

# Egzersizle Oluşan Bronkospazm

## Exercise Induced Bronchospasm

Mehmet Ünal

İstanbul Sporcu Eğitim, Araştırma ve Sağlık Merkezi, İstanbul

### ÖZET

Egzersizle Oluşan Bronkospazm (EOB), genel popülasyonun yaklaşık %10'unda, sporcuların ise %20-50'sinde görülebilen hava yollarının akut, reversibl, enflamatuvar bir problemidir. EOB'de görülen semptomları tetikleyen en yaygın faktör egzersizdir. Kuru ve soğuk havada yapılan hiperventilasyonu da içine alan birçok faktör EOB'nin varlığını ve görülen semptomların şiddetini artırmaktadır. EOB'de, bronkospazma neden olan faktörler hava yollarındaki osmolaritenin değişmesi ve mast hücrelerinden histamin, lökotrienler ve prostoglandinlerin salgılanmasıdır. Akut EOB'de cevap hava yolları düz kaslarında kontraksiyon, membranda şişme ve mukus plak değişiklikleri ile karakterizedir. Bronkospazm genellikle egzersizin başlangıcından 5-10 dakika sonra başlar ve egzersiz sonlandıktan 5-15 dakika sonra doruk seviyeye ulaşır. Klinik semptomlar hırıltılı solunum, öksürük, yüzeysel nefes almak ve göğüste hassasiyet şeklinde kendini gösterir.

EOB tanısı koymak için egzersiz testleri kullanmak gerekir. Egzersizler sahada ya da laboratuvar ortamında yüksek yoğunlukta (maksimal kalp hızının %80-90'larında) ve uygun sürede (5-8 dakika) olmalıdır. EOB, solunum fonksiyon testlerinde egzersiz sonrası 1. saniyedeki zorunlu ekspirasyon volümünde (FEV<sub>1</sub>) egzersiz öncesi değerine göre %10 ve daha fazla azalma ile karakterizedir. Uygun tedavi yaklaşımı farmakolojik ( $\beta_2$ -agonistler, kromolin bileşikler, inhaler kortikosteroidler, lökotrien deriveleri) ve non-farmakolojik yaklaşımları içerir.

**Anahtar kelimeler:** egzersizle oluşan bronkospazm, egzersizle oluşan astım, bronkospazm

### ABSTRACT

Exercise-induced bronchospasm (EIB) is an acute, reversible and inflammatory problem in the airways, observed in approximately 10% of the general population and up to 20-50% among athletes. Exercise is one of the most common triggers of asthmatic symptoms in EIB. Many factors, including hyperventilation in dry-cold air, determine the prevalence and severity of exercise-induced bronchospasm. Evidence suggests that decrease of osmolarity in airway tissues leads to release of histamine, leukotrienes and prostaglandins (PGs) from mast cells which promote bronchospasm. The acute EIB response is characterised by airway smooth muscle contraction, membrane swelling and mucus plug formation. Bronchospasm usually arises 5-10 minutes after the beginning of the exercise and peaks about 5-15 minutes after the exercise is completed. Clinical symptoms are wheezing, coughing, shortness of breath and chest tightness.

Diagnosis of EIB requires the use of an exercise test. The exercise can be a field or a laboratory based test but should be of relatively high intensity (80-90% of maximal heart rate) and duration (at least 5-8 minutes). EIB is characterised by post-exercise airway obstruction resulting in reduction in forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) of greater than 10% compared with pre-exercise values. Approaches to the treatment of EIB include both non-pharmacological and pharmacological ( $\beta_2$ -agonists, cromolyn compounds, inhaled corticosteroids, leukotriene modifiers) strategies.

**Keywords:** exercise-induced bronchospasm, exercise-induced asthma, bronchospasm

### GİRİŞ

Egzersizin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Endüstri toplumlarında artan teknoloji bir yandan yaşamı kolaylaştırırken, diğer yandan çevre kirliliğini artırarak insan sağlığı üzerinde, özellikle solunum sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Yıllarca egzersiz sonrası hava yollarında meydana gelen bronkospazm

ve bunun sonucunda oluşan klinik tablo daha çok astım olarak değerlendirilmiş ve çevre kirliliğinin de bunu provoke ettiği düşünülmüştür. Egzersiz, klinik olarak astım tanısı konulmuş bireylerde akut astım atağını tetikleyen en yaygın faktördür. Astımlı bireylerin %50-90'ında akut astım atağının egzersize hiper-cevap olarak geliştiği tahmin edilmektedir.<sup>1</sup> Orta düzeyde astımlı bireylerde de egzersize bronkokonstriktör cevap hastalığın ön belirtisi olabilir. Burada unutulma-

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Dr. Mehmet Ünal, İstanbul Sporcu Eğitim, Araştırma ve Sağlık Merkezi, İstanbul; *E-posta:* mhmt\_unal@yahoo.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14:25-31 (Ek / Supplement)

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

ması gereken bir konu, yoğun, uzun süreli egzersizlerin astım atağını uyardığıdır. Submaksimal egzersizler, astım atağına neden olmadığı gibi, uzun süreli yapıldığında solunum fonksiyon testlerinde iyileşmeler sağlayabilmektedir.

### Tanım

Tanı yöntemlerinin gelişmesiyle, egzersiz sonrası görülen bronkospazmın sadece astımlılarda değil, günlük yaşantısında herhangi bir sorunu olmayan hassas bireylerde de gelişebildiği tespit edilmiştir. Egzersizle oluşan bronkospazm (EOB) hassas bireylerde meydana gelen, egzersiz esnasında veya daha çok egzersizi takip eden 5-15 dakikalık sürede görülen akut, geçici solunum yolları daralmasıdır.<sup>2,3</sup> Yüksek ventilasyon oranlarında uzun süre egzersiz yapılması solunum yollarında bronkospazma yol açarak, öksürük, hırıltılı solunum, göğüste hassasiyet, dispne ve aşırı mukus sekresyonuyla semptomatoloji veren bir tabloya neden olur. Sporcularda EOB'nin yaygınlığı klinik astım yaygınlığının iki katı kadardır.<sup>2</sup>

### Terminoloji

İkinci yüzyıldan beri egzersiz sonrası solunum yollarında bronkospazm geliştiği bilinmektedir. 200'lü yıllarda Aretaeus<sup>4</sup> egzersizin hava yollarında obstrüksiyona neden olduğunu ileri sürmüştür. Bu tablo daha çok astımlılarda görüldüğü için egzersize bağlı astım adını almıştır. Fakat bu terim yalnızca astımlılarda görülen egzersiz sonrası bronkospazmı tanımlamaktadır. EOB her spor dalında gözlenebilir.<sup>5</sup>

Konuyla ilgili uzmanlar, uzun süre kuru-soğuk havada yüksek ventilasyon oranlarında egzersiz yapan sporcuların hava yolları yüzey epitelinde yeniden yapılanma ("remodeling") geliştiğini, bu yapılanmanın başlangıçta *reversibl* iken, bir süre sonra *irreversibl* hale geldiğini belirtmişlerdir.<sup>6</sup> Astım ve EOB'nin semptomları klinik olarak benzer olsa da, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve bronşiyal biyopsi sonucu elde edilen hücrelerin aynı olmadığını, farmakolojik ajanlara cevabın farklı olduğunu belirtmişlerdir.<sup>7</sup> EOB uzun süre soğuk-kuru havada yüksek ventilasyon oranlarında egzersiz yapan, kış sporlarıyla ilgilenen sporcularda görüldüğü için "kayakçı astımı/öksürüğü", "hokeyci öksürüğü", "soğuğa bağlı astım" gibi isimler almıştır. Son zamanlarda genel yaklaşım, bu tabloyu en iyi isimlendirmenin "egzersizle oluşan bronkospazm" olduğu yönündedir.<sup>2</sup>

### Prevalans

Egzersiz sonrası bronkospazm toplumda %4-56 oranında görülen, oldukça yaygın bir tablodur. EOB sporcularda, toplum geneline göre iki kat daha fazla ortaya çıkmaktadır. Kış sporlarıyla ilgilenen sporcu grubunda yaz sporlarıyla ilgilenen gruba göre iki kat daha fazla görülmektedir. Anderson, EOB'nin genel popülasyonda %4-20, sporcularda %11-50 oranında bulunduğunu rapor etmiştir.<sup>8</sup> Gotshall 2002 yılında *Drugs*'da yayınladığı makalesinde, astımlı hastaların %80-

90'ında, genel popülasyonun ise %11'inde EOB görüldüğünü belirtmiştir.<sup>3</sup>

EOB ile ilgili prevalans çalışmaları daha çok sporcuların anket sorularına verdikleri cevaplar baz alınarak rapor edilmektedir. EOB ile ilgili ilk yayın Voy tarafından yapılmıştır. Voy, 1984 ABD yaz olimpiik takımı üyelerinin doldurdıkları anket formlarını inceleyerek, yaz olimpiik milli takımı üyelerinin %11'inde EOB veya astım tablosu bulunduğunu rapor etmiştir.<sup>9</sup> Helenus ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada,<sup>10</sup> yine sporcuların doldurdıkları anket formlarına dayanarak, Finlandiyalı uzun mesafe koşucularının %17'sinde, sprinter'lerin %8'inde astım veya egzersize bağlı solunum yolu cevabı olduğunu belirtmişlerdir. Weiler ve arkadaşları,<sup>11</sup> 1996 ABD yaz olimpiyat oyunları takımı elemanlarının, tıbbi anket raporlarını kullanarak, %17'sinde egzersize bağlı solunum yolları reaksiyonları ve/veya astım olduğunu rapor etmişlerdir. Larsson ve arkadaşları,<sup>12</sup> metakolin testi pozitif olan ve rapor edilmiş iki semptom belirten kişileri astımlı olarak belirtmiş, İsviçreli *cross-country* kayakçılarında astımın (%33), kontrol grubuna göre (%3) daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, önceden bir hekim tarafından tetkikleri de yapılarak astım tanısı konulmuş olan bireylerde, *cross-country* kayağı sonrası EOB yaygınlığını %55 olarak belirtmişlerdir. Heir ve arkadaşları<sup>13</sup> tıbbi anketler sonucunda bütün semptomlara olumlu yanıt vermiş olan Norveçli *cross-country* kayakçılarında EOB ve astım tanısı yaygınlığını %14, kontrol grubunda %5 olarak bulmuşlardır. En azından bir EOB semptomu varlığı, kayakçılarda %85, kontrol grubunda %35 olarak tespit edilmiştir.

Nystand ve arkadaşları<sup>14</sup> Norveçli elit atletlerin (n=1620) %10'unda, kontrol grubunun (n=1680) %6,9'unda EOB olduğunu belirtmişlerdir. Ünal ve arkadaşları<sup>15</sup> Türkiye'deki elit sporcularda (n=126) EOB prevalansının %10-14 olduğunu bulmuşlardır. Sporcularda cinsiyet farklılıklarına bakıldığında ise, erişkin kadın sporcularda, erkeklere göre iki kat daha fazla saptanmıştır. Çocukluk döneminde bu oranlar terstir.<sup>16</sup> Weiler ve Ryan, 1998 kış olimpiyat oyunları için ismini yazdıran Amerikalı olimpiik atletlerde (n=196) EOB görülme sıklığını kadınlarda %35,4, erkeklerde %13,2 olarak saptamışlardır.<sup>17</sup> Rundell ve Jenkinson, 1998 kış olimpiyat oyunları öncesi, sporcuları çeşitli resmi yarışmalarda incelemişler ve %23'ünde EOB tablosu görmüşlerdir. Bu oran *cross-country* kayakçılarında %50'nin üzerinde gözlemlenmiştir. Bu sporcuların cinsiyet farklılıklarına bakıldığında, kadın sporcularda EOB %26, erkek sporcularda %18 olarak tespit edilmiştir.<sup>2</sup>

## EOB NEDENLERİ

EOB'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, özellikle kişinin atopisi ve çevresel uyaranlar üzerinde durulmaktadır. Etiyolojide çok bileşenli bir etkileşim söz konusudur

ama ana neden egzersize bağlı artan ventilasyon oranı ve bu esnada hava yollarının kurumasıdır.<sup>8</sup> Egzersiz sonrası bireylerde görülen reaksiyonların ciddiyeti, 1- sporcuların alerjik predispozisyonlarına, 2- inspirasyon havasının nem oranına, 3- inspirasyon havasının ısısına, 4- inspire edilen havanın kirlilik oranına, 5- inspire edilen havanın kirlilik tipine, 6- egzersizin yoğunluğuna bağlıdır.

*Cross-country* kayakçılarında %30-50 sıklıkta görülen EOB, artan ventilasyon oranına ve soğuk-kuru havaya bağlanabilirken, artistik patinaj ve buz hokeyi sporcularında görülen EOB, kapalı salonlardaki hava kirliliğine ve metal partiküllerine bağlıdır. Özellikle yüzücülerde ve uzun mesafe koşucularında görülen EOB'de atopinin rolü oldukça önemlidir. Ayrıca CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> gibi çevre kirliliğine neden olan bileşikler sporcularda rastlanılan EOB'nin gelişmesinde ve kötüleşmesinde önemli bir etkindir.

Davis ve Freed,<sup>18</sup> kuru ve soğuk havada hiperventilasyon yapmanın, köpeklerde solunum yollarında hiperreaktiviteye neden olduğunu, bunun da EOB'yi oluşturduğunu belirtmişlerdir. NO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> inhalasyonunun da benzer etkiyle EOB'ye neden olduğunu göstermişlerdir. Lehrer ve arkadaşları,<sup>19</sup> astımda görülen bronkospazm nedenleri arasında çevresel faktörler, egzersiz ve enfeksiyonların yanı sıra stres, anksiyete ve üzüntünün de yer aldığını belirtmişlerdir. Ancak bu faktörlerin EOB'de herhangi bir yerinin olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Kapalı salonlarda bulunan çeşitli partiküller, bu alanlarda spor yapanlarda solunum yollarında bronkospazm için oldukça önemli bir nedendir. Williams ve arkadaşları<sup>20</sup> yedi ayrı kapalı buz pisti salonunun içinde ve salonların bulunduğu dış ortamda çapları 0,02-1 mm olan partikül sayılarına bakmışlar ve kapalı salonlardaki cm<sup>2</sup> alana düşen partikül sayısının açık alana oranla 25 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu, salonlarda antrenman yapan ve müsabakalara katılan artistik patinaj, buz hokeyi oyuncularını ve hız patencilerinde EOB'ye sık rastlanılmasının açıklaması olabilir. Yüzücülerde sudaki klorun, buz hokeyi oyuncularında soğuk havanın bronkospazmı tetiklediği gösterilmiştir.<sup>21</sup> Ayrıca ev tozları, hayvan tüyleri, küf, sigara dumanı, polenler ve hava değişiklikleri gibi çeşitli tetikleyiciler de EOB etiolojisinde önemli yer tutar.<sup>22,23</sup>

Boskabady ve Kolahdoz yapmış oldukları taramalarda tespit ettikleri astımlı hastaların %40,5'inin ailelerinde astım, %43,7'sinde alerji hikayesi ve %24,5'inde sigara alışkanlığı tespit etmişlerdir.<sup>24</sup>

Helenius ve Haahtela,<sup>10</sup> 42 elit yüzücü ile çalışma yapmışlar, yüzücülerin %29'unda EOB olduğunu ve atopinin EOB riskine yol açtığını belirtmişlerdir. EOB, yüzücülerde atopik grupta nonatopik gruba göre 96 kat daha fazla bulunmaktadır. Helenius ve Haahtela, 738 yüzücü ile yaptıkları çalışmada, EOB görülme sıklığının % 13,4 olduğunu belirtmişlerdir. Uluslararası düzeydeki 165 yüzücüde %21, daha az antrenman yapan 573 yüzücüdeyse %11 oranında EOB tespit etmişlerdir. Kapalı yüzme havuzlarında antren-

man için kalış süresi ile EOB görülme yüzdesi arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

## EOB'NİN PATOFİZYOLOJİSİ

Solunum yollarında bronkospazmın gelişmesinde iki potansiyel mekanizmadan bahsedilmektedir.<sup>9,25</sup> Birincisi hiperosmolarite teorisidir. Bu teoride kuru ve soğuk çevre ortamında uzun süre yüksek ventilasyon oranlarında egzersiz yapılması, bronşiyal mukoza epitelinin su ve ısı kaybetmesine neden olmaktadır. Nem ve ısısını kaybeden mukoza epitelinin osmolaritesi artmakta ve bunun tetiklemesi sonucu salınan mediyatörler aracılığıyla solunum yollarında bronkospazm görülmektedir. İkinci teori, sıcağa maruz kalma teorisidir. Burada kuru ve soğuk havada yapılan egzersiz esnasında bronşiyal kan damarlarından ısı kaybı olmakta, egzersiz sonrası vazodilatasyon ve hiperemi sonucu hava yolları tekrar ısınarak bronkospazma neden olmaktadır.<sup>2,3</sup>

Uzun süre kuru ve soğuk inspirasyon havası, klor, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> vb gibi çevresel uyarılar, yüksek hiperventilasyon yapan bireylerde bir süre sonra solunum yolları yüzey epitelinde su kaybına yol açmakta ve solunum yolları kurumaktadır. Solunum sistemi doğal ısıtıcı ve nemlendirici özelliğini kaybettiği zaman, hava yollarının yüzeyindeki sıvı kaybedildiği oranda yerine konulamaz (egzersizde ventilasyon artışına bağlı olarak) ve osmolarite değişiklikleri ortaya çıkar.<sup>26</sup> Osmotik değişiklikler, mast hücrelerini uyararak solunum yolları boyunca histamin, lökotrienler ve prostoglandinler gibi enflamatuar mediyatörlerin salınmasını uyarırlar. Hava yolları akut cevap olarak, hava yolları düz kas hücrelerinde kontraksiyon, membranda şişme ve mukus plak değişiklikleri ile cevap verir. Bu bir şelale olayı başlatır ve klinik olarak öksürük, hırıltılı solunum, göğüste hassasiyet, dispne ve aşırı mukus sekresyonu şeklinde kendini gösterir.

EOB'de en çok etkilenen hücreler mast hücreleridir. T-lenfositleri, makrofajlar, nötrofiller ve eozinofillerin sayılarında artış olsa da, bu artış bütün EOB'li bireylerde gösterilememiştir.<sup>27</sup> Astımlı bireylerde EOB'nin patogenezinde eozinofillerin destek olduğu gösterilmiştir ama astımı olmayan bireylerde eozinofillerin rolleri bilinmemektedir. EOB'nin şiddeti ile periferik kandaki eozinofili<sup>28</sup> ve astım hastalarındaki eozinofilik enflamasyon<sup>29</sup> arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Astım hastalarındaki EOB'de enflamasyon kritik rol oynarken, astım hastalığı olmayan bireylerde EOB'nin patogenezi net değildir.<sup>27</sup>

Larsson ve arkadaşları<sup>30</sup> koşu sırasında kısa süre soğuk havaya maruz kalmanın sağlıklı bireylerde BAL sıvısında granülosit ve makrofaj sıvısında artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Pohunek ve arkadaşları,<sup>31</sup> serum eozinofilik katyonik protein (s-ECP) düzeyinin akut bronşiyal astımda arttığını belirtmişlerdir. Fujitaka ve arkadaşları<sup>32</sup> ise periferik kan eozinofil sayısı ile serum eozinofilik katyonik protein ora-

nının astımın şiddetiyle güçlü korele olduğunu göstermişlerdir. Her iki çalışmada EOB ile eozinofillerin ilişkisi gösterilememiştir. Koh ve Choi,<sup>28</sup> astımlılarda görülen şikâyetler ile kan eozinofil düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya çıkarmışlardır.

EOB'deki bulgular egzersizi takiben histamin, lökotrienler ve prostoglandinler gibi bronkokonstriktör mediyatörlerin mast hücreleri tarafından salınmasını destekler.

Her ne kadar egzersizi takiben kan, balgam ve bronko-alveolar sıvıda bu mediyatörler yeterince tespit edilemese de, idrar analizleriyle bu mediyatörlerin metabolitlerinden saptanmaları mümkündür. Ayrıca indirekt farmakolojik ajanlar kullanılarak yapılan araştırmalar da, bu mediyatörler aracılığıyla oluşan EOB'yi destekleyici niteliktedir.

Rundell 2002'de yayınladığı makalesinde,<sup>2</sup> kuvvetli bir H<sub>1</sub> reseptör antagonisti olan terfenadin kullanarak yapılan çalışmada, terfenadinin EOB'ye karşı %20-60 koruyuculuğu olduğunu belirtmiştir. Terfenadin kullanılarak yapılmış bir çalışmada egzersizde, hiperventilasyonda ve hipertonic tuz değişikliklerinde H<sub>1</sub> reseptör antagonistlerinin etkilerine bakılmış ve sırasıyla %24, %44 ve %56 koruyucu oldukları gösterilmiştir.

EOB'ye neden olan diğer mediyatörler, araşidonik asit ara yol ürünleri olan 5-lipoksijenaz deriveleri lökotrienler (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) ve siklo-oksijenaz deriveleri olan prostoglandinlerdir (PGD<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>). Lökotrienler, histamine göre 100-1000 kat daha etkilidir. LTD<sub>4</sub> antagonistleri ve 5-lipoksijenaz inhibitörleri kullanımı EOB'de %50 azalmaya neden olur. Lökotrien reseptör antagonistleri ve antihistamin tedavi kombinasyonu, tek başına bunlardan herhangi birinin kullanımına göre anlamlı derecede daha fazla etki sağlamıştır.

Histamin gibi PGD<sub>2</sub> ve TxA<sub>2</sub>'yi de hava yolları sıvısında ya da plazmada tespit etmek zordur. İdrarda metabolitleri olan 9a-11b-PGF<sub>2</sub> ve TxB<sub>2</sub>, EOB ve akut astım ataklarında artmış olarak saptanır. Bir siklo-oksijenaz inhibitörü olan flurbiprofenin EOB'ye karşı %31 koruma sağladığı gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Ayrıca sağlıklı bireylerde egzersizin ekspire edilen nitrik oksit (NO) konsantrasyonunda belirgin artışa neden olduğu ileri sürülmektedir. Egzersiz sırasında metabolik olarak aktif olmayan dokularda bile NO üretiminin arttığı vurgulanmaktadır.<sup>33</sup> Endojen NO sentezi üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda NO'nun bronş düz kas tonusu üzerinde dilatatör etkili olduğu belirtilmiştir. Astımlı hastalarda NOS substratı olan L-arjinin, oral yolla verildiğinde, histamin inhalasyonuna bağlı hava yolu reaktivitesinin azaldığı görülmüştür. Astımlı hastalarda endojen NO'nun L-NAME ile inhibisyonu, hava yolu hiperreaktivitesinde artışa neden olmaktadır.<sup>34</sup> Diğer taraftan, endojen NO'nun egzersiz sırasında bronşiyal hiperemi ve doku dışına sıvı çıkışını artırarak EOB oluşumuna katkıda bulunduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>35</sup>

Akciğerlerde, trakeal, bronşiyal, alveolar epitel hücrelerinden, endotelten ve doku makrofajları tarafından üretilen endotelin-1 (ET-1) bronkokonstriktör etki gösterir.<sup>1,36</sup> Sağlıklı

bireylerde yapılan çalışmalarda egzersiz ile kanda ET-1 ve ET-3 düzeylerinde yükselme meydana geldiği gösterilmiştir. Akut egzersizler ET-1 düzeyinde artışa neden olurken, kronik egzersizler sonucunda ET düzeylerinde azalma olur.<sup>37</sup> Uzun süreli submaksimal egzersizlerin astımlı hastalarda bronkospazmı engellemede rolü olabileceği düşünülmektedir.

Egzersiz sonrası görülen bronkospazm başlangıçta reversibl iken bir süre sonra irreversibl hale gelir. Hava yolları yüzey epitelinde oluşan "remodelling" burada önemli rol oynar. Bu nedenle aynı ortamda ve aynı yoğunlukta yapılan egzersizlere yaz ve kış sporlarıyla ilgilenen sporcuların verdikleri bronkospazm cevabı farklıdır. Rundell ve arkadaşları %50 rölatif nem ve 21°C sıcaklığı olan bir ortamda kış sporları ve yaz sporları yapan sporculara aynı yoğunlukta egzersizler yaptırmışlar, egzersiz sonrası bronkokonstriksiyon oluşumu kış sporları yapan grupta %78 daha sık tespit edilmiştir.<sup>38</sup>

## SEMPTOMLAR

Yoğun bir egzersiz esnasında ve/veya egzersizi takiben, egzersiz sonrası 5-15 dakika içinde hava yollarında daralma, mukus sekresyonunda artış ve mukozal ödeme bağlı olarak bireylerde öksürük, hırıltılı solunum, göğüste hassasiyet, dispne, aşırı mukus sekresyonu gibi semptomlar gelişir.<sup>2,3</sup>

## TANI

Semptomların varlığı ve fizik muayene tanı koymada oldukça etkili olmakla birlikte, akciğer fonksiyonlarının objektif ölçümü EOB'nin tam ve güvenilir tanısı için önemlidir.<sup>39</sup> Her ne kadar anket formlarına dayalı olarak verilen EOB sonuçları ile solunum fonksiyon testleri sonucu tespit edilen EOB sonuçları birbirine çok yakın çıksa da (sırasıyla %26, %29) Rundell ve arkadaşları, elit sporcular arasında kendi rapor ettikleri semptomlarla (anket sonuçlarına dayalı olarak) tanı koymanın yazı-tura atmaktan daha kesin olmadığını belirtmişlerdir.<sup>40</sup> 2001 yılında yaptıkları yayınlarında, anket formlarında EOB semptomlarına pozitif yanıt vermiş olan bireylerin yaklaşık yarısında normal solunum fonksiyon testi sonuçları saptadıklarını, EOB semptomları bildirmemiş bireylerin yarısında solunum fonksiyon testlerinin pozitif olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmalarında EOB pozitif sporcuların %61'i semptom bildirirken, solunum fonksiyon testleri normal sporculardan %45'i EOB semptomu bildirmişlerdir. Üst solunum yolları enfeksiyonu ve kord vokal disfonksiyonu da EOB semptomlarına benzer tablo oluşturabilmektedir. Sporcular arasında %6 oranında bulunan vokal kord disfonksiyonunda, egzersizin sonlandırılmasından 2-5 dakika sonra yapılan spirometre sonuçları normal çıkmıştır.

EOB'de kesin ve güvenilir tanı, egzersiz öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testleri sonuçlarını içermelidir. Solunum fonksiyon testinde FEV<sub>1</sub>'deki %10'luk düşme önemli tanı kistasıdır. Ayrıca FEF<sub>%25-75</sub>'te %15-20 düşme, PEF değerindeki %20'lik azalma tanı için önemlidir. Tipik solunum fonksiyon testindeki en büyük düşüş, egzersiz sonrası 5. ila 10. dakikalarda görülür. Testin sonlandırılmasını izleyen 5., 10. ve 15. dakikalarda analizler tekrarlanır.<sup>2,23</sup> Rundell ve arkadaşları, FEV<sub>1</sub>'de >%7, FEF<sub>25-75</sub>'te >12,5 ve PEF'te >18 azalmayı, EOB için pozitif olarak belirtmişlerdir.<sup>40</sup>

Hassas bireylerde görülen EOB'ye bağlı FEV<sub>1</sub> ve FEF<sub>%25-75</sub> değerlerindeki egzersiz sonrası görülen azalmaların düzeyi egzersizin günün hangi saatinde yapıldığı ile de ilgilidir. Vienna ve arkadaşları<sup>41</sup> sabah saat 07:00 ile akşam saat 06:00'da yapılan egzersizler sonrası FEV<sub>1</sub>'de sırasıyla %14,8 ve %21,4 düşme tespit etmişlerdir. Bye ve arkadaşları,<sup>42</sup> spirometrik ölçümler yapılmadığı zaman oldukça önemli oranda tanı konulamayan EOB'li sporcu kalacağını belirtmişlerdir. Ayrıca uygun bronşiyal provokasyon testleriyle de bu tabloların pekiştirilebileceğini bildirmişlerdir.

### PROVOKASYON TESTLERİ

EOB'nin ortaya çıkarılması için farmakolojik ajanlar, osmotik değişiklikler, hiperventilasyon ve egzersiz kullanılarak yapılan dört temel provokasyon testi mevcuttur. Farmakolojik ajanlardan en sık kullanılanı metakolin ve histamindir. Bu farmakolojik ajanlar bronş düz kasları aktivasyonu sonucu bronkokonstriksiyonu indükleyerek etki gösterirler.<sup>43</sup> Kuru hava, tuzlu mannitol inhalasyonu ve nebulidli hipertonic tuzlar hava yolları yüzey epitelinde osmolarite değişikliklerine neden olurlar.<sup>44</sup> Anderson ve arkadaşları,<sup>45</sup> mannitol inhalasyonunun uyarıcı mekanizmasının, mast hücre degranülasyonu ve enflamatuar mediyatör salımını takiben hava yolları yüzey sıvısı osmolaritesindeki değişikliklerle olduğunu belirtmişlerdir.

İstemli hiperventilasyon; artan ventilasyon oranına bağlı olarak enflamatuar hücrelerde osmotik değişikliklere neden olur ve hassas bireylerde hava yolu yüzey sıvısı kuruluğu ile bronkokonstriksiyon gelişir. Solunum frekansı MVV'nin %85'inin üzerinde olmalıdır (MVV, FEV<sub>1</sub>'in 35 katı olarak varsayılmıştır). Son zamanlarda Uluslararası Olimpiyat Komitesi –Tıp Konseyi tarafından olimpik sporcularda EOB tanımlamak için istemli hiperventilasyon sonuçlarının rapor edilmesine karar verilmiştir.

Provokasyon testlerinde EOB için en uygunu ise egzersizdir. EOB, yoğun bir egzersizi takiben 5-10 dakika içinde ortaya çıktığından, sporculara yaptırılan aktivite sonrası bu testlerin yapılması daha uygundur. Novinski ve arkadaşları<sup>46</sup> EOB cevabının yoğunluğunda egzersizin şiddeti, süresi, ortamın nemi ve sıcaklığının rolü olduğunu

belirtmişlerdir. Anderson ve Daviskas<sup>16</sup> egzersiz süresinin 6-8 dakika, egzersiz yoğunluğunun sedanterler için maksimal kalp hızının %85'i ve üzeri, elit sporcular için maksimal kalp hızının %95-100'ü olması gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca nem, ısı gibi çevre şartlarının önemini de vurgulamışlardır. Rundell ve Jenkinson<sup>2</sup> yüksek yoğunlukta ventilasyonda 2 dakikalık egzersizlerin ya da 25 dakika ve üzerindeki uzun süreli egzersizlerin de<sup>47</sup> hassas bireylerde 6-8 dakikalık egzersizler gibi EOB'yi göstermek için yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Kuru, soğuk hava ortamında, yeterli yoğunluk ve sürede herhangi bir egzersiz testi perdenlenmiş EOB'yi ortaya çıkarmak için kullanılırken, bireyin gerçek sportif karşılaşmalarının taklit edildiği egzersiz modalitelerini kullanmak en iyi yoldur. Laboratuvarlarda elde edilen test sonuçları ile egzersizlerin yapıldığı gerçek ortamlarda elde edilenler birbirinden farklıdır. Örneğin, Rundell ve Jenkinson, antrenman sonrası EOB semptomları olduğunu belirten 23 sporcuyla çalışmaya almışlar ve antrenman yaptıkları arazide antrenman sonrası solunum testleri yapıldığında 23'ünde de FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>%25-75</sub> ve PEF değerlerinde anlamlı düşmeler tespit etmelerine karşılık, aynı sporcuların laboratuvarında tekrarlanan testlerinde sadece 5 sporcunun solunum fonksiyon testi sonuçlarında anlamlı düşmeler görmüşlerdir.

### TEDAVİ

Herhangi bir tedavi veya uygulamanın nihai amacı, hastalığın bütünüyle kaldırılması veya kontrol altına alınmasıdır. Ne yazık ki, EOB'de bu mümkün değildir. EOB'de tıbbi müdahalenin amacı, 1- EOB'nin ortaya çıkmasını engellemek, 2- tablonun daha da kötüleşmesini önlemek, 3- sporcunun antrenmanlarını ve yarışmalarını semptomsuz tamamlamasına ortam hazırlamaktır. Tedavi reçetesi, enflamatuar süreçlerin kontrol edildiği ve temel solunum fonksiyonlarının korunduğu günlük ilaçları, egzersiz öncesi profilaktik ilaç kullanımını ve refrakter periyodu içine alır. Bu amaçla, 1-  $\beta_2$  agonistler, 2- kortikosteroid inhalasyonu, 3- kromolin bileşikler, 4- lökotrien inhibitörleri kullanılmaktadır. Ayrıca EOB görülen bireylerin maksimal egzersize girmeden önce uzun bir ısınma dönemi geçirmeleri, EOB semptomlarının şiddetini azaltır. Bir diüretik preparat olan furosemidin EOB'nin profilaksisi üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir.<sup>48</sup>

Sporculara EOB nedeniyle reçete hazırlarken, hastalık değil hasta vardır prensibi göz önünde tutulmalı ve bireye özgü tedavi protokolleri yazılmalıdır.

EOB gelişmesini ve yan etkilerin oluşmasını engellemek için en fazla önerilen ilaç  $\beta_2$  agonistlerdir. Kısa etkili salbutamol ve uzun etkili salmeterol, formoterol en sık kullanılan inhaler bronkodilatatörlerdir. Salbutamol alındıktan bir saat sonra etkinlik açısından tepe noktasına ulaşır ve maksimal etkisini 4 saat kadar sürdürür. Solunum akış hızının gelişti-

rilmesinde ve bronkospazmın önlenmesinde uzun ve kısa süre etkili  $\beta_2$  agonistlerin fonksiyonları benzerdir.<sup>2,43</sup>

Salbutamol, solunum yolu düz kaslarında dilatasyon, hava akımında artış, vasküler geçirgenlikte azalma, mediyatör salımında inhibisyon şeklinde etkiler gösterir. EOB'li bireylerin %90'ının solunum fonksiyonlarında gelişme sağlar.

EOB'li sporcularda semptomları azaltmak ve/veya ortadan kaldırmak için haftada üç kereden fazla salbutamol kullanımı gerekiyorsa, solunum yollarındaki kronik enflamasyonu kontrol altına almak için tedaviye inhaler kortikosteroidler ilave edilmelidir. Kortikosteroid inhalasyonu ile 3 haftadan daha fazla sürdürülen tedavilerde, EOB'li ve astımlı hastaların FEV<sub>1</sub> ve PEF değerlerinde gelişmeler gözlenmiştir. Ayrıca EOB'li bireylerin  $\beta_2$  agonist kullanımını ve bronşiyal hiperaktiviteyi de azalttığı gösterilmiştir.

### Kromolin Bileşikleri

En sık kullanılanlar sodyum kromoglukat ve nedokromildir. Mast hücrelerini etkileyerek histamin, LT'ler ve PG'lerin salımını inhibe ederler. EOB profilaksisi ve uzun dönem kontrolü için kullanılırlar.<sup>2,49</sup>

### Lökotrien İnhibitörleri

Son günlerde EOB'ye karşı koruma sağladığı düşünülerek lökotrien inhibitörlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Ayrıca, lökotrien inhibitörleri alınan inhaler kortikosteroidlerin dozunu azaltır. Montelukast, zafirlukast ve zileuton bu grupta sık kullanılan ilaçlardır. Dahlen ve arkadaşları<sup>50</sup> zafirlukast ve loratadinin EOB üzerindeki etkilerini incelemişler, grubu dörde ayırmışlardır. Birinci gruba plasebo, 2. gruba loratadin, 3. gruba zafirlukast ve 4. gruba loratadin ve zafirlukast kombine vermişlerdir. Egzersiz sonrası FEV<sub>1</sub> değerlerinde sırasıyla %21,6, %22,8, %13,9 ve %10,3 düzeyinde azalmalar saptamışlardır. Ayrıca zafirlukast H<sub>1</sub> reseptör antagonistlerinin etkisini artırmıştır.

### İlaç Dışı Tedavi

EOB görülen bireylerde, egzersiz öncesi ısınma periyodunun uzun tutulması ile EOB semptomlarının şiddeti azaltılabilir, hatta hafif seyir gösteren bireylerde semptomlar ortadan kalabilir. Egzersiz öncesi ısınmanın iyi yapılması havanın nem ve sıcaklığına adaptasyon sağlayarak, bronkospazm reaksiyonu gelişmesini önleyebilir. İlaç dışı tedavi aşağıdaki önlemleri içerir:

- Özellikle soğuk havalarda maske veya bandana takılması,
- İspirasyon havasının nem ve sıcaklığının düzenlenmesi için burundan nefes alınıp verilmesi,
- Havada kirlilik oranı arttığı zamanlarda egzersiz yapılması,
- Soğuk ortamda yapılan egzersizler sonucu hava yollarının hızla tekrar ısınmasının önlenmesi, soğuk ortamdaki sıcak ortama tedrici geçiş yapılması,
- EOB gelişmesini indüklemeyen aktivitelerin seçilmesi.

## SONUÇ

EOB ile ilgili hâlâ cevaplanamayan birçok soru mevcuttur. Bazı örnekler vermek gerekirse şu sorular sorulabilir: 1- Yüksek ventilasyona bağlı hava yolları yüzey tabakasının kurumasının enflamatuar süreçleri başlattığı bilirse de, atopik olan ve olmayan bireylerde mekanizmaların gelişimi aynı mıdır? 2- Ortamda bulunan çevresel uyaranların etkileri iki grupta nasıldır? 3- Kayakçılarda ve yüzücülerde zaman içinde gelişen hava yolları yapılanması EOB gelişimine nasıl etki etmektedir?

Burada esas cevaplanması gereken soru, Rundell'in da sorduğu gibi, egzersizle oluşan bronkospazm bir hastalık mıdır yoksa hava yollarını korumak için vücudun geliştirdiği fizyolojik bir cevap mıdır?

## KAYNAKLAR

1. Ferri C, Bellini C, De Angelis C, De Siati L, Perrone AA, Properzi G, et al. Circulating endothelin-1 concentrations in patients with chronic hypoxia. *J. Clin Pathol* 1995;48:9-24.
2. Rundell KW, Jenkinson DM. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med* 2002;32:583-600.
3. Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs* 2002;62:1725-1739.
4. Adams F. In: The extant works of Aretaeus the Cappadocian. London, Sydenham Society, 1856;1-316.
5. Holzer K, Brukner P. Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clin J Sport Med* 2004;14:134-138.
6. Godfrey S. Clinical and physiological features. In: McFadden ER, ed. *Exercise-induced asthma*. New York: Marcel Davis Inc., 1999:11-45.
7. Sue-Chu M, Karjalainen EM, Laitinen A, Larsson L, Laitinen LA, Bjermer L. Placebo-controlled study of inhaled budesonid on indices of airway bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration* 2000;67:417-425.
8. Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust* 2002;177:61-63.
9. Voy RO. The US Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm. *Med Sci Sports Exerc* 1984;18:328-330.
10. Helenius IJ, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:444-452.
11. Weiler JM, Layton T, Hunt M. Asthma in US Olympic athletes who participated in the 1996 summer games. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:722-726.
12. Larsson L, Hemmingsson P, Boethius G. Self-reported obstructive airway symptoms are common in young cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports* 1994;4:124-127.
13. 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.
14. Nystad W, Harris J, Borgen JS. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:266-270.
15. Ünal M, Şahinkaya T, Namaraslı D, Akkaya V. The prevalence of exercise induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Sports Science Med* 2004;3:57-59.
16. Anderson SD, Daviskas E. Pathophysiology of exercise-induced asthma: the role of respiratory water loss. In: Weiler JM, editor. *Allergic and respiratory disease in sports medicine*. New York: Marcel Dekker Inc. 1997;87-114.
17. Weiler JM, Ryan EJ. Asthma in US Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games. *J Allergy Clin*

- Immunol 2000;106:267-271.
18. 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.
  19. Lehrer P, Feldman J, Giardino N, Song HS, Schmaling K. Psychological aspects of asthma, *J Consult Clin Psychol* 2002;70:691-711.
  20. Williams SD, Jedulson DA, Rundell KW. High levels of airborne particulate matter in indoor ice arenas. *Med sci sports Exerc* 2001;33:12.
  21. Randolph CC. Allergic rhinitis and asthma in the athlete. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:104-109.
  22. Holmen TL, Barret-Connor E, Clausen J, Holmen J, Bjerner L. Physical exercise, sports and lung function in smoking versus nonsmoking adolescents. *Eur Respir J* 2002;19:8-15.
  23. Kennedy MF. Exercise and children with asthma. *Can Fam Physician* 2002;48:457-458.
  24. Boskabady MH, Kolahdoz GH. Prevalence of asthma symptoms among the adult population in the city of Mashhad. *Respirology* 2002;7:267-272.
  25. Storms WW. Exercise-induced asthma: diagnosis and treatment for the recreational and elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S33-S38.
  26. Gilbert IA, McFadden ER JR. Airway cooling and rewarming: the second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1992;90:699-704.
  27. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjerner L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2086-2091.
  28. Koh YI, Choi IS. Blood eosinophil count for the prediction of the severity of exercise-induced bronchospasm in asthma. *Respir Med* 2002;96:120-125.
  29. Otani K, Kanazawa H, Fujiwara H, Hirata K, Fujimoto S, Yoshikawa J. Determinants of the severity of exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J Asthma* 2004;41:271-278.
  30. Larsson K, Tornling G, Gavhed D, Müller-Suur C, Palmberg L. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *Eur Respir J* 1998;12:825-830.
  31. Pohunek P, Kucera P, Sukova B, Votava F, Zikan J. Serum ECP taken in the acute episode of bronchial obstruction can predict the development of bronchial asthma in young children. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:75-79.
  32. Fujitaka M, Kawaguchi H, Kato Y, Sakura N, Ueda K, Abe Y. Significance of the eosinophil cationic protein/eosinophil count ratio in asthmatic patient: its relationship to disease severity. *Ann allergy Asthma Immunol* 2001;86:323-329.
  33. Green D, Cheetham C, Mavaddat L, Watts K, Taylor R, O'Driscoll G. Effects of lower limb exercise on forearm vascular function: contribution of nitric oxide. *Am J Physiol* 2002;283:899-907.
  34. Taylor DA, McGrath JL, Orr LM, Barnes PJ, O'Connor BJ. Effect of endoneous inhibition on airway responsiveness to histamine and adenosine-5'-monophosphate in asthma. *Thorax* 1998;53:483-489.
  35. Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Vascular involvement in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *Chest* 2002;122:166-170.
  36. Sakurai T, Goto K. Endothelins: vascular actions and clinical implications. *Drugs* 1993;46:795-804.
  37. Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M et al. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol* 2003;95:336-341.
  38. Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, Jenkinson DM, Mayers LB, Im J. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:309-316.
  39. Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:419-428.
  40. Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptom and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:208-213.
  41. Vianna EO, Boaventura LC, Terra-Filho J, Nakama GY, Martinez JA, Martin RJ. Morning-to-evening variation in exercise-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:236-240.
  42. Bye MR, Kerstein D, Barsh E. The importance of spirometry in the assessment of childhood asthma. *Am J Dis Child* 1992;146:977-978.
  43. Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD. Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1068-1070.
  44. Leuppi JD, Brannan JD, Anderson SD. Bronchial provocation tests: the rationale for using inhaled mannitol as a test for airway hyperresponsiveness. *Swiss Med Wkly* 2002;132:151-158.
  45. Anderson SD, Brannan JD, Spring J. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:758-765.
  46. Noviski N, Bar-Yishay E, Gur I, Godfrey S. Exercise intensity determines and climatic conditions modify the severity of exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:592-594.
  47. Carlsen KH, Carlsen KC. Exercise-induced asthma, *Paediatr Respir Rev* 2002;3:154-160.
  48. Cavaliere F, Masieri S. Furasemide protective effect against airway obstruction. *Curr Drug Targets* 2002;3:197-201.
  49. Comerford M. The use of nedocromil sodium in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Nurs* 2000;26:523-525.
  50. Dahlen B, Roquet A, Inman MD, Karlsson O, Naya I, Anstren G, et al. Influence of zafirlukast and loratadine on exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:771-773.