılardan alınan solunum örneğinin cihaz tarafından okutulmasıyla ölçülür (65).

#### **5.5. Alerjik cilt testi**

Alerjik hastalıklar genetik bir yatkınlık zemininde, değişik alerjenlerle duyarlılaşma sonucu ortaya çıkan bir dizi patolojik tablodan oluşur (66). Alerjik cilt testleri doğru teknikle, uygun koşullarda uygulandığında IgE aracılı alerjik hastalıkların tanısında önemli yer tutan tanı araçlarından biridir. Bu hastalıkların tanısında detaylı bir öykü, fizik muayene ile birlikte in vivo ve in vitro testlerin kullanımı önerilmektedir. Deri testleri öyküyle desteklendiği koşullarda duyarlılığın ortaya konulmasında güvenilir bir yöntemdir. Kolay ve çabuk uygulanışı, ucuz olması ve sensitivitesinin yüksek oluşu alerji deri testlerinin en önemli avantajlarını oluşturmaktadır (67).

Prick test güvenli bir yöntemdir, sistemik reaksiyon rastlanmış olmasına karşın ölüm bildirilmemiştir (68).

Deri testlerinde sıklıkla kullanılan inhalan alerjenler, polenler (çayır, ağaç, yabani ot, hububat); ev tozu akarları (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*); hayvan epiteli (kedi, köpek, hamam böceği); mantarlardır (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*).

Alerjenler iç ve dış ortam alerjenleri olarak ikiye ayrılabilir. Ev tozu akarları, evde beslenen kedi, köpek gibi tüylü hayvanlar, hamam böceği ve mantar sporları iç ortam alerjenlerini oluştururken, dış ortamda sık bulunan alerjenler ağaç, çayır, hububat polenleri gibi polenler ile mantar sporlarıdır. İç ortamda en yoğun olarak karşılaşılan aeroalerjenler akarlardır. Akarların güçlü immünojen olduğu bilinmektedir. Ev tozu akarları halı, mobilyada en iyi 25-30 °C ısı ve % 75-80 relatif nem oranında yaşayabilmektedir (69). Havalandırması kısıtlı, dar, enerji korumalı evler son 20-30 yılda akar düzeyinde önemli artışa neden olmuştur (70).

Cilt testlerinde 3 yöntem kullanılır. En sık kullanılan yöntem cilt üstü test olan prick: delme yöntemidir. Bu yöntemde test yapılacak cilt bölgesi önce alkol ile silinir. Kuruduktan sonra alerjenlerin damlatılacağı yerler işaretlenir. Her işaretin yanına bir damla alerjen damlatılır. 1 mm'lik plastik bir uç ile cildin üst kısmı delinir. Cildin alt kısmına inmediğinden ağrı olmaz. 20 dakikada test sonuçlanır. Prick deri testlerinde 3 mm deri reaksiyonu olması kullanılan aeroallejen için pozitif kabul edilir.

İkinci yöntem intradermal -cilt içi- test yöntemidir. Bu yöntemde alerjen insülin iğnesi gibi ince bir iğne ile cilt içine enjekte edilir. Bu yöntemde hemen başvurulmaz, prick testi negatif ise yapılır. Biraz ağrılı bir yöntemdir. 20 dakikada test sonuçlanır. Bu iki test erişkinlerde ön kol iç yüzünde, çocuklarda sırtta yapılabilir. Bir test sırasında 40 kadar alerjen kullanılabilir. Bu testler sırasında pozitif ve negatif

kontrol kullanılarak testin güvenirliği sağlanır. Pozitif kontrol herkesde reaksiyona neden olur. Olmaması durumunda cilt testi geğerli değildir. Negatif kontrolün de reaksiyon oluşturmaması gerekir. Oluşur ise test sonucunun yorumlanması zorlaşır. Hekimin çok dikkatli olması gereklidir. Hastanın alerjisi olmadığı halde alerjisi olduğu söylenbilir.

nc yöntem patch –yama- testidir. Bu yöntemde test materyali sırta özel flasterler ile yapıştırılır. Bu testler 48-72 saat sonra okunur (68).

### **III. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **1. Olgular**

18-30 yaş aralığında, çalışma öncesi 4 aylık sürede, haftada 12 saatten fazla egzersiz yapan, Celal Bayar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Meslek Yüksek Okulu öğrencisi olan 30 sporcu (Sporcu grubu) ve 18-30 yaş arası, haftada 2 saatten az egzersiz yapan 30 olgu (Kontrol grubu) çalışmaya alındı. Astım öyküsü, gebelik, çalışmadan önceki 2 hafta içinde geçirilmiş üst-alt solunum yolu enfeksiyonu, 10 paket-yıl üstünde sigara içme öyküsü dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

#### **2. Çalışma protokolü**

Araştırmamız 10 Mayıs 2008 ile 25 Mayıs 2008 tarihleri arasında Beden Eğitimi ve Spor Meslek Yüksek Okulu ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği Solunum Fonksiyon Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan tüm olgulara, çalışma hakkında genel bilgi verilerek yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formları okutulup imzalatıldı.

Çalışma iki ziyaret halinde yapıldı:

1. CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Meslek Yüksek Okulu Laboratuvarı'nda anket formu dolduruldu, fizik muayene yapıldı, egzersiz provokasyon testi uygulandı.
2. CBÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Solunum Fonksiyon Laboratuvarı'nda metakolin bronş provokasyon testi, ekspirium havası NO ölçümü, cilt prick testi yapıldı.

### 3. Anket formu

Çalışmaya alınan olgulara 15 sorudan oluşan anket formu uygulandı (Ek 1). 7 adet soru maksimum egzersizde hissedilen solunumsal rahatsızlıklarla ilişkiliydi. (70) ve 8 adet soru antreman sezonu dışındaki günlük yaşamda oluşan solunumsal semptomlarla ilgiliydi (71). Maksimum 15 puan olacak şekilde her soruya 1 puan verilerek skora yapıldı.

Bunun dışında tıbbi öykü (hipertansiyon, miyokard infarktüsü, inme serebrovasküler hastalık, aort anevizması vb. ek hastalıkları), sigara öyküsü, atopi öyküsü, daha önce astım tanısı alıp almadığı ve tedavi kullanımı sorgulandı ve genel bir fizik muayene yapıldı (Ek 1).

### 4. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testi (SFT), burun kapalıyken ve oturur pozisyonda üç kez tekrarlanarak, (Spirolab II®) spirometri cihazı ile FEV<sub>1</sub> (Birinci saniye zorlu ekspiratuar volümü), FVC (Zorlu vital kapasite), FEV<sub>1</sub>/FVC (Tiffeneau indeksi), PEF<sub>R</sub>, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>, FEF<sub>25-75</sub> parametreleri ölçüldü ve en iyi değer kaydedildi.

### 5. Egzersiz Bronkoprovokasyon Testi

C.B.Ü Beden Eğitimi ve Spor Meslek Yüksekokulu laboratuvarında, egzersiz testi öncesi, ortamın sıcaklığı ve bağıl nem ölçümü yapılarak kayıt edildi. Testin uygulandığı günler boyunca çevre ısısının ortalaması  $21.44 \pm 1.40^{\circ}\text{C}$ , bağıl nem ortalaması ise  $\%40.39 \pm 5.25$  olarak saptandı. ATS kılavuzuna göre ortam sıcaklığı  $20-25^{\circ}\text{C}$ , bağıl nemin ise  $\% 50$ ' nin altında olması gerektiği önerilmiştir (73) ve bizim değerlerimizde bu önerilen değerlere uygundu. Çalışmaya alınan olgulara, egzersiz testi öncesi bazal solunum fonksiyon testleri yapılarak FEV<sub>1</sub> değerleri ölçüldü. (53.76 X ölçülen FEV<sub>1</sub> değeri) - 11.07 formülünden hesaplanan, hedeflenen iş hızının (watt)  $\%60$ 'ı 1. dakika,  $\%75$ 'i 2. dakika,  $\%90$ 'ı 3. dakika,  $\%100$ 'üne 4. dakikada ulaşılarak 6 dakika boyunca ergometri bisikleti (MONARK ERGOMEDIC 834£®) ile egzersiz yaptırıldı. Çalışmaya alınan tüm olguların egzersiz testi boyunca kalp hızı ve saturasyon ölçümleri (Contec®) cihazı ile yapıldı. Egzersiz testinin ardından 5, 10,

15, 20 ve 30. dakikada SFT yapıldı. Ardışık yapılan ölçümlerde FEV<sub>1</sub>' de  $\geq$  % 10 azalma olan olgular egzersiz provokasyon testi pozitif olarak kabul edildi (59).

## 6. Metakolin Bronkoprovokasyon Testi

Çalışmaya alınan olgulara, bazal şartlarda 3 kez ardışık solunum fonksiyon testleri yapılarak, en iyi ölçüm kayıt edildi. Metakolin provokasyon testi için Amerikan Toraks Derneği (ATS)' nin 1999 yılında yayınladığı metakolin ve egzersiz bronkoprovokasyonu kılavuzunda yer alan test protokollerinden metakolin için 2 dakika nefes testi protokolü ile 0,0625 - 0,125 - 0,25 - 0,50 - 1 - 4 - 8 -16 mg/ml dozları inhale ettirilerek SFT ölçümü tekrarlandı. Bazal ölçülen FEV<sub>1</sub> değerinin %20 ve üzerinde azalmaya yol açan doz PD20 değeri provokatif doz olarak kabul edildi (59).

## 7. Ekspiryum havası NO ölçümü

Atmosferik NO konsantrasyonları, atmosferik veya azaltılmış basınç altında ozon ve NO arasındaki kimyasal ışımaya reaksiyonu ile ölçülmektedir. NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>' nin NO' ya dönüştürülmesinden sonra NO olarak ölçülür. Hava numunesi, NO cevabını oluşturmak üzere cihaz içine çekilir. Numune havası, bir valf aracılığı ile bir konverter içine yönlendirilerek NO<sub>2</sub>, kantitatif olarak NO' ya dönüştürülür. Detektör daha sonra, toplam NO<sub>x</sub> sinyallerini ölçer. NO sinyallerinin NO<sub>x</sub>' den çıkarılması ile mevcut NO<sub>2</sub> konsantrasyonu tayin edilir. Katılımcılardan alınan solunum örneği [derin bir ekspirasyonu takiben tek kullanımlık ağızlık yardımıyla cihaz içerisinden total akciğer kapasitesine kadar derin bir inspirasyon ve ardından cihaz içine 50 mL/s akım hızında, 10-20 cmH<sub>2</sub>O basınçta ve 10 saniye boyunca ekspirasyon manevrası ile (64)] , NİOXmino® cihazında okutulmasıyla ölçüldü.

## 8. Cilt Prick Testi

Alerjik duyarlılığın ortaya konması için çalışmaya alınan olguların, sağ ön kol iç yüzüne alerjen ekstratlarından sık görülen 20 aeroalerjen ile Dermatofagoides farinea, D. pteronyssinus, mantar miks, Aspergillus fumigatus, kedi tüyü, köpek tüyü, ağaç karışımı, Artemisia vulgaris, Zea mais, zeytin, hububat miks, German cocrach, Feather mix, Penicillium türleri, çam, ağaç karışımı, Alternia alternata, pozitif kontrol olarak histamin ve negatif kontrol olarak serum fizyolojik (Stallergens SA, Fransa) 2' şer cm aralıklarla damlatıldı, ardından her bir alerjen için değişen lancet ile bu damlanın içinden yüzeyle dar açı yapacak şekilde epidermise ulaşıp epidermisin bir kısmını yukarı kaldıracak şekilde cilt delindi. 20 dakika sonra oluşan kabarıklık çapı ölçüldü. Negatif kontrol ile karşılaştırılarak kabarıklık < 5 mm ise (+), 5 - 7 mm ise (++) , 7 - 10 mm ise (+++),  $\geq$  11 mm ve psödopod oluşumu varsa (++++) olarak değerlendirildi (72).

## 9. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri rakamsal değerlere dönüştürülerek SPSS (SPSS for Windows 10.0) paket programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde, sporcu ve kontrol grubuna ait demografik verilerin (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, atopi öyküsü, bazal SFT değerleri v.b.) analizi için Student's T-test ve Independent Samples test, sporcu ve kontrol grubunda, egzersiz ve günlük semptom skoru, ilişkisi için Mann-Whitney U-testi, sporcu ve kontrol grubunda, egzersiz bronkoprovokasyon testi, metakolin bronkoprovokasyon testi, ekspiryum havası NO düzeyi ve atopi ilişkisini değerlendirmede Ki-kare testi ve BHR+, BHR- ve kontrol grubunda demografik bilgiler, egzersiz ve günlük semptom skorlaması, ekspiryum NO düzeyi, cilt prick testi ilişkisi için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Verilerimiz tablolarda ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde belirtildi.  $p < 0.05$  değeri iki ortalamanın anlamlılığı için sınır değer olarak kabul edildi.



## IV. BULGULAR

### 1. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Kontrol ve çalışma grubu ile ilgili genel bilgiler, elde edilen bulgular ve istatistiksel analiz sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

**Kontrol Grubu:** Sağlıklı bireylerden seçilerek kontrol grubuna dahil edilen 24 erkek (% 80) ve 6 kadın (% 20) olgu olmak üzere toplam 30 olgunun yaş ortalaması  $21,53 \pm 2,27$  olarak saptandı. Kontrol grubuna ait genel özellikler Tablo 3' de verilmiştir.

**Sporcu Grubu:** Sporcu bireylerden oluşturulan bu gruptaki 24 erkek (% 80) ve 6 kadın (% 20) olgu olmak üzere 30 olgunun yaş ortalaması  $21,96 \pm 2,67$  olarak saptandı. Sporcu grubuna ait genel özellikler Tablo 3' de verilmiştir.

**Tablo 3.** Kontrol ve Sporcu Grubuna Ait Genel Özellikler

Egzersiz Testi	Sporcu Grubu		Kontrol Grubu	
	n	%	n	%
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	24	80	24	80
Kadın	6	20	6	20
<b>Sigara Öyküsü</b>				
Kullanan	7	23	5	17
Kullanmayan	23	77	25	83
<b>Bazal SFT Değerleri</b>	<b>lt</b>	<b>%</b>	<b>lt</b>	<b>%</b>
FEV <sub>1</sub>	4,54 ± 0,78	104	4,37 ± 0,7	101
FVC	5,2 ± 1,1	102	5,16 ± 0,9	102
FEV <sub>1</sub> /FVC %	99 ± 8,9	100	100 ± 7,4	102
PEF	89,4 ± 14,4	94	82,8 ± 7,4	90

\*SD: Standart Sapma

Kontrol grubu ve sporcu grubunun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, sigara öyküsü, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC oranı ve PEF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05).

## 2. Egzersiz Bronkoprovokasyonu (EBT) Testine Ait Bulgular

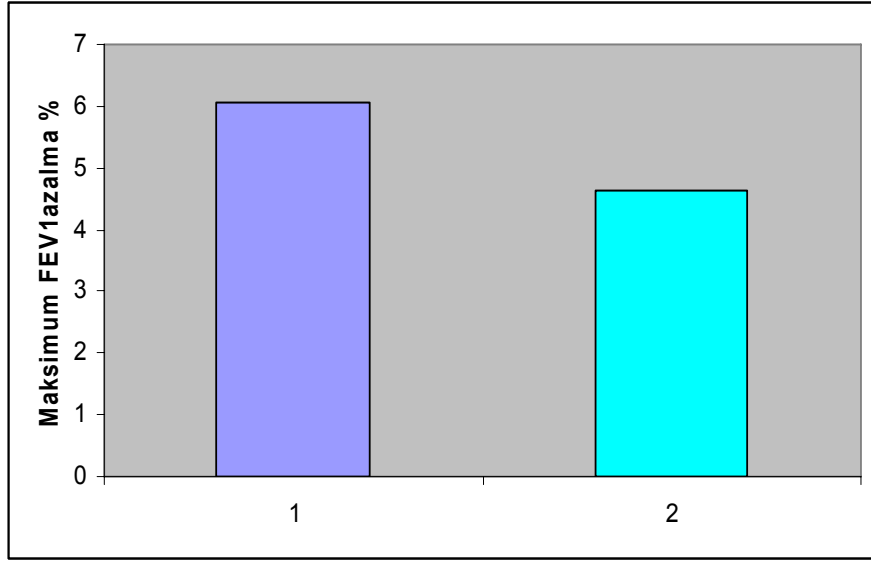
Ortamın nemi ve sıcaklığı testi etkilediği için EBT' nin yapıldığı gün teste başlamadan önce bu değerler kayıt edildi. Testin uygulandığı günler boyunca çevre ısısının ortalaması 21,44 ± 1,40°C, bağıl nem ortalaması ise % 40,39 ± 5,25 olarak saptandı.

Çalışmaya alınan olgulara uygulanan EBT sonrası, sporcu grubunda 21 olguda FEV<sub>1</sub>' de azalma gözlenirken, FEV<sub>1</sub>' deki azalma oranı % 6,07 ± 4,06; kontrol grubunda ise 16 olguda FEV<sub>1</sub>' de azalma gözlenirken, FEV<sub>1</sub> azalma oranı % 4,62 ± 2,12 olarak saptandı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Şekil 1).

FEV<sub>1</sub> ≥ % 10 azalma değerlendirildiğinde, sporcu grubunda 4 olguda (%13,3) pozitif yanıt saptanırken, kontrol grubunda ise egzersiz testine pozitif yanıt saptanmadı ve sporcular ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Sporcu ve Kontrol Grubunun Egzersiz Bronkoprovokasyon Testi Sonuçları

Egzersiz Testi	Sporcu Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	Toplam
Negatif	26 (% 86,7)	30 (% 100)	56 (%93,3)
Pozitif	4 (%13,3)	0	4 (% 6,7)
FEV <sub>1</sub> azalma %	6,07 ± 4,06	4,62 ± 2,12	



1= Sporcu grubu

2= Kontrol grubu

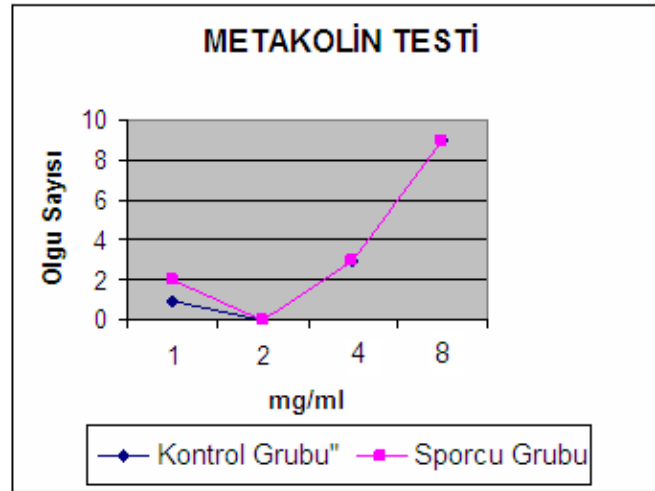
**Şekil 1.** Sporcu ve kontrol grubunda egzersiz sonrası maksimum FEV1 değerlerinde azalma olan olgularda ortalama FEV1 azalma değerleri

### 3. Metakolin Bronkoprovokasyon (MBT) Testine Ait Bulgular

Çalışmaya alınan olgulara uygulanan MBT sporcuların 13' ünde (% 43,3), kontrol grubunda ise 1 (% 3,3) olgunun sonucu pozitif olarak saptandı, iki grup arasında sporcularda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=0,000$ ) (Şekil 2, Tablo 5).

**Tablo 5.** Sporcu ve Kontrol Grubunun MBT' ne (mg/ml dozuna) Verdikleri Yanıt

Metakolin Testi	Sporcu Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	Toplam
Negatif	17 (% 56,7)	29 (% 96,7)	46 (% 76,7)
1 mg/ml pozitif	1 (% 3,3)	1 (% 3,3)	2 (% 3,3)
2 mg/ml pozitif	0	0	0 (% 0)
4 mg/ml pozitif	3 (% 10,0)	0	3 (% 5,0)
8mg/ml pozitif	9 (% 30,0)	0	9 (% 15,0)



**Şekil 2.** Sporcu ve Kontrol grubu arasındaki metakolin düzeylerinin karşılaştırılması

#### 4. Bronş Hiperreaktivitesine (BHR) Ait Bulgular

Çalışmaya alınan olgularda MBT ve EBT' inden birine veya her ikisine yanıtı olanlar bronş hiperreaktivitesi pozitif olgular olarak kabul edildi. Sporcuların 16 (% 53,3)' sında (n=15 metakolin, n=1 metakolin ve egzersiz), kontrol grubu olgularının 1 (% 3,3)' inde (n=1 metakolin) bronş hiperreaktivite pozitif (BHR+) olarak saptandı; sporcu ve kontrol grubu arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ) ve Tablo 6' da özetlendi.

**Tablo 6.** Sporcu ve Kontrol Grubu Olgularının BHR+ ve BHR- Değerleri

	<b>Sporcu Grubu (n=30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=30)</b>
<b>BHR+</b>	16 (% 53,3)	1 (% 3,3)
<b>BHR-</b>	14 (% 46,7)	29 (% 96,7)

BHR+ ve BHR- sporcular ve kontrol grubu arasında cinsiyet, atopi öyküsü, ailede atopi öyküsü varlığı, cilt prick testi ve sigara kullanımı açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Sporcu ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Atopi Öyküsü, Ailede Atopi Öyküsü Varlığı, Cilt Prick Testi ve Sigara Kullanımı Açısından Karşılaştırılması

	Sporcu Grubu		Kontrol Grubu (n=30)
	BHR+ (n=16)	BHR- (n=14)	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	12 (% 75,0)	12 (% 75,0)	24 (% 80,0)
Kadın	4 (% 25,0)	2 (% 14,3)	6 (% 20,0)
<b>Atopi Öyküsü</b>			
Atopi +	5 (% 31,2)	2 (% 14,3)	3 (% 10,0)
Atopi -	11 (% 68,8)	12 (% 85,7)	27 (% 90,0)
<b>Ailede Atopi Öyküsü</b>			
Ailede Atopi +	2 (% 12,5)	4 (% 28,6)	1 (% 3,3)
Ailede Atopi -	14 (% 87,5)	10 (% 71,4)	29 (% 96,7)
<b>Prick testi</b>			
Pozitif	5 (% 31,3)	1 (% 7,1)	3 (% 10,0)
Negatif	11 (% 68,7)	13 (% 92,9)	27 (% 90,0)
<b>Sigara Kullanımı</b>			
Kullanan	5 (% 31,3)	7 (% 16,3)	5 (% 16,7)
Kullanmayan	12 (% 68,7)	36 (% 83,7)	25 (% 83,3)

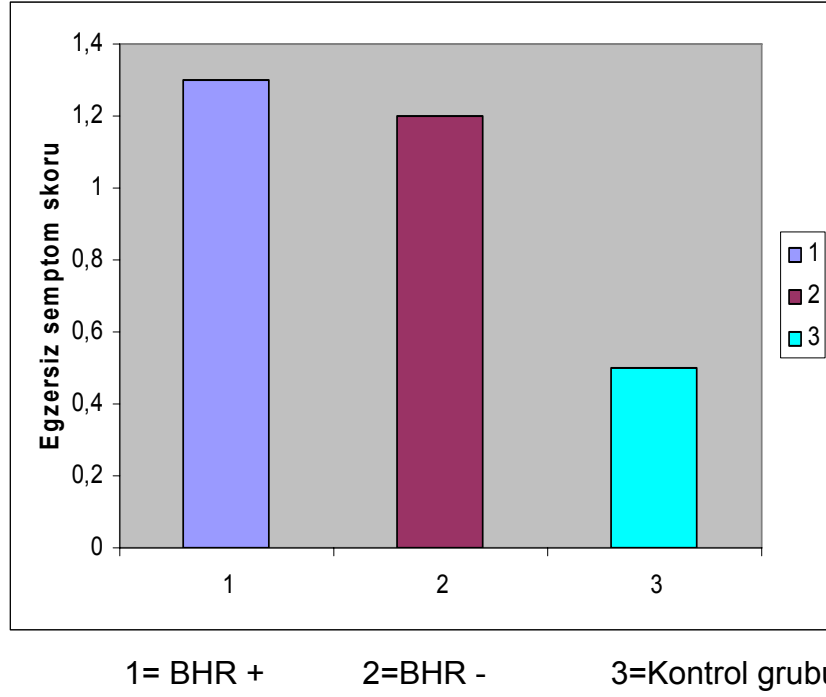
Sporcu grubu ile kontrol grubu arasında yaş, bazal solunum fonksiyon parametreleri (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC%, FEF<sub>%25-75</sub> ve PEF), cilt prick testi ile saptanan atopi ve ekspiryum havası nitrik oksit (NO) düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8).

BHR+ ve BHR- sporcuların egzersiz semptom skoru kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (**p=0,048**) (Şekil 3), günlük semptom skoru açısından BHR+, BHR- ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 8).

**Tablo 8.** BHR+, BHR- Sporcu Grubu ile Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri

Karakteristik özellikler	Sporcu Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=30)
	BHR+ (n=16)	BHR- (n=14)	
<b>Yaş</b>	21 ± 2	22 ± 2	21 ± 2
<b>FVC</b>			
L/dk	4,95 ± 1,01	5,68 ± 1,10	5,16 ± 0,90
% beklenen	100 ± 9,4	105 ± 9,7	101 ± 11,1
<b>FEV<sub>1</sub></b>			
L/dk	4,31 ± 0,77	4,80 ± 0,73	4,37 ± 0,70
% beklenen	102 ± 9,0	106 ± 9,6	101 ± 10,7
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC oran, %</b>	100 ± 9,2	100 ± 8,8	102 ± 7,4
<b>FEF<sub>%25-75</sub></b>			
L/dk	4,94 ± 1,2	5,25 ± 0,8	4,84 ± 1,06
% beklenen	97,8 ± 20,8	104 ± 17,6	98,3 ± 18,7
<b>PEF</b>	87,1 ± 14,5	92 ± 14,3	82,8 ± 16,2
<b>Anket Soruları</b>			
Egzersiz Semptom Skoru*	1,3 ± 1,5	1,2 ± 1,6	0,5 ± 1,2
Günlük Semptom Skoru	0,5 ± 0,8	0,5 ± 1,3	0,2 ± 0,6
<b>Atopi</b>			
%	31 (n=5)	7 (n=1)	10 (n=3)
<b>NO düzeyi</b>	24 ± 14	20 ± 13	22 ± 10

\* p&lt;0,05

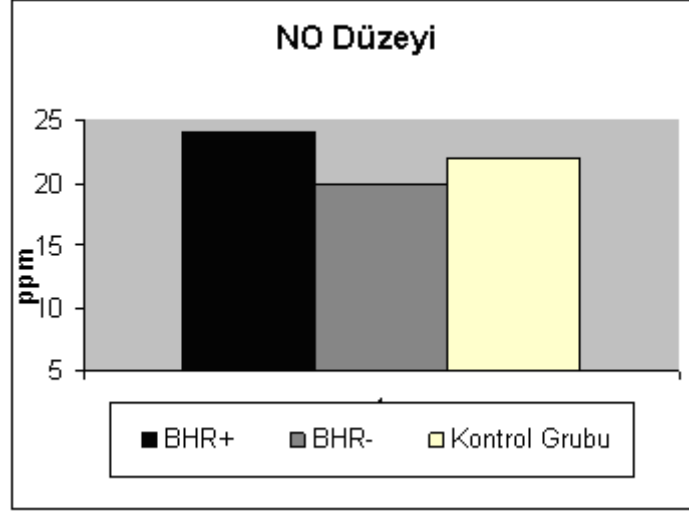


**Şekil 3.** BHR +, BHR – sporcu grubu ve kontrol grubu arasında egzersiz semptom ilişkisi

## 5. Ekspiryum Havası Nitrik Oksit (NO) Bulguları

Sporcularda ekspiryum havası NO düzeyi  $22,6 \pm 10,1$ ; kontrol grubunda ise  $22,3 \pm 10,1$  olarak saptandı, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). BHR+, BHR- sporcular ve kontrol grubu arasındaki NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 4).





**Şekil 4.** BHR+, BHR- sporcular ve kontrol grubu arasındaki ekspiryum havası ortalama NO düzeylerinin karşılaştırılması

## 6. Cilt Prick Testine Ait Bulgular

Çalışmaya alınan olgularda, atopi varlığını göstermek için yapılan cilt prick testi sporcu grubunda 6 olguda (% 20,0), kontrol grubunda ise 3 (% 10,0) olguda pozitif saptandı, ancak iki grubun değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Sporcu ve Kontrol Grubunun Cilt Prick Testi Açısından Karşılaştırılması

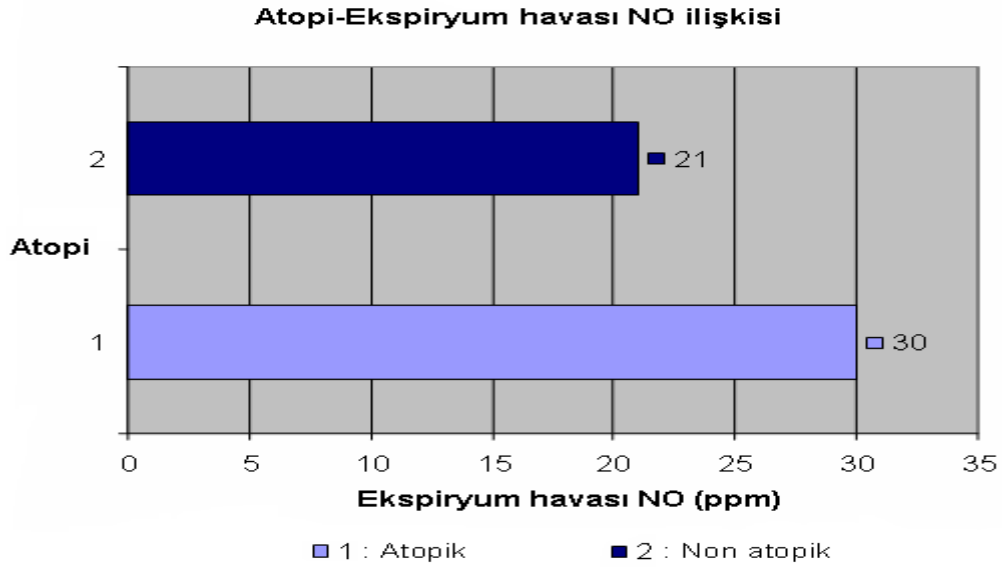
Cilt Prick Testi	Sporcu Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
<b>Negatif</b>	24 (% 80,0)	27 (% 90,0)	61 (% 85,0)
<b>Pozitif</b>	6 (% 20,0)	3 (% 10,0)	9 (% 15,0)

Çalışmaya alınan olgularda, alerjik bir hastalığı olduğunu ifade edenlerin % 77,8' inin cilt prick testi de pozitif saptanırken, alerjik hastalığı olmadığını ifade edenlerin % 94,1' inin test sonucu negatif olarak saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Sporcu ve Kontrol Grubunun Atopi Öyküsü ile Cilt Prick Testinin Karşılaştırılması

Atopi Öyküsü	Cilt Prick Testi		Toplam
	Negatif	Pozitif	
Var	48 (% 96,0)	2 (% 4,0)	50 (% 100)
Yok	3 (% 30,0)	7 (% 70,0)	10 (% 100)

Cilt prick testi ile atopisi olan olguların (9 olgu) NO düzeyinin ortalaması  $30,0 \pm 10,0$ ; cilt prick test sonucu negatif olan olguların (51 olgu) NO düzeyi ortalaması ise  $21,0 \pm 18,0$  olarak bulundu, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Şekil 5).



$p>0.05$

**Şekil 5.** Atopi ve ekspiriyum havası NO düzeyi ilişkisi

## V. TARTIŞMA

EİA, astımlı bireylerde hava yollarında gelişen dehidratasyon sonucu, inflamatuvar hücreler ve bu hücrelerden salınan mediatörlere bağlı gelişen abartılı hava yolu yanıtına bağlıdır. Hava yolu darlığı, başlıca bronşiyal düz kas hücrelerinin kasılmasına bağlıdır. Hafif derecede hava yolu darlığı, sporcularda ve sağlıklı bireylerde egzersize bağlı fizyolojik yanıt veya dehidratasyon hasarına bağlı hava yolu hücrelerinde ortaya çıkan patolojik değişimler nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Bu değişiklikler, mukus artışı, hava yolunda ödem, normal bronş düz kaslarında spazma yol açarak öksürük gibi diğer solunumsal yakınmalara neden olabilmektedir. Sağlıklı bireylerde soğuk ve kuru havada uzun süreli yapılan yoğun egzersizler sonucunda bronş daralması meydana gelmektedir. Mekanizma astımlı bireylerdekine benzer şekilde dehidratasyon injurisi ile ilişkilidir. Dehidratasyon injürisine ek olarak, hava yolu darlığı, farmakolojik ve fiziksel ajanlarla gelişebilmektedir (73). Farklı stimuluslar, aynı bireyde farklı yanıtlara sebep olabilmektedir. Örneğin sıcak stimuluslar segmental düzeydeki bronşlarda darlığa yol açarken, metakolin inhalasyonun daha distal bronşları etkilediği bulunmuştur. Metakolin, hava yolu aşırı duyarlılığını değerlendirmede en sık kullanılan farmakolojik ajandır (74). Bronş hiperreaktivitesi (BHR), solunum yollarının, çeşitli uyarıcılara karşı yanıtında artışı ifade eder ve hava yolunda obstrüksiyon ve kronik inflamasyon ile birlikte astımın temel özelliklerinden biridir. BHR' ni ortaya çıkarmak için kullanılacak uyarıcıları direkt ve indirekt olarak ikiye ayırmak mümkündür. Direkt uyarıcılar solunum yolundaki düz kas hücreleri veya mukus üreten hücreler gibi efektör hücreler üzerinde doğrudan etki gösterirler. İndirekt uyarıcılar ise hava yolunun daralmasını efektör olmayan hücreler gibi diğer bazı hücreler (mast hücreleri ve nöronal hücreler gibi) üzerinden yaparlar.

Bronş hiperreaktivitesinde bir uyarıcıyı takiben bronşlarda daralma olur. Uyarıcılar spesifik (alerjenler ve aspirin gibi) veya non-spesifik (histamin, soğuk hava gibi) olabilir. Antijenik özelliği olan maddelere özgü yanıtlar alerjik astımın bir özelliğidir ve özellikle ev tozu akarları, polenler, hayvan tüy ve deri döküntüleri sık rastlanan spesifik uyarıcılardır. Bronş hiperreaktivitesini ölçmenin en iyi yolu bir uyarıcı kullanarak doz-cevap eğrisi elde etmektir. Bu amaçla çeşitli uyarıcılar kullanılabilir. Bunlara alınan yanıtlar arasında da farklar olabilir. Ancak genellikle bir uyarıcıya alınan yanıt o uyarıcı (örneğin metakolin) için spesifiktir (75). Bronş

hiperreaktivitesini değerlendirmenin bir yolu da egzersiz testi gibi bronşları indirekt uyaran stimuluslardır. Sporcular dışında, bazı meslek grupları için de EBT önerilmektedir. EİB' nin önemli bir sorun olabileceği bazı meslekler; savunma kuvvetleri, itfaiyeciler, polis kuvvetleridir. Bunlara indirekt metotla yapılacak olan EBT ile risk taşıyanlar belirlenebilir (76, 77). Sağlıklı kişilerde egzersiz sonrası, 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV<sub>1</sub>)' de genellikle % 5' den daha az düşme olurken, egzersiz astımı olan bireylerde egzersiz sonrası bu oran % 10-15 civarındadır (11).

Çalışmamıza alınan olgularda, EBT sonrası FEV<sub>1</sub> değerlerinde azalma sporcularda % 6, kontrol grubunda % 4 düzeyinde saptandı, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). 4 (% 13) sporcuda FEV<sub>1</sub>' de % 10' un üzerinde azalma saptanırken, kontrol grubunda FEV<sub>1</sub>' de % 10' un üzerinde azalan olgu yoktu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, düzenli egzersiz yapan elit sporcular ile sedanter kontrol grubunun, aynı hedef iş yükü ve sürede egzersiz testine tabi tutulmasına bağlandı.

Pohjantähti ve arkadaşları, profesyonel kayakçılarla, sedanter kontrol grubunu kıyasladıkları çalışmada, 20 profesyonel kayakçının 2 (% 10)' sinde, 18 sedanter kontrol grubunun 1 (% 5)' inde FEV<sub>1</sub> de  $\geq$  % 10 azalma ve kayakçılarda ortalama FEV<sub>1</sub> azalma yüzdesini % 4,2, kontrol grubunda % 3,7 saptamışlar (78). Jonathan ve arkadaşları, 96 elit sporcunun 17 (% 18)' sinde EİB-pozitif sporcu ve FEV<sub>1</sub> azalma yüzdesini % 5,9 saptamışlar (79). Feinstein ve arkadaşları, 48 profesyonel futbol takımı oyuncusunda, 9 (% 19)' unda EİB-pozitif olgu saptamışlar.(80). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, Pohjantähti (78), Jonathan (79) ve Feinstein (80) çalışmalarındaki bulgulara benzer oranda bulundu.

Wilber ve arkadaşları (81), 2000 kış olimpiyatlarına katılan olimpik sporcularda EİB-pozitif prevalansını % 50 olarak bildirirken, Dickinson ve arkadaşları, 116 seçkin sporcuya uygulanan EBT' de 60 (% 51) sporcuda FEV<sub>1</sub>' de % 10' unun üzerinde azalma ve FEV<sub>1</sub>' de ortalama azalma oranını % 9 olarak saptanmış (82). Bu iki çalışmayla kıyaslandığında ise bizim bulgularımızın gerek EİB-pozitif olgu yüzdesi, gerekse de maksimum FEV<sub>1</sub> azalma yüzdesinin düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni ise bu çalışmalarda kullanılan provokasyon testlerinin standartize olmaması ve kontrol grubu ile kıyaslama yapılmaması olabilir (Tablo 11).

**Tablo 11.** Literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırma

Yazar – (Kaynak)	Çalışma tipi	Yöntem	Konu	Populasyon (n)	Prevalans %
Larsson (86)	Olgu-kontrol	Metakolin BHR + semptomları	BHR, astım semptomları	Kayakçı (42)	55
Sødal(24)	Kesitsel	Metakolin- BHR	BHR, astım	Ulusal bayan futbol Takımı (17)	35,5
Langdeau(3)	Olgu-kontrol	BHR (metakolin)	BHR (metakolin)	Farklı spor branşı ile uğraşan sporcular (100) ve kontrol grubu (50)	Sporcular 49 Kontrol 28
Wilber(81)	Kesitsel	Alanda yapılan ve laboratuvar EİB testi	EİB	Amerika ulusal kış olimpik milli takımı (170)	Genel 23 Kayakçılar 50
Dickinson(93)	Kesitsel	ÖVH ve bronkodilatör test	EİB/BHR (ÖVH)	İngiltere Olimpik milli takımı 2000 ve 2004	
Feinstein(80)	Kesitsel	Egzersiz testi	EİB	Erkek futbol takımı (48)	19
Rundell(96)	Hasta serisi	Anket ve alanda yapılan egzersiz testi	Astım semptomları ve EİB	Elit kış ve yaz sporcu (158)	26
Çalışmamız	Olgu-kontrol	Anket, metakolin BHR ve EİB testi	EİB	Farklı spor branşı ile uğraşan sporcular (30), kontrol grubu (30):	Sporcu 43 Kontrol 0

\*ÖVH: Ökapnik volanter hiperventilasyon

Çalışmamızda, bronş hiperreaktivitesini değerlendirmek için MBT kullanıldı. Metakolin ile tetiklenen bronş hiperreaktivitesi sporcularda, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,00). Leuppi ve arkadaşları, buz hokeyi oyuncularında metakolin ile bronş hiperreaktivitesini çalışmamızda olduğu gibi

istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlar (83). Dal ve arkadaşları, spor akademisi öğrencileriyle, sedanter kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada spor akademisi öğrencilerinde metakolin ile bronş hiperreaktivitesini kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlar (84). Holzer ve arkadaşları, EİB saptanmasında altın standart olan ökapnik hiperventilasyon ile metakolin bronkoprovokasyon testinin tanısal değerini kıyasladıkları çalışmada metakolin testinin negatif prediktif değerini % 61, duyarlılığını ise % 36 olarak bulmuşlar, semptomu olan sporcularda metakolin pozitifliğinin bulunması EİB saptanmasında yalnız başına yeterli olacağı sonucuna varmışlar (85). Larsson ve arkadaşlarının, 42 İsveçli kayakçı ve 29 kontrol grubu üzerinde metakolin ile bronş hiperreaktivitesini değerlendirdikleri çalışmalarında kayakçılarda kontrol grubuna kıyasla metakolin ile tetiklenen bronş hiperreaktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlar ( $p < 0,001$ ) (86). Sedal A, Norveç bayan futbol milli takımı oyuncularında (17 futbolcu) metakolin ile tetiklenen bronş hiperreaktivitesini 6 (% 35,5) inde pozitif saptamışlar (87). Langdeau ve arkadaşları, farklı spor branşlarından oluşan 100 elit sporcu ve 50 kontrol grubunda metakolin ile tetiklenen bronş hiperreaktivitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, sporcu grubunda (% 49 BHR+ olgu) kontrol grubuna (% 28 BHR+ olgu) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlar (3).

Çalışmamıza alınan olgularda, MBT' ye yüksek yanıt alırken, EBT' ye düşük yanıt saptandı. MBT ve EBT' ye 1 olguda pozitif yanıt bulundu. MBT ve EBT' nin ikisinin de kullanıldığı Verges ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 39 sporcunun 15 (% 38) inde bronş hiperreaktivitesini pozitif olarak saptamışlar ve bu 15 sporcunun 7' si MBT' ye, 5' i EBT' ye 3' ünde ise her iki teste pozitif yanıt saptamışlar (88). Araştırmamızda sporcularla, kontrol grubu arasında MBT sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ( $p < 0,05$ ), EBT ile fark izlenmedi. Bu veri, MBT' nin BHR' yi tespit etmede EBT' den daha duyarlı olduğunu vurgulayabilmesi açısından önemlidir. Bu sonuç literatür ile de uyumludur. Mannix ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BHR'nin tanısında MBT' nin ağır egzersizden daha hassas olduğu vurgulanmaktadır (89). MBT' nin, BHR' yi belirlemede egzersiz testine göre daha duyarlı olduğu, ancak seçiciliğinin düşük olduğu unutulmamalıdır (90). Çevresel uyaranlar nonselektif bronkokonstriktörlerdir. Soğuk hava, egzersiz, hiperventilasyon ve tozlar astım hastalarında sık rastlanılan BHR stimulanlarıdır. Bu stimuluslar indirekt olarak nöral veya hümorale yollar ile etkili olmaktadır. Tanı için her ne kadar direkt etkili kimyasal bronkoprovokasyon testleri daha hassas olsa da, indirekt

stimuluslar daha spesifiktir. Çünkü hava yolu limitasyonu bu çevresel uyaranlar (soğuk hava, egzersiz, hava kirliliği v.b) tarafından daha sık provoke edilebilmektedir. Bireylerin değerlendirilmesinde indirekt metodların daha fazla klinik öneme sahip olduğu söylenebilir (91). Metakolinin BHR tespitinde ağır egzersizden daha duyarlı olduğu vurgulanmakla birlikte, ek olarak soğuk ortamda antrenman yapan ve yarışan sporcularda EİB tanısı için yapılacak bronkoprovokasyon testinin egzersiz testini mutlaka içermesi gerektiği bildirilmektedir (92). Direkt provokasyon testlerinin duyarlılığının fazla olmasına rağmen özgülüklerinin düşüklüğü ve egzersiz testlerinin standartizasyon problemlerinden dolayı bugün için EİB tanısı için 'gold standart' bir provokasyon testi yoktur. Bu bağlamda 'Ökapnik Volanter Ventilasyon testi (ÖVH)' iyi bir tanı aracı olabilir. Dickinson ve arkadaşları, kış sporu yapan 14 elit sporcu üzerinde, alanda yapılan ve laboratuarda yapılan egzersiz testini değerlendirdikleri çalışmalarında, 10 sporcuda ÖVH testi, 3 sporcuda alanda yapılan egzersiz testi pozitif bulurken, laboratuvar egzersiz testine tüm sporcularda negatif yanıt saptanmış ve ÖVH testinin, alanda yapılan ve labrotuarda yapılan egzersiz testlerine göre daha duyarlı olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir. Mannix ve arkadaşları, buz pateni yapan sporcularda alanda yapılan egzersiz testi ile ÖVH testini değerlendirdikleri çalışmalarında, 29 sporcunun 16' sında EİB gelişmiş, bunların 9' unda alanda yapılan egzersiz testine, 12' sinde ÖVH testine pozitif yanıt alınmış, 5 sporcuda ise her iki teste pozitif yanıt saptanmış. EİB tanısının alanda yapılan egzersiz testi ile 7 sporcuda, ÖVH ile 4 sporcuda yalancı negatifliğe bağlı yanlışlıkla atlandığı saptanmış. Sonuç olarak, ÖVH' in spor spesifik egzersiz testine oranla daha duyarlı olduğunu bildirmişler (92).

ÖVH testi, 5,0 % CO<sub>2</sub>, 21,0 % O<sub>2</sub>, balance N<sub>2</sub>' den oluşan kuru gaz karışımından, (40 x ölçülen FEV<sub>1</sub>) ile hesaplanan değerlerin maksimal volanter ventilasyonun % 60' ı hızında ya da 5 dakikada 70 L/dk dan büyük olmayacak şekilde volumlerle nefes alıp verme esasına dayanan indirekt bronkoprovokasyon testlerinden biridir (93). Bizim çalışmamızda EBT' ye verilen düşük yanıtın nedeni laboratuvar ortamında (sabit sıcaklık ve nemde, 20-25<sup>0</sup>C ve < % 50' nin bağıl nem) yapılmış olması olabilir. Ayrıca, düzenli egzersiz yapan, egzersiz yatkınlığı olan sporcu grubu ile sedanter bireylerden oluşan kontrol grubuna, aynı hedef iş yükü ile egzersiz testinin uygulanmasının sporcu grubu için dezavantaj oluşturması söz konusu olabilir. Gerçekten de, Carlsen ve arkadaşlarının, aynı bireylerde farklı iş yükü uygulayarak yaptıkları çalışmada, artan iş yükünde FEV<sub>1</sub>' de azalma oranının

arttığı izlenmiştir (94). Bu nedenle, EİB tanısının doğrulanmasında, egzersiz bronkoprovokasyon testi için ortam sıcaklığı, bağıl nem oranı gibi çevre şartlarının ve uygulanacak egzersiz yükünün, kişinin spor yaptığı ortama ve egzersiz ağırlığına uygun olarak standardize edilmesi testin geçerlilik ve güvenilirliğini arttırabilir.

Semptomlar sıklıkla EİB tanısı ve tedavisi için baz oluşturmaktadır (71, 95). Rundell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada semptom bildirme oranı, SFT' si normal olan kişilerde % 48, anormal olanlarda ise % 91' dir. Semptom belirten yaklaşık 1/3 oranında bir popülasyonun gereksiz yere tedavi gördüğü sonucuna varmışlardır (96).

Çalışmamızda yaptığımız ankette, sporcuların % 53' ünde, egzersiz esnasında ve sonrasında bir veya daha fazla semptomu vardı ve egzersiz semptom skoru 1.3 idi. Kontrol grubunda ise, % 23 olgu semptom bildirirken, egzersiz semptom skoru 0.5 bulundu. Egzersiz semptom skoru açısından kıyaslandığında, sporcularda egzersiz semptom skoru, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p<0,005$ ). Semptom bildiren sporcuların 12' sinde BHR+ (metakolin= 9, egzersiz= 2 ve metakolin + egzersiz=1) saptandı. Kontrol grubunda ise BHR+ 1 olgu (metakolin=1) saptandı. Egzersiz ile ilgili semptom bildiren sporcuların % 75' inde, semptom bildiren kontrol grubunun ise % 14' ünde EİB tanısı kondu. Bu veriler ışığında, EBT veya MBT yapılmadan, semptomlar baz alınarak yapılacak olan bir tanı ve tedavinin gereksiz olabileceği, ancak sporcularda egzersizle ilgili yakınması olanlara ileri araştırmaların yapılması gerektiğini göstermesi açısından önemli olabilir.

Atopi, asemptomatik BHR gelişimi için bir risk faktörüdür. Cockroft ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, nonatopik, nonastmatik kişilerde BHR' yi % 5,9, atopik nonastmatiklerde ise % 9,2 olarak saptamışlardır (97).

Çalışmamızda atopi varlığını değerlendirmek amacıyla anamnezde yöneltilen soruların yanı sıra cilt prick testi uygulandı. Sporcuların % 20' sinde, kontrol grubunun ise % 10' unda cilt prick testi (atopi) pozitif bulundu, ancak iki grubun değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yine BHR+, BHR- ve kontrol grubunun ayrı ayrı değerlendirilmesinde BHR+ sporcuların 5 (% 31)' inde, BHR- sporcuların 1 (% 7)' inde, kontrol grubunda 3 (% 10) olguda atopi saptandı, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Zwick ve arkadaşları, yüzme sporcuları ile kontrol grubunu kıyasladıkları çalışmalarında, sporcularda, kontrol grubuna oranla aeroalerjen duyarlılığının daha fazla olduğunu göstermişler (98). Dal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, atopi



varlığının değerlendirilmesinde eozinofil sayısı, total IgE düzeyi ve cilt prick testi uygulanmış ve sporcular ile kontrol grubu arasında fark bulunamamış (86).

Cilt prick testi pozitifliği, sadece alerjene karşı IgE yapısında antikorun varlığını göstermekte, ama kişinin tanımladığı semptomlara o alerjenin yol açtığı anlamına gelmemektedir. Ancak hastanın anamnezi ile uyumlu pozitif cilt prick testi sonuçları varlığında semptomların alerjenle ilişkili olduğu sonucuna varılabilmektedir (73). Çalışmamızda anket formunda sorulan alerji ile ilgili sorularla, cilt prick testi birlikte değerlendirildiğinde, alerjik hastalığı olduğunu ifade edenlerin % 78' inin cilt prick testinin pozitif, alerjik hastalığı olmadığını ifade edenlerin % 94' ününde cilt prick testi negatif saptandı. Bu veriler ışığında cilt prick testinin negatif prediktif değeri % 78, pozitif prediktif değeri % 94 olarak bulundu. Atış ve arkadaşları, cilt prick testinin tanı değerini ve deri testleri ile semptomlar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; pozitif prediktif değerinin değişken olup % 1-86 değiştiğini, negatif prediktif değerini ise % 79-99 olarak vurgulamışlar (99). Cilt prick testi, anamnezle desteklendiği koşullarda duyarlılığın ortaya konmasında güvenilir bir yöntemdir. Kolay ve çabuk uygulanabilir olması, ucuz ve duyarlılığının yüksek oluşu alerji deri testlerinin en önemli avantajlarıdır, ancak pozitif bir deri testinin semptomların o alerjene maruz kalmakla ortaya çıktığının kesin göstergesi olmaması bu testlerin en önemli dezavantajlarından birini oluşturmaktadır (100). Çalışmamızda elde ettiğimiz değerlerin literatürde belirtilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü.

BHR, hava yolu inflamasyonunu gösteren 'gold standart' testlerden biridir ve astım tanısı konulmasında önemlidir. BHR varlığını ortaya koyan testlerin invazif ve zaman alıcı yöntemler olması en büyük dezavantajlarıdır. Ekspiryum havası NO ölçümü pratik ve alternatif yöntem olarak önerilmektedir (101). Kanazawa ve arkadaşları, EİB tanısı almış olguların balgam örneklerinde NO düzeyinin artmış olduğunu saptamışlar ve egzersize hassas hava yolu darlığı olan olgularda artmış NO üretimi olduğunu göstermişlerdir (102). Kotaru ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, hava yollarında NO sentaz inhibisyonu ile hava yolu darlığını azalttığını göstermişlerdir (103). Carraro ve arkadaşları, EİB tanısı almış bireylerde, ekspiryum havası NO düzeyi ile maksimum egzersiz sonrası FEV<sub>1</sub>' de azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamışlar (104). Garcia-Rio ve arkadaşları, EİB' li hastalarda, ekspiryum havası NO düzeyi ile egzersiz sonrası 5, 10. ve 15. dakikalarda FEV<sub>1</sub> düzeyinde azalma arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır (105). Çalışmamızda EBT ile EİB tanısı almış 4 olgunun sırasıyla ekspiryum havası

NO düzeyleri, 31, 27, 29 ve 27 ppm saptandı. Taylor DR ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, olgu sayısının az olmakla birlikte, ekspiryum havası NO düzeyi için klinik olarak anlamlı kabul edilen cut-off değeri olarak  $>25$  ppm bildirilmiştir (106). EİB olgularımızın tümünün bu değerin üzerinde olması bu sonuçla da uyumlu olarak değerlendirildi.

Bronş hiperreaktivitesi ile ekspiryum havası NO düzeyi arasındaki ilişki çeşitli yayınlarda incelenmiş ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ekspiryum havası NO düzeyi ile bronş hiperreaktivitesinin doğru orantılı olduğunu gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur. Dupont ve arkadaşları, metakolinle saptanan BHR+ olgularda ekspiryum havası NO düzeyi ile anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (107). Bu çalışmayı destekleyen Salome ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da histaminle tetiklenen BHR+ olgularda ekspiryum havası NO düzeyi arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir (108). Bunun yanı sıra bir çok çalışmada da ekspiryum havası NO ile bronş hiperreaktivitesi arasında korelasyon gösterilememiştir. Silvestri ve arkadaşları, orta ağırlıklı astımlı çocuklarda yaptıkları çalışmalarında, BHR ve ekspiryum havası NO arasında korelasyon olmadığını saptarken; Olin ve arkadaşları metakolin ile BHR+ olan olgularda ekspiryum havası NO arasında korelasyon olmadığını saptamışlardır (109, 110). Bizim çalışmamızda ise, sporcularda ekspiryum havası NO düzeyi  $22,6 \pm 10,1$  olarak saptanırken; kontrol grubunda ise  $22,3 \pm 10,1$  olarak saptandı, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). BHR+, BHR- sporcular ve kontrol grubu arasında NO düzeyleri açısından incelendiğinde ilişki saptanamadı. Sonuç olarak BHR ile ekspiryum havası NO düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanamadı. Ancak EİB tanısı almış tüm olgularda ekspiryum havası NO düzeylerinin belirgin yüksek olması dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirildi.

Atopi ve ekspiryum havası NO düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı yayınlarda farklı sonuçlarının olduğunu görülmektedir. Brussee ve arkadaşları, atopi ve ekspiryum havası NO düzeyi ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, non-atopik astımlı çocuklarla kıyasladıklarında atopik astımlı çocuklarda NO düzeyini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır (111). Spanier ve arkadaşları, alerjen maruziyeti ile ekspiryum havası NO düzeyinin artırdığını göstermişler ve çevresel maruziyetinin önlenmesi ile NO düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir (112). Bu çalışmalara karşıt olarak, Gratziou ve arkadaşları, atopik ve non-atopik sağlıklı erişkinlerde atopi ve ekspiryum havası NO düzeyi arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (113). Yine

benzer şekilde Berlyne ve arkadaşları, atopi ve ekspiryum havası NO arasında ilişki saptayamamışlardır (114). Bizim çalışmamızda cilt prick testi ile atopisi olan olguların (9 olgu) NO düzeyinin ortalaması  $30,0 \pm 10,0$ , cilt prick test sonucu negatif olan olguların (51 olgu) NO düzeyi ortalaması ise  $21,0 \pm 18,0$  olarak bulundu, iki grup arasındaki bu fark anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Aslında atopisi olan bireylerde ekspiryum havası NO düzeyleri, atopik olmayanlara göre belirgin yüksekti. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulduğumuz bu sonuç, atopi ve NO düzeyi arasında ilişki olmadığını vurgulayan yayınları destekler niteliğindedir.

Tedavi görmemiş EİB'si olan sporcuların performansları azalabilir. EİB'nin tanısı, aerobik sporlarla uğraşan yarışmacı sporcularda tedavi görmemiş olanların performansları azalabileceği için yararlı olabilir (78). Sporcular EİB için değerlendirilebilir, eğer uygunsa etkili bir tedavi programının başlatılması egzersiz performansını iyileştirebilir (115). Çalışmamızda, EİB tanısı konan 13 olgu bilgilendirilerek, tedavi başlandı.

## VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sağlıklı ve antreman yapmayan 30 olgu ile düzenli antreman yapan 30 sporcu, yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve solunum fonksiyonları açısından benzer olacak şekilde seçildi. EBT sonucunda, EİB kriteri olarak bilinen  $FEV_1 \geq \% 10$  azalma, sporcu grubunda 4 olguda (% 13,3) saptanırken, kontrol grubunda egzersiz testine pozitif yanıt saptanmadı. Sporcu ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda egzersiz testi ile EİB tanı oranı literatüre oranla düşük bulundu. Yine de, egzersiz testinin EİB düşünülen olgulara uygulanması gereken ilk seçenek tanı testi olması gerektiği sonucuna varıldı.

Çalışmaya alınan olgulara uygulanan MBT sporcu grubunda 13 olguda (% 43,3), kontrol grubunda ise 1 (% 3,3) olguda pozitif olarak saptandı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=0,000$ ). Metakolin ile bronş duyarlılığı sporcularda belirgin olarak yüksek olmakla birlikte, literatürlerde de uyumlu olarak özgülüğü düşüktür. Klinik olarak EİB düşünülen olgularda, EBT'nden sonra alternatif olarak kontrendikasyon yok ise MBT uygulanmalıdır.

Çalışmaya alınan olgularda MBT ve EBT'inden birine veya her ikisine yanıtı olanlar bronş hiperreaktivitesi pozitif (BHR+) olarak kabul edildi. Sporcuların 16 (% 53,3)'sında ( $n=15$  metakolin,  $n=1$  metakolin ve egzersiz), kontrol grubu olgularının 1 (% 3,3)'inde ( $n=1$  metakolin) BHR+olarak saptandı; sporcu ve kontrol grubu arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ). BHR+ ve BHR- sporcular ve kontrol grubu arasında cinsiyet, atopi öyküsü, ailede atopi öyküsü varlığı, cilt prick testi ve sigara kullanımı açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

BHR+ ve BHR- sporcuların egzersiz semptom skoru kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,048$ ). Sporcularda semptom varlığında, EİB değerlendirilmesi açısından EBT, MBT gibi bronş aşırı duyarlılığının varlığını değerlendiren testler ile tanının doğrulanması gerektiği sonucuna varıldı.

Sporcularda ekspiryum havası NO düzeyi  $22,6 \pm 10,1$ ; kontrol grubunda ise  $22,3 \pm 10,1$  olarak saptandı, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). BHR+, BHR- sporcular ve kontrol grubu arasındaki NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu veriler ışığında

ekspiryum havası NO ölçümü, bronş hiperreaktivitesi açısından uygulanacak rutin bir test olamayacağı düşünöldü.

Atopi varlığını göstermek için yapılan cilt prick testi sporcu grubunda 6 olguda (% 20,0), kontrol grubunda ise 3 (% 10,0) olguda pozitif saptandı, ancak iki grubun değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya alınan olgularda, alerjik bir hastalığı olduğunu ifade edenlerin % 77,8' inin cilt prick testi de pozitif saptanırken, alerjik hastalığı olmadığını ifade edenlerin % 94,1' inin test sonucu negatif olarak saptandı. Bu veriler ışığında, atopi tanısında bireylerden alınan öykünün önemli olduğu, anamnezin cilt prick testi ile birlikte değerlendirilmesinin uygun olabileceği düşünöldü.

Cilt prick testi ile atopisi olan olguların (9 olgu) NO düzeyinin ortalaması  $30,0 \pm 10,0$ ; cilt prick test sonucu negatif olan olguların (51 olgu) NO düzeyi ortalaması ise  $21,0 \pm 18,0$  olarak bulundu, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Her ne kadar atopi ile ekspiryum havası NO düzeyi arasında istatistiksel olarak ilişki olmadığı görülse de, ekspiryum havası NO düzeyi için kabul edilen 25 cut-off değeri ile değerlendirildiğinde, cilt prick testi ile atopisi olan olgulardaki NO değeri ortalamasının bu değerin üzerinde saptanması atopi varlığı ile NO düzeyi arasında ilişki açısından dikkat çekici olarak değerlendirildi.

Tüm bu sonuçlar ışığında;

1. Egzersizle ilişkili semptomu olan sporcular EİB açısından dikkatle değerlendirilmeli, EBT ve MBT yapılarak bronş hiperreaktivitesi aranmalıdır. Semptomu olan ve EBT ve/veya MBT'si pozitif olgulara EİB tanısı konarak tedavi başlanmalıdır. MBT, EBT ye göre daha kolay uygulanabilir bir test olduğundan semptomu olan olgularda MBT pozitifliği var ise tanı için yeterli olabilir.

EİB tanısı kolaylıkla atlanabilecek, özellikle profesyonel sporcuların kişisel yaşamını olduğu kadar spor hayatını da etkileyebilecek bir antitedir. Dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

2. Atopi varlığı EİB açısından bir risk faktörüdür. Atopiyi değerlendirmede öykü en önemli basamaktır ve bireyden anamnez alınırken sorgulanması gerekmektedir. Atopik sporcular, EİB açısından daha titizlikle değerlendirilmelidir.

3. Ekspiryum havası NO ölçümü, bronş hiperreaktivitesini değerlendirilmesinde değerli bir yöntem olmadığı gibi, maliyeti nedeniyle de rutin olarak kullanılmamalıdır.

## VII. ÖZET

Egzersizle indüklenen bronkokonstrüksiyon (EİB), hava yolu duyarlılığı artmış kişilerde, yoğun bir fiziksel aktivitenin akut hava yolu daralmasını tetiklediği durumu tanımlamaktadır. Bu çalışmada, spor yapmayan sağlıklı kontrol grubunda ve elit sporcularda EİB oranını karşılaştırmak ve EİB ile bronş hiperreaktivitesi, bronş inflamasyonu ve atopi ilişkisini değerlendirmek amaçlandı.

18-30 yaş aralığında, çalışma öncesi 4 aylık sürede, haftada 12 saatten fazla egzersiz yapan, Celal Bayar Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Meslek Yüksek Okulu öğrencisi olan 30 sporcu (Sporcu grubu) ve 18-30 yaş arası, haftada 2 saatten az egzersiz yapan 30 olgu (Kontrol grubu) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olgulara, maksimum egzersizde ve günlük yaşamda oluşan solunumsal semptomlarla ilgili anket formu, egzersiz bronkoprovokasyon testi (EBT), metakolin bronkoprovokasyon testi (MBT) uygulandı. Ekspiryum havası nitrik oksit (NO) düzeyleri ölçüldü ve sık görülen 20 aeroalerjen ile cilt prick testi uygulandı.

Kontrol grubu ve sporcu grubunun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, sigara öyküsü, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC oranı ve PEF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Sporcu grubunda 4 olguda (% 13,3) EBT pozitif bulundu, kontrol grubunda ise egzersiz testine pozitif yanıt saptanmadı. Sporcu ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

13 (% 43,3) sporcuda ve kontrol grubundan 1 (% 3,3) olguda MBT pozitif olarak saptandı. Sporcularda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak MBT daha yüksek pozitif bulundu ( $p=0,000$ )

Çalışmaya alınan olgularda MBT ve EBT' inden birine veya her ikisine yanıtı olanlar bronş hiperreaktivitesi pozitif olgular olarak kabul edildi. 16 (% 53,3) sporcuda (n=15 metakolin, n=1 metakolin ve egzersiz), kontrol grubu olgularının 1 (% 3,3)' inde (n=1 metakolin) bronş hiperreaktivite pozitif (BHR+) olarak saptandı. Sporcu ve kontrol grubu arasında saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ). BHR+ ve BHR- sporcular ve kontrol grubu arasında cinsiyet, atopi öyküsü, ailede atopi öyküsü varlığı, cilt prick testi ve sigara kullanımı açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). BHR+ ve BHR- sporcuların egzersiz semptom skoru kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,048$ ).

Sporcu grubunda ekspiryum havası NO düzeyi  $22,6 \pm 10,1$ ; kontrol grubunda ise  $22,3 \pm 10,1$  olarak saptandı, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). BHR+, BHR- sporcular ve kontrol grubu arasındaki NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Atopi varlığını göstermek için yapılan cilt prick testi sporcu grubunda 6 olguda (% 20,0), kontrol grubunda ise 3 (% 10,0) olguda pozitif saptandı, ancak iki grubun değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya alınan olgularda, alerjik bir hastalığı olduğunu ifade edenlerin % 77,8' inin cilt prick testi de pozitif saptanırken, alerjik hastalığı olmadığını ifade edenlerin % 94,1' inin test sonucu negatif olarak saptandı. Cilt prick testi ile atopisi olan olguların (9 olgu) NO düzeyinin ortalaması  $30,0 \pm 10,0$ ; cilt prick test sonucu negatif olan olguların (51 olgu) NO düzeyi ortalaması ise  $21,0 \pm 18,0$  olarak bulundu, iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Egzersizle ilişkili semptomu olan sporcuların EİB açısından dikkatle değerlendirilmesi, tanı için EBT ve MBT yapılarak bronş hiperreaktivitesinin aranmasının uygun olacağı, atopik sporcularda EİB riskinin artması nedeniyle daha titizlikle taranması gerektiği ve bronş hiperreaktivitesinin değerlendirilmesinde ekspiryum havası NO ölçümlerinin uygun bir test yöntemi olmadığı sonucuna varıldı.



## VIII. ABSTRACT

Exercise induced bronchoconstriction (EIB), is described as a condition of airway obstruction triggered by intense physical activity in individuals with increased bronchial hyperreactivity. We aimed to compare the frequency of EIB in healthy control group and elite athletes and to evaluate the relationship between bronchial hyperreactivity, bronchial inflammation and atopy.

Thirty students between the age of 18 to 30 of Celal Bayar University School of Physical Training and Sports who exercise more than 12 hours a week 4 months prior to the study (athletes group) and thirty cases between the age of 18 to 30 who exercise less than 2 hours a week (control group) were included in the study. A questionnaire related with respiratory symptoms developing in daily life and maximal exercise, exercise bronchoprovocation test (EBT) and methacholine bronchoprovocation tests (MBT) were performed. Exhaled nitric oxide (NO) levels were measured and skin prick tests with common 20 aeroallergens were done.

Mean age, gender, smoking history, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC and PEF values of the control and the athletes group were not found statistically significant different ( $p > 0,05$ ).

EBT was found to be positive in 4 of the athletes (13,3%), but no positive response to the exercise test was determined in the control group. This difference between the athletes and the control group was not statistically significant ( $p > 0,05$ ).

Thirteen (43,3%) of the athletes and 1 of the control group (3,3%) were MBT positive. MBT was statistically significant more positive in the athletes group than the control group ( $p = 0,000$ ).

Bronchial hyperreactivity was accepted to be positive if one of MBT or EBT was found to be positive. Sixteen (53,3%) athletes ( $n = 15$  methacholine,  $n = 1$  methacholine and exercise), and 1 (3,3%) in the control group ( $n = 1$  methacholine) were positive for bronchial hyperreactivity (BHR+). The difference between the athletes and the control group was statistically significant ( $p = 0,000$ ). BHR + and BHR - athletes and control group showed no statistically significant difference according to gender, atopy history, family history of atopy, skin prick tests and smoking history when compared with each other ( $p > 0,05$ ). BHR + and BHR- athletes's exercise symptom score was statistically significant different than the control group ( $p = 0,048$ ).

Exhaled NO levels were found  $22,6 \pm 10,1$  and  $22,3 \pm 10,1$  in the athletes and the control group respectively, this difference was not statistically significant ( $p > 0,05$ ). BHR+ and BHR- athletes and the control group did not show any statistically significant difference ( $p > 0,05$ ).

Skin prick test results demonstrated 6 (20,0%) positives in the athletes group and 3 (10,0%) in the control group, but there was not statistically significant difference between the two groups ( $p = 0,05$ ). 77,8% of the study population describing allergic diseases had a positive skin prick test, while 94,1% of the cases with no allergic diseases had a negative skin prick test. Mean NO levels of atopy positive cases with skin prick test (9 cases) were  $30,0 \pm 10,0$  and mean NO levels of atopy negative cases with skin prick test (51 cases) were  $21,0 \pm 18,0$ , the difference between the two groups were not statistically significant ( $p > 0,05$ ).

We concluded that athletes with symptoms related with exercise should be evaluated for EIB carefully, should be investigated for bronchial hyperreactivity with EBT and MBT for the diagnosis, and as the risk of EIB is increased, atopic athletes should be screened more carefully, and also exhaled NO measurement is not a suitable method of evaluating bronchial hyper reactivity.

**IX. EK 1**

**ANKET FORMU**

**OLGU NO:**

**AD SOYAD:**

**YAŞ:**

**CİNSİYET: E ( ) K ( )**

**YAPTIĞI SPOR BRANŞI:**

**SİGARA ÖYKÜSÜ: EVET ( ) HAYIR ( )**

**SİGARA PAKET/YIL:**

**1.Egzersiz esnasında ve sonrasında öksürük yakınması**

**Var ( ) Yok ( )**

**2.Egzersiz esnasında ve sonrasında HIRILTILI-HIŞILTILI SOLUNUM**

**Var ( ) Yok ( )**

**3.Egzersiz esnasında ve sonrasında NEFES DARLIĞI**

**Var ( ) Yok ( )**

**4.Egzersiz esnasında ve sonrasında GÖĞÜSTE SIKIŞMA HİSSİ**

**Var ( ) Yok ( )**

**5.Egzersiz esnasında ve sonrasında BALGAM ÇIKARMA**

**Var ( ) Yok ( )**

**6.Egzersiz esnasında ve sonrasında öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve hırıltılı-hışiltılı solunuma yakınmalarından birine bağlı olarak eforda azalma**

**Var ( ) Yok ( )**

**7. Soğuk havada yapılan egzersiz esnasında ve sonrasında şikayetler:**

**Öksürük ( )**

**Hırıltı-Hışıltı ( )**

**Nefes Darlığı ( )**

**Göğüste Sıkışma hissi ( )**

**8. Gün içerisinde öksürük yakınması**

**Var ( )      Yok ( )**

**9. Gün içerisinde GÖĞÜSTE SIKIŞMA HİSSİ**

**Var ( )      Yok ( )**

**10. Gece uykunuzdan nefes darlığı ile uyanma**

**Var ( )      Yok ( )**

**11. Gece uykunuzdan öksürük atağı ile uyanma**

**Var ( )      Yok ( )**

**12. Göğsünüzde herhangi bir nedenle olan HIRILTILI-HIŞILTILI SOLUNUM**

**Var ( )      Yok ( )**

**13. Gece uykunuzdan göğüste sıkışma hissi ile uyanma**

**Var ( )      Yok ( )**

**14. Gün içerisinde nefes darlığı yakınması**

**Var ( )      Yok ( )**

**15. Şikayetleriniz tekrarlayıcı ve nöbetler halinde mi?**

**Evet ( )      Hayır ( )**

## **XI. KAYNAKLAR**

1. Kalyoncu AF. Bronş Astması 2001. 1. Baskı. Ankara:Atlas Kitapçılık, 2001:243.
2. Mc Ardle WD. Exercise Phisiyology: Energy, and Human Performance. 4. ed. USA: Williams and Wilkins, 1996: 217-231.
3. Langdeau BJ, Turcotte H, Bowie MD, et al. Airway hperresponsiveness in elite athletes. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 479-1484.
4. Langdeau BJ, Boulet PL. Is asthma over-or under-diagnosed in athletes? Respiratory Medicine 2003; 97: 109-114.
5. Sherwood L. Human Phsiology. 2. USA: West Publishing Company, 1989: 422-427.
6. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. N Engl J Med 1994; 330: 1362-1367.
7. McFadden ER Jr. Exercise-induced asthma: assessment of current etiologic concepts. Chest 1987; 91: 1515-1575.
8. Kaplan TA. Exercise challange for exercise-induced bronchospasm. Phys Sports Med 1995; 23(8): 47-57.
9. Storms WW. Exercise-induced asthma:diagnosis and treatment fort he recreational or elite athlete. Med Sci Sports Exerc 1999; 3 (Suppl 1): 33-38.
10. McFadden ER J. Exercise-induced airway narrowing. In.Allergy, Principles&Practise Vol II: 953-962.
11. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2002. Publication 02-3659.

12. Parsons JP. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005; 128(6): 3966-3974.
13. Storms WW. Asthma associated with exercise. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25(1): 31-43.
14. McFadden E.R. Exercise-induced airway narrowing. In: Middleton E, Adkinson F, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds). *Allergy; principles and practise*, 6th edition, Mosby-Year Book, Inc, USA 2003, 1323-1332.
15. Cabral AL, Conceicao GM, Fonseca-Guedes CH, et al. Exercise-induced bronchospasm in children: effects of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6): 1819-1823.
16. Kukafka DS, Lang DM, Porter S, et al. Exercise-induced bronchospasm in high school athletes via a free running test: incidence and epidemiology. *Chest* 1998; 114(6): 1613-1622.
17. Jones CO, Qureshi S, Rona RJ, et al. Exercise-induced bronchoconstriction by and presence of asthma in British nine year olds. *Thorax* 1996; 51(11): 1134-1136.
18. Anderson, SD, Holzer, K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 419-428.
19. Davis, MS, Freed, AN. Repeated hyperventilation causes peripheral airways inflammation, hyperreactivity, and impaired bronchodilation in dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164, 785-789.
20. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 866-869.

21. Kharitanov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1683-1693.
22. Horvath I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(9): 1276-1280.
23. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24(1): 19-26.
24. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, et al. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 23-30.
25. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA<sup>2</sup>LEN. *Allergy* 2008; 63: 387–403.
26. McNeil RS, Naim JR, Millar J, et al. Exercise-induced asthma and asthma. *QJ Med* 1996; 35: 55-67.
27. Adams F. The extant Works of Aretaeus the Cappadocian, London, Sydenham Society, 1856: 316-318.
28. Floyer J. A treatise of the asthma, 1698, London, R Wilkin.
29. Salter HH. On asthma: its pathology and treatment, Philadelphia, Blanchard & Lea, 1864: 132-153.
30. Herxheimer H. Hyperventilation asthma. *Lancet* 1946; 1: 82-87.

31. Carlsen KH, Oseid S, Odden H, et al. The response to heavy swimming exercise in children with and without bronchial asthma. In: Oseid S, Carlsen KH, editors. *Children and exercise XIII*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers Inc, 1989: 351–360.
32. Sue-Chue M, Karjalainen EM, Altraja A, et al. Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 597–601.
33. David OH, Katherine LD. Exercise-induced asthma and anaphylaxis. *Sports Med* 1994; 18(3): 162-172.
34. Heir T, Oseid S. Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competitive cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports* 1994; 4: 128–133.
35. Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med* 1998; 32: 125–129.
36. Jones RS, Buston MH, Wharton MJ. The effect of exercise on ventilatory function in the child asthma. *Br J Dis Chest* 1962; 56: 78-86.
37. Poppius H, Muittari A, Kreuz KE, et al. Exercise asthma and disodium cromoglycate. *BMJ* 1970; 4: 337-339.
38. Bransford RP, McNutt GM, Fink JN. Exercise-induced asthma in adolescent gym class population. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94(1-4): 272-274.
39. Kawabori I. Incidence of EIB in children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 447.
40. Canitez Y. Ekstresek bronşiyal astımlı olgularda egzersize bağılı bronkospazm insidensinin araştırılması (Tez). Uludağ Üniversitesi;1995.



41. Rupp NT, Brundo P, Guill MF. The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 1993; 70: 339-342.
42. Voy RO. The U.S. Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm, 1984. *Med Sci Sports Exerc* 1986; 18: 328-330.
43. Weiler JM, Layton T, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(5): 722-726.
44. Weiler JM, Metzger WJ, Donnelly AL, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in highly trained athletes. *Chest* 1986; 90: 23-28.
45. Larsson KP, Ohlsen P, Larsson L, et al. High prevalence of asthma in cross country skiers. *Br Med J* 1993; 307: 1326-1329.
46. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, et al. Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective. *Thorax* 2005; 60: 629-632.
47. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-336.
48. Andersson SD, Schoeffel RE, Follet R, et al. Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 459-471.
49. Sheppard D, Eschenbacher WL. Respiratory water loss as a stimulus to exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 640-642.
50. McFadden ER Jr. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 335: 880-883.
51. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2006. Ref type:internet communication.

52. Truwit J. Pulmonary disorders and exercise . Clin Sports Med 2003; 22: 161-180.
53. Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, et al. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. Med Sci Sports Exerc 2000; 32(2): 309-316.
54. Obyrne PM, Jones JL. Effect of indomethacin on exercise-induced bronchoconstriction and refractoriness after exercise. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 69-72.
55. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309–329.
56. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993;16: 53–83.
57. Chupp GL. Pulmonary function testing. Clin Chest Med 2001; 22: 599-859.
58. Çımrın AH. Bronşial hiperreaktivite ve metakolin provokasyon testi, In: Özhan MH, eds Klinikte uygulamaları solunum fonksiyon testleri. 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası 1995: 36- 46.
59. American Thoracic Society. Guidelines for metacholine and exercise challenge testing 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309- 329.
60. Umut S. Astımda solunum fonksiyon testleri. Klinik Gelişim 1996; 9: 4277- 4279.

61. Kılınç O. Bronkoprovokasyon testleri ve klinik tanıdaki yeri. *Solunum Dergisi* 2000; 4(2): 160-166.
62. Sanders SP. Nitric oxide in asthma. Pathogenic, therapeutic, or diagnostic? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 147-149.
63. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 259-262.
64. Amerikan Thoracic Society/European Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930.
65. Çokuğraş H. Allerji önlenebilir mi? *Astım Allerji İmmunoloji* 2005; 3: 44-5.
66. Panettieri RA, Fishman AP. Asthma. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. *Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders*. 3th ed. New York: Mc Graw Hill; 2002. p. 143-50.
67. Uzaslan EK, Yüksel EG. Allerjik astımlı kadın hastaların allerjen duyarlılıklarının semptomları ve buldukları ortam ile ilişkisi. *Akciğer Arşivi* 2002; 3: 98-104.
68. Kalpaklıoğlu FA. Akar ve hamamböceği alerjisi. In: Kalyoncu F, editör. *Bronş astması ve allerji hastalıkları'nda*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. s. 135-41.
69. Turgut CŞ, Tezcan D, Uzuner N, et al. İzmir ili ve çevresinde allerjen duyarlılık oranları. *İzmir SSK Tepecik Hastanesi Dergisi* 2003; 13: 19-24.
70. Rundell KW, Im J, Mayers B. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 208-213.
71. Burney, PG, Luczynska, C, Chinn, S, et al The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-960.

72. Mungan D. Allerji deri testleri. In: Mısırlıgil Z, editör. Allerjik Hastalıklar. Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları; 2004. s. 88-98.
73. Anderson S. Exercise-induced asthma: Is it the right diagnosis in elite athletes? . J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 419-28.
74. Kotaru C, Coreno A, Skowronski M, et al. Morphometric changes after thermal and methacholine bronchoprovocations. J Appl Physiol 2005; 98: 1028–103.
75. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. Eur Respir J 2003; 21: 1050-1068.
76. Anderson SD, Brannan JD. Methods for indirect challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea and hypertonic aerosols. Clin Rev in Allergy Immunol 2003; 24: 27-54.
77. Sonna LA, Angel CK, Sharp AM, et al. The prevalence of among US army recruits and its effects on physical performance. Chest 2001; 119: 1676-1684.
78. Pohjantähti H, Laitinen J, Parkkari J et al. Exercise-induced bronchospasm among healthy elite cross country skiers and non-athletic students. 2004; 15 (5): 324-328.
79. Jonathon P, Parsons M.D., Christopher P. Airway inflammation in exercise-induced bronchospasm occurring in athletes without asthma. J of Asthma 2008; 45: 363–367.
80. Feinstein RA, LaRussa J, Wang Dohlman A. Screening adolescent athletes for exercise-induced asthma. Clin J Sport Med 1996; 6: 119–123.
81. Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. Med Sci Sports Exerc 2000: 32: 732–737.

82. Dickinson J W, Whyte G P, McConnell A K, et al. Mid-expiratory flow versus FEV<sub>1</sub> measurements in the diagnosis of exercise induced asthma in elite athletes 2006; 61 (2): 111-114.
83. Leuppi M, Kuhn C, Comminot W H, High prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in ice hockey players. *Thorax* 1998;12: 13-16.
84. Dal U, Akkurt İ, Erdal S. Sporcularda metakolin ve egzersiz bronkoprovokasyon testleri sonuçlarının karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52(4): 315-322.
85. Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002; 110: 373-382.
86. Larsson K, Ohlson P, Larsson L. High prevalence of asthma in cross country skiers. *BMJ* 1993; 307: 1326–1329.
87. Sødal A. Bronchial hyperreactivity, exercise induced asthma and allergy. A study of female national team athletes in soccer. Norwegian University of Sport and Physical Education, 1997.
88. Verges BS, Devouassoux G, Flore P, et al. Bronchial Hyperresponsiveness, Airway Inflammation, and Airflow Limitation in Endurance Athletes. 2005; 127: 1935-1941.
89. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999; 115: 649-653.
90. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, et al. Cut off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999; 14: 659-68.

91. Chupp GL. Pulmonary function testing. *Clin Chest Med* 2001; 22: 599-859.
92. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999; 115: 649-53.
93. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br J Sports Med* 2006; 40: 179–182.
94. Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000; 94: 750-755.
95. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003; 123: 468-474.
96. Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, et al. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 309-316.
97. Thaminy A, Lamblin C, Perez T, et al. Increased frequency of asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in nonasthmatic patients with food allergy. *Eur Respir J* 2000; 16: 1091-1094.
98. Zwick H, Popp W, Budik G, et al. Increased sensitization to aeroallergens in competitive swimmers. *Lung* 1990; 168: 111–115.
99. Atış S, Öztürk C, Çalikoğlu M ve arkadaşları. Solunum sistemi allerjik hastalıklarının tanısında mast-cla, deri testleri ve allerjik semptomlar arasındaki ilişki. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 251-255.
100. Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques and interpretation. *Allergy: Principles ve practise*. 5th ed. St Louis: Mosby Year Book, pp:430-437, 1998.

101. Berkman N, Avital A, Bardach E, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60: 383-388.
102. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Role of endogenous nitric oxide in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1081-1087.
103. Kotaru C, Skowronski M, Coreno A, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis attenuates thermally induced asthma. *J Appl Physiol* 2001; 91: 703-708.
104. Carraro S, Corradi M, Zanconato S, et al. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes are increased in children with exercise induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 764-770.
105. Garcia-Rio F, Ramirez M, Mediano O, et al. Exhaled nitric oxide and airway caliber during exercise induced bronchoconstriction. *Int J Sports Med* 2006; 27: 905-910.
106. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, et al. Exhaled nitric oxide measurement: clinical application and Interpretation. *Thorax* 2006; 61: 817-827.
107. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 894-898.
108. Salome CM, Roberts AM, Brown NJ, et al. Exhaled nitric oxide measurement in a population sample of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 911-916.
109. Silvestri M, Spallarossa D, Battistini E, et al. Dissociation between exhaled nitric oxide hyperresponsiveness in children with mild intermittent asthma. *Thorax* 2000; 55: 484-488.

110. Olin AC, Andersson E, Andersson M, et al. Prevalence of asthma and exhaled nitric oxide are increased in bleachery workers exposed to ozone. *Eur Respir J* 2004; 23: 87-92.
111. Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 209–213.
112. Spanier AJ, Hornung R, Lierl M, et al. Environmental exposures and exhaled nitric oxide in children asthma. *J Pediatr* 2006; 149: 220-226.
113. Gratziou C, Lignos M, Dassiou M, et al. Influence of atopy exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14: 897-901.
114. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, et al. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 638-644.
115. Thole RT, Sallis RE, Rubin AL, et al. Exercise-induced bronchospasm prevalence in collegiate cross-country runners. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 1641-1646.