

Egzersize Bağlı Bronkokonstriksiyon

Exercise-Induced Bronchoconstriction

Dr. Adile Berna DURSUN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Rize

ÖZET

Egzersizle bağlı bronkokonstriksiyon (EBB) yoğun bir fiziksel aktivitenin akut olarak hava yolu daralmasını tetiklediği bir durumdur. Egzersiz astıma değil bronkospazma yol açtığı için artık egzersize bağlı astım terimi artık kullanılmamaktadır. Ayrıca astımı olmayan bireylerde de egzersize bağlı bronkokonstriksiyon görülebilmektedir. Egzersizletetilen bronkospazmın fizyopatolojisi henüz bilinmemektedir. Egzersiz esnasında kısa süre içinde büyük hacimde havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi neticesinde hava yollarında su kaybına bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Tanı için öykü tek başına yeterli değildir, egzersizle FEV₁'de $\geq 10\%$ düşüşün tespit edilmesi gerekir. Ancak özellikle üst düzey sporcularda EBB tanısı koymak oldukça güçtür. EBB tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımları içermektedir. Tedavinin esas temeli eşlik eden astımın kontrol altına alınması ve kısa etkili beta agonistler ile EBB semptomlarının önlenmesidir. Tüm bireyler için egzersiz öncesi ısınma hareketlerinin yapılması önemlidir. Yeterli kanıt olmasa da bazı bireylerindüşük tuz içeren diyet ile balık yağı veya C vitamini desteğinden yarar göreceği ileri sürülmektedir. Esas hedef bireylerin kısıtlama yaşamaksızın bireysel fiziksel aktivite ve sporlarına devam edebilmesinin sağlanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, astım, bronkokonstriksiyon, egzersize bağlı astım, agersize bağlı bronkospazm, spirometre

SUMMARY

Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) describes acute airway narrowing that occurs as a result of exercise. The term exercise-induced asthma is no longer used because exercise does not cause asthma but rather is a trigger of bronchoconstriction. EIB has also been shown to occur in subjects without asthma. EIB occurs in response to the loss of water from the airways that results from heating and humidifying large volumes of air in a short period. The diagnosis of EIB is established by changes in lung function provoked by exercise, not on the basis of symptoms. The criterion for the percent fall in FEV₁ used to diagnose EIB is $\geq 10\%$. The diagnosis of EIB in elite athletes could be challenging. Treatment for EIB includes pharmacologic and non-pharmacologic therapy. The mainstay of therapy remains maintaining good control of asthma (if present) and preventing or treating symptoms of EIB with SABAs. Pre-exercise warm-up is essential for all patients. Although there is not a lot of evidence, dietary modifications such as low-salt diet, supplementing fish oil or vitamin C might be alternative approach. At the end, the goal of therapy is allowing subjects with EIB to continue their physical activity or sports without limitations.

Keywords: Exercise, asthma, bronchoconstriction, exercise-induced asthma, exercise-induced bronchospasm, spirometry

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Adile Berna DURSUN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Rize

e-posta: aberna.dursun@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.058

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (2): 250-254

GİRİŞ

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon (EBB) astım eşlik etmesin yoğun egzersiz sonrasında gelişen hava yollarının geri dönüşümlü ve geçici daralmasıdır. Egzersize bağlı astım terimi, egzersizin astıma neden olmasından ziyade bronkokonstriksiyonu tetiklediği için artık kullanılmamaktadır^(1, 2).

Genel popülasyonda EBB gelişme oranı %7-20 iken, bu oran astımlı hastalarda neredeyse %90, alerjik rinittillerde ise %40'tır. Astımı ağır ve kontrol dışı olan hastalarda EBB gelişimi daha kolay olmaktadır. Çocukluk çağında klinik olarak astım tanısı olmayanlarda %10-20 oranında EBB görüldüğü ve uzun dönem takip çalışmalarında bu durumun ileri yaşlarda astım gelişimi için risk faktörü olabileceği bildirilmektedir⁽³⁾. Üst düzey sporcularda ise yapılan sporun türüne, egzersizin yapıldığı ortamdaki çevresel faktörlere ve maksimum egzersiz seviyesine göre değişiklik göstermekle beraber astımları olmasa bile EBB'ye %50 oranında karşılaşmaktadır⁽⁴⁾.

Egzersize Bağlı Bronkokonstriksiyonun Fizyopatolojisi

Egzersiz nedeniyle oluşan bronkokonstriksiyonun yolları araştırılmasına rağmen halen kesin mekanizması bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili olarak termal ve osmotik olmak üzere iki hipotez ileri sürülmektedir⁽⁵⁾.

Termal hipotez:

- Artan solunum sayısı ve dakika ventilasyonu nedeniyle daha kısa zamanda daha fazla hava solunum yolları tarafından ısıtılmaya çalışılır ve ısı kaybına yol açar.
- Egzersiz sonlanınca hava yolları tekrar olağan ısisına kavuşur ve vasküler konjesyon, reaktif hiperemi ve ödeme yol açarak hava yollarında mekanik olarak daralma meydana gelir.

Osmotik hipotez:

- Hava yolunda artmış dakika ventilasyonu nedeniyle oluşan su kaybı hiperosmolariteye yol açar.
- Hiperosmolarite nedeniyle hava yolu epitel hücrelerinde ve submukozadaki hücrelerden çeşitli medyatörler salgır.
- Bu medyatörler nedeniyle hava yollarında inflamasyon, ödem, düz kas kasılması, mukus üretiminde artış ve bronkokonstriksiyon ortaya çıkar.

Astımlı hastalarda sıcak ve kuru hava solumasıyla yapılan egzersiz testlerinde de ciddi bronkokonstriksiyon gelişmesi ve EBB ile çeşitli medyatörlerin ilişkisinin gösterilmesi nedeniyle EBB gelişiminde termal hipotezin esas mekanizma olmadığı ve su kaybının ısı kaybından çok daha önemli olduğu ortaya konmuştur^(1, 6).

Üst düzey sporcularda gelişen hava yolu hiperreaktivitesi ve EBB gelişiminde rol alan önemli bir diğer mekanizma olarak ise hava yolu hasarı ileri sürülmektedir. Üst düzey sporcuların antrenman gereklilikleri (tekrarlayan, uzun süreli egzersizler) nedeniyle hava yolu epitelinde dehidratasyon hasarı ortaya çıkmaktadır. Bu epitelyal hasarın onarımı sırasında mikrovasküler sızıntılar ve ödem gelişir; hiperosmolar stimulus hava yolunda su taşınması yanıtını azaltır. Bu durumda üst düzey sporcuların hava yolları tekrarlayan antrenmanlarda ortamdaki medyatörlere daha hassas hale gelir. Ancak bu tarz bir hasarın remodelinge yol açmadığı dolayısıyla kronik bir hastalık sürecine geçilmediğine dair kanıtlar vardır⁽⁷⁾.

Egzersize Bağlı Bronkokonstriksiyonun Kliniği

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ile kendini gösteren ve egzersiz esnasında veya hemen sonrasında oluşan ve yine sıklıkla tedaviye gerek kalmaksızın 30-60 dakika içinde düzelen bir hava yolu aşırı duyarlılığı ile karşımıza çıkar. Egzersizden 3 saat sonrasına kadar sürebilen refrakter bir dönem bulunur^(2, 8).

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyonu etkileyen faktörler egzersize (türü, süresi, yoğunluğu), çevresel faktörlere (ortam sıcaklığı, nem oranı, hava kalitesi, inhalan alerjen düzeyi) ve bireye (hava yolu aşırı cevaplılığı) bağlıdır. EBB en sık yüksek yoğunluk ve yeterli süredeki egzersiz esnasında ortaya çıkmaktadır. Uzun mesafe koşuları, bisiklet sporu yüksek yoğunlukta uzun süren egzersizler olduğu için EBB'ye en sık yol açan sporlardır. Diğer EBB'ye sıklıkla yol açan spor türleri arasında yüzme, basketbol, futbol, buz hokeyi, buz pateni, sürat koşuları ve kayak sayılabilir. Beyzbol, futbol, tenis gibi yüksek yoğunlukta ama bölünmüş periyodları olan spor türleri EBB'yi daha az tetikler ancak bu tarz sporlarda ventilasyondaki dalgalanmalar nedeniyle semptomlar aktivitenin ortasında ortaya çıkabilir. Çevrenin EBB oluşumunda etkisi oldukça barizdir. EBB için en etkin uyarı soğuk-kuru hava egzersizleridir. Bu nedenle kış sporlarında EBB ile daha sık karşılaşmaktadır. Egzersiz yapılan ortamda irritan ve inhalan alerjenlere maruz kalma da EBB'nin şiddetini arttırmaktadır. Havadaki kirleticiler (CO₂, NO₂ ve SO₂ gibi gazlar) özellikle buz pisti gibi kapalı ortamda yarışan sporcularda EBB gelişimine katkıda bulunmaktadır. Yüzücülerin kloro maruz kalması da EBB gelişimini tetikler⁽⁹⁾.

Egzersize Bağlı Bronkokonstriksiyonun Tanısı

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon tanısında öykü yol gösterici olmakla birlikte tanı akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile birlikte hava yolu obstrüksiyonunun objektif demonstrasyonu ile konmaktadır. EBB

Tablo 1. Üst düzey sporcularda egzersize bağı bronkokonstriksiyonun değerlendirilmesi.

Egzersizden hemen sonra düzelen dispne/stridor	Egzersizle indüklenen larengeal obstrüksiyon araştır
Rekürren öksürük	Üst solunum yolu öksürük sendromu
	Astım
	Gastroözafajeal reflü hastalığı
	Kronik eozinofilik bronşit
	Egzersizle indüklenen larengeal obstrüksiyon
	Çevresel maruziyetler
	Diğer nedenler
Egzersizle veya sonrasında öksürük, dispne, hırıltı, göğüste baskı hissi, mukus üretiminden bir veya birkaçı varlığında	• Erken reversibilite pozitif ise astım veya EBB kabul et
	• Erken reversibilite negatif ise bronş provokasyon testi yap, aşağıdaki durumlarda pozitif kabul et
	o Lab veya saha egzersiz testinde %10'dan fazla FEV ₁ düşüklüğü
	o Ökapnik istemli hiperventilasyon testinde %10'dan fazla FEV ₁ düşüklüğü (iki ayrı testte)
	o Mannitol veya hipertonic saline BPT'de %15'den fazla FEV ₁ düşüklüğü
	o Metakolin BPT'de FEV ₁ 'de %20'den fazla düşme
	• İKS almıyorsa PC20<4 mg/mL
• İKS alıyor ise PC20<16 mg/mL	
EBB: egzersize bağı bronkokonstriksiyon; BPT: bronş provokasyon testi; İKS: inhaler kortikosteroid	

tarifleyen bireylerin akciğer fonksiyon testleri normal olabilir, ayrıca bazal akciğer fonksiyonları veya bronkodilatör yanıt ile EBB ciddiyeti arasında da ilişki yoktur. EBB'de tanısal kriter egzersiz veya bir tanısal testi takiben FEV₁'de %10'dan fazla ya da PEF'de %15'den fazla düşüş olmasıdır. Genel popülasyon için kullanılan bu tanısal kriterler üst düzey sporcular için uygun olmayabilir. Üst düzey sporcular için EBB tanısında izlenmesi gereken yol Tablo 1'de özetlenmiştir^(2, 10, 11).

Egzersiz testleri sahada geçmişte semptomları tetikleyen aynı manevralar uygulanarak yapılabilir ancak bu durumda çevresel faktörlerin kontrolü güçtür. Bu nedenle bisiklet ergometresi ya da treadmill kullanılarak yapılan laboratuvar egzersiz testleri tercih edilmektedir. Laboratuvar egzersiz testleri 6-8 dakika ve yaşa göre maksimal kalp hızının %80-85'i düzeyinde yapılmalıdır. Soğuk, kuru hava EBB için etkili uyaranlar olduğundan bu testler kuru hava inhalasyonu ile de uygulanabilir. Laboratuvar egzersiz testi tamamlandıktan sonra 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda spirometrik değerlendirmeler yapılmalıdır. Test öncesi değerlere göre FEV₁'de ≥%10 düşüş saptanması testin pozitif olduğuna işaret eder. FEV₁'deki düşüş %10-25 arasında ise hafif, %25-50 arasında ise orta ve ≥%50 ise ağır olarak derecelendirilir. Test yapıldığı esna-

da inhaler kortikosteroid kullanımı olan bireylerde FEV₁'de ≥%30 düşüş olması ağır olarak kabul edilir⁽¹²⁾.

Egzersiz bağı bronkokonstriksiyon tanısında egzersiz testlerinin yanı sıra %4,5 NaCl kullanılan hiperosmolar aerosol ile veya kuru toz mannitol ile bronş provokasyon testleri de yapılabilir. Ancak EBB tanısında altın standart ökapnik istemli hiperventilasyon testidir ama kullanım alanı araştırmalarla sınırlıdır. Bu testte birey yaklaşık 6 dakika süresince ve maksimal ventilasyon hızının %60-85'inde, belirli ısı-sı-nemi ve CO₂ (%5) düzeyi olan havayı solur⁽¹³⁾. Özellikle üst düzey sporcularda tanısal amaçlı testlerin bir kere yapılması yeterli olmayabilir, ökapnik istemli hiperventilasyon testinin bu durumlarda tekrarının istenmesi önerilmektedir⁽¹⁴⁾.

Egzersiz Bağı Bronkokonstriksiyonun Ayırıcı Tanısı

Egzersiz bağı bronkokonstriksiyonda eğer tanı tek başına öykü, fizik muayene veya bazal spirometrik değerlere göre yapılırsa hatalı tanı konabilir. Fiziksel durum bozuklukları, vokal kord disfonksiyonu, laringomalazi, gastro-özofajial reflü hastalığı (GÖRH), egzersizin

indüklediği hiperventilasyon, kardiyak disfonksiyon EBB'yi taklit edebilir. Alternatif olarak bu semptomlar normal fizyolojik egzersiz kısıtlanmasına da yol açabilir (Tablo 2). EBB'nin ayırıcı tanısında yapılması önerilen ek tetkikler laringoskopi ile üst hava yollarının ve vokal kordların değerlendirilmesi, pH probu, özafagogastrodedonoskopi, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), kardiyak stres testi, akciğer grafisi ve kardiyopulmoner egzersiz testi olarak sayılabilir⁽¹³⁾.

Egzersize Bağlı Bronkokonstriksiyonun Tedavisi

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon tedavisinin esas amacı egzersizle ortaya çıkan hava yolu obstrüksiyonu ve ilişkili semptomların önlenmesidir. Hedef bireylerin kısıtlanma yaşamaksızın maksimum düzeyde egzersiz yapabilmelerinin sağlanmasıdır.

Tedavinin ilk adımı bireyin astımı olup olmadığını belirlemesidir. Astımı tespit edilen bireylerin olağan astım tedavisine uyumu sağlanmalıdır. Temel olarak tedavi yaklaşımı farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak iki grupta incelenebilir (Tablo 3)⁽¹²⁾.

Farmakolojik tedaviler içerisinde kısa etkili beta agonist (KEBA) hem akut semptomlarda hem de EBB'nin önlenmesinde ilk tedavi seçeneğidir. Bireylerin çoğunda egzersizden 15 dakika önce uygulanan 2-4 puf KEBA'ler yeterli olmaktadır. KEBA'lerin etki süresi yaklaşık 4 saattir, bu nedenle spor aktivitesi daha uzun süreli ise ilacın tekrarlanması gereklidir. Çalışmalar uzun etkili beta agonistlerin (UEBA) de hızlı bronkodilatör ve bronkoprotektif etkileri nedeniyle KEBA yerine kullanılabilirliğine işaret etmekle birlikte, özellikle astımı olan bireylerde tek başına UEBA'ların kullanımı önerilmemektedir. Profilaktik ajanlarda ikinci tercih mast hücre stabilizatörü olan kromolin sodyumdur. Egzersiz sonrası tek doz LTRA'nın de yaklaşık 12 saat koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir^(9, 15-17).

Egzersizden yeterli süre önce KEBA uygulamasına rağmen EBB'si devam eden bireylere düzenli inhaler kortikosteroid (İKS) veya bireyin tercihine göre lökotrien reseptör antagonist (LTRA) başlanabilir. Bu durumda maksimal etki 2-4 hafta içerisinde görülür. İKS'lerin egzersiz öncesi uygulanması ise önerilmemektedir. Düzenli tedavi eklenmesine rağmen EBB'ye yanıt alınamayan bireylerde egzersiz öncesi inhaler antikolinerjikler denenebilir, ancak yanıt beklentisi çok değildir. Egzersiz öncesi antihistaminik uygulaması bireyin egzersiz yaptığı dönem ve ortamda duyarlı olduğu alerjene maruziyeti yok ise önerilmemektedir^(18, 19).

İnhaler furosemide veya heparin gibi ajanlar da çalışmalarda EBB tedavisinde kullanılmıştır. Kesin etki mekanizmaları bilinmemekle beraber iyon kanalları ve sinyal yollarında değişiklik yaptıkları düşünülmektedir⁽⁹⁾.

Tablo 2. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon ayırıcı tanısı.

Fiziksel durum bozukluğu (kondisyon düşüklüğü)
Vokal kord disfonksiyonu
Laringomalazi
Altta yatan pulmoner hastalık
Diğer hava yolu obstrüksiyonları
Gastroözafajeal reflü hastalığı
Egzersizindüklediği hiperventilasyon
Kardiyak disfonksiyon
Nöromusküler bozukluklar

Tablo 3. Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon tedavisi.

Non-farmakolojik tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • Kondisyon/alıştırma • Isınma egzersizleri • Uygun kıyafet (maske vb.) • Soğuma egzersizleri • Soğuk ve kuru havada egzersizden kaçınma • Uygun sportif faaliyetlere yönlendirme • Diyet modifikasyonları (?)
Farmakolojik tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • Egzersiz öncesi ilaçlar • Uzun süreli tedavi (astımı olanlar için) • Deneysel tedavi yaklaşımları

Uluslararası Olimpiyat Komitesi astım ve/veya EBB için kullanılan ilaçların bir kısmını ventilatuar kapasiteyi arttırıcı, solunumu uyarıcı ve anabolizan etki potansiyelleri nedeni ile kullanımlarına bazı kısıtlamalar getirmektedir. Üst düzey sporcuların hem astım hem de EBB için kullanabilecekleri ilaçlarla ilgili Uluslararası Anti-Doping Ajansının her yıl internet sitesinde açıkladığı listenin takip edilmesi gereklidir (www.wada-ama.org).

Non-farmakolojik tedavi yaklaşımları EBB olan tüm bireylere önerilmelidir. Fiziksel kondisyon arttıkça bireyler daha düşük solunum sayısı ve dakika ventilasyonu ile solunum yapacaklarından düzenli egzersize devam ederek kondisyonlarını arttırmaları önerilmektedir⁽²⁰⁾. Soğuk ve kuru hava EBB için en önemli tetikleyicilerden olduğu için bu tarz hava şartlarında dış ortamda egzersiz yapmamaları önerilmeli,

zorunlu iseler ağız ve burun üzerine bir maske veya atkı kullanarak ekspirasyonda ısı ve sıvının hapsedilmesine yol açarak ısı ve sıvı kaybını azaltabilecekleri öğretilmelidir. Yine tüm bireylere egzersize başlamadan 10-15 dakika önce uygun ısınma hareketleri ve egzersiz bitiminde de egzersizi direk sonlandırmamaları soğuma hareketlerini yapmaları da önerilmektedir. Tüm önlemlere rağmen EBB kontrol altına alınamayan bireylere daha uygun sporlar önerilmektedir. Tuz kısıtlanmasının hem hayvan hem insan çalışmalarında EBB'nin şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Beta-karoten, likopen ve askorbik asid kullanımının protektif etkileri gösterilmekle birlikte sadece C vitamin eklenmesi zayıf öneri olarak sunulmaktadır. Balık yağı tüketimi ile de EBB'nin azaldığı gösterilmiştir. Her ne kadar eldeki veriler yeterli olmasa da diyet değişiklikleri istekli bireylere önerilebilir^(9, 12, 21, 22).

SONUÇ

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon astımı olsun olmasın, başlıca üst düzey sporcular olmak üzere bireyleri sıklıkla etkiler. Egzersiz esnasında bronkokonstriksiyona yol açan ana etken kısa sürede yüksek volümde havanın solunmasının yarattığı su kaybıdır. Bu su kaybı sonucunda ortamda hakim olan hiperosmolar durum ise çeşitli hücrel mekanizmaları harekete geçirecek medyatör salınımına ve sonuç olarak hava yolu düz kas hücrelerinin kasılmasına yol açar. EBB tedavisinde öncelikle eşlik eden astım varlığı sorgulanmalı ve üst düzey sporcular için hem tanım hem tedavi yaklaşımında dikkatli olunması gerektiği akıld tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Weiler J, Anderson SD, Randolph CC, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Pathogenesis, prevalence, diagnosis and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: S1-S47.
2. Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Eng J Med* 2015; 372: 671-8.
3. Frank PI, Morris JA, Hazell ML, Linehan MF, Frank TL. Long term prognosis in preschool children with wheeze: longitudinal postal questionnaire study 1993-2004. *BMJ* 2008; 336: 1423-6.
4. Randolph C. An update on exercise-induced bronchoconstriction with and without asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 433-8.
5. Pongdee T, Li JT. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 311-5.
6. Argyros GJ, Phillips YY, Rayburn Db, Rosenthal RR, Jaeger JJ. Water loss without heat flux in exercise-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1419-24.
7. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 225-35.
8. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014 Güncellemesi *Turkish Thoracic Journal* 2014; 5 (Suppl 1): 13-9.
9. Hallstrand TS. Approach to the patient with exercise-induced bronchoconstriction. In: Adkinson Jr NE, Bochner BS, Wesley Burks A, et al. ed. *Middleton's Allergy principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2014: 938-50.*
10. Crapo RO, Casaburi R, Coates Al, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
11. Cralsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al; European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes. *Epidemiology, mechanisms and diagnosis. Allergy* 2008; 63: 387-403.
12. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorande JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al; American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1016-27.
13. Aydın Ö. Egzersize bağlı astım. In: Sin BA, Mısırlıgil Z ed. *Astım. Rotatıp Kitabevi* 2013: 361-6.
14. Price OJ, Ansley L, Hull JH. Diagnosing exercise-induced bronchoconstriction with eucapnic voluntary hyperpnea: is one test enough? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 243-9.
15. Weinberger M. Long-acting beta agonists and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 251-3.
16. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilizing agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002307.
17. Kippelen P, Larsson J, Andersen SD, Brannan JD, Dahlén B, Dahlén SE. Effect of sodium cromoglycate on mast cell mediators during hyperpnea in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1853-60.
18. Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB. Inhaled corticosteroid compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002739.
19. Kippelen P, Larssen J, Andersen Sd, Brannan JD, Delin I, Dahlen B, et al. Acute effects of beclometasone on hyperpnea-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 273-80.
20. Eichenberger PA, Diener Sn, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systemic review and meta-analysis. *Sports Med* 2013; 43: 1157-70.
21. Price OJ, Hull JH, Howatson G, Robson-Ansley P, Ansley L. Vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in athletes with exercise-induced bronchoconstriction: a pilot study. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9: 369-78.
22. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, Sugumar K. Vitamin C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD010749.