

# Atletlerde Astım Tanısı ve İzinli İnhaled β2-Agonist Kullanımı

## DIAGNOSIS OF ASTHMA AND PERMITTED USE OF INHALED β2-AGONISTS IN ATHLETES

S. BONINI,<sup>a,b</sup> V. BRUSASCO,<sup>c</sup> K.-H. CARLSEN,<sup>d</sup> L. DELGADO,<sup>e</sup> S.D. GIACCO,<sup>f</sup> T. HAAHTELA,<sup>g</sup> G. RASI,<sup>b</sup> P.B. van CAUWENBERGE<sup>h</sup>

<sup>a</sup>San Raffaele H.,

<sup>b</sup>Institute of Neurobiology and Molecular Medicine, Italian National Research Council, Rome, ITALY

<sup>c</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, Genova, ITALY

<sup>d</sup>Norwegian University of Sport and Physical Education, Oslo, NORWAY

<sup>e</sup>Allergy Unit&Immunology Dept, Hospital S. Joao&Faculty of Medicine-Universida de do Porto, PORTUGAL

<sup>f</sup>Department of Medicine 2, Policlinico Universitario, University of Cagliari, Cagliari, ITALY

<sup>g</sup>Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, FINLAND

<sup>h</sup>Department of Oto-rhino-laryngology, University of Ghent, Ghent, BELGIUM

© Bonini S, Brusasco V, Carlsen K-H, Delgado L, Giacco SD, Haahtela T, Rasi G, van Cauwenberge PB.. Diagnosis of Asthma and Permitted use of Inhaled β2-Agonists in Athletes. *Allergy* 2004; 59(1):33-36.

### Özet

Astım ve bronşial hiperreaktivite prevalansının atletlerde genel toplumdan daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu varsayım β2-agonist kullanım iznini alabilmek için astımın bildirilmesi ile de ilişkilidir ve anti-doping uygulamalarla düzenlenmektedir. Bu yazı, Uluslararası Olimpiyat Komitesinin yakın zamanda belirlemiş olduğu atletlerde astım tanısı ve β2-agonist kullanım iznine yönelik kurallarının, astım tanı ve tedavisi ile ilgili olan uluslararası rehberlerle uyumlu olup olmadığı konusuna dikkat çekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** β2 – Agonistler, astım, atlet, bronşial uyarı testi, metakolin, provakasyon testleri

### Abstract

The prevalence of asthma and bronchial hyperreactivity has been reported to be higher in athletes than in the general population. This has also been related to reported asthma in order to obtain permitted use of β2-agonists, whose assumption in athletes is ruled by anti-doping regulations. The paper addresses the issue whether the recently established and evaluated rules of the International Olympic Committee on tests and procedures for diagnosis of asthma in athletes and permitted use of β2-agonists are consistent with an adequate diagnosis and management of asthma according to international guidelines.

**Key Words:** β2-agonists, asthma, athletes, bronchial challenge tests, metacholine, provocation tests

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:39-42

### Atletlerde yüksek astım prevalansı

Astım atletlerde yüksek prevalansda görülmekte olup, Heleneus ve Haahtela'nın sistemik derlemesinde %3,7 ile %22,8 arasında değişmektedir.<sup>1</sup> Bildirilen prevalans oranları, spor çeşidine ve tanı için kullanılan kriterlere dayanarak farklı çalışmalarda büyük ölçüde değişmektedir. Bununla birlikte, atletlerde astım riski özellikle atopi ve

ekzersiz gibi risk faktörleri birlikteliğinde, normal toplumdan anlamlı ölçüde daha yüksek görünmektedir; gerçekten atopik yüzücülerde astım riski atopik olmayan normal bireylerin riskinden 97 kat daha fazladır.<sup>2</sup> Yüzücü,<sup>3</sup> buz hokeyi oyuncuları,<sup>4</sup> Kros-country kayakçıları<sup>5</sup> ve dayanıklı atletlerde,<sup>6</sup> klinik astım ve bronşial hiperaktivite ile ilişkili eozinofilik ve nötrofilik karışık tip enflamasyon bildirilmiştir. İlginç olarak, eozinofilik hava yolu enflamasyonu, klinik astım ve bronşial aşırı cevaplılık, aktif antrenmanı bırakan bir çok yüzücüde iyileşmekte veya kaybolmakta iken, 5 yıl boyunca

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Sergio BONINI  
San Raffaele H.  
Via della Pisana 235  
00163 Rome, ITALY

devamlı aktif antrenmanı takiben sebat etmekte veya alevlenmektedir.<sup>7</sup>

Dahası, karşılaştırılabilir toplum örneklerinde uygulanmış çalışmalar astımın atletlerde artışta olduğunu göstermektedir. Nitekim, 1976'da A.B.D. olimpiik atletlerinde prevalansı %9,7 iken 1996'da %16,7 'dir.<sup>8</sup>

### Uluslararası Olimpiyat Komitesinin astım tanısında gerekli test ve prosedürleri:

Anderson ve çalışma arkadaşları,<sup>9</sup> Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC)'nin atletlerde astım tanısını koymak ve " tıbbi olarak bir spor olayından önce inhale  $\beta$  2- agonist (IBA) almaya hakkı olan atletleri belirlemek " için gerekli olan test ve işlemlerin uygulamalarını değerlendirdiler.

Yazıya eşlik eden editör köşesinde,<sup>10</sup> John M. Weiler, izin verilen IBA'lerin atletik performansı arttırdığı ispat edilmediği gerçeğinin ışığında, olimpiyat atletlerinin IBA kullanmalarına izin verilebilmesi için neden astımlarına objektif bir kanıt sağlamaları gerektiği sorusunu sormaktadır. Bizler Avrupa Allergoloji ve Klinik İmmunoloji Akademisinin, Allerji, Astım ve Spor grubu olarak Dünya Anti-Doping Ajansı web sitesinde (<http://www.wada-ama.org>) yeni antidoping kurallarının yayınlandığı dönemde, aynı soruyu yayınlanmamış bir mektupla, IOC'ye sorduk. Bu esas olarak-belirttiğimiz gibi – belgeleme gereksinimi astım hastalarının optimum tedavi rehberleri ile tezat oluşturmamalı endişesi ile yazdırıldı. Tabiki, astım için objektif kanıt talebi IBA alan atletlerin yüzdesinde anlamlı bir farka yol açmamıştır, doktordan astım notunun yeterli olduğu ve objektif kanıt gerekmeyen 1998 Nagano Kış olimpiyatlarında bu yüzde %5.6, 2000 Sidney Yaz olimpiyatlarında %5.5'e karşılık yeni kuralların ilk kez uygulandığı 2002 Salt Lake şehri kış olimpiyatlarında %5.2'dir.<sup>11,12</sup>

Fakat asıl sorulması gereken IOC'nin astımlı atletleri belirlemede gerekli gördüğü testlerin uygun olup olmadığıdır.

Salt Lake şehri Olimpiyat oyunlarındaki yeni IOC düzenlemeleri atletlerin IBA alabilmeleri için aşağıdakilerden birine kanıt sağlamalarını istemiştir:

1. IBA alımından sonra FEV1 öngörülen değerinde %12 veya daha fazla artış.

2. Alanda veya laboratuvar ortamında ekzersiz veya ökapnik gönüllü hiperpne (EVH) gibi fiziksel uyarılar ile FEV1'de %10 veya daha fazla azalma.

3. 1  $\mu$ molün (200  $\mu$ g) altında PD20 metakolin veya 2 mg/ml altında PC20; topikal steroid alanlarda metakolin PD20 6.6  $\mu$ mol (1320  $\mu$ g) altında olmalı veya PC20 13.2 mg/ml (IOC web sitesinde yanlışıklıkla 4 mg/ml olarak listelenmiş) altında olmalı.

Elimizde var olan veriler atletlerde astım tanısı için yukarıda bahsedilen testlerin ve eşik değerlerinin ne kadar özgün ve duyarlı olduğunu belirlemeye imkan vermemektedir. Gerçekten, Anderson ve ark.'nın makalesinde sadece test sonuçlarını sağlayabilen (%89) ve pozitif cevap veren (%65) başvuran yüzdesi verilmiştir. Tersine, Salt Lake şehri olimpiyatlarına katılan atletlerdeki astım yüzdesi veya astmatik olmayan atletlerde bronşial cevap ve farklı sebeplerden dolayı (muhtemelen testlere pozitif cevap vermede başarısız olanlar dahil) IOC'ye başvurmayan atlet prevalansı ile ilgili hiçbir bilgi yoktur.

Bundan dolayı, IOC testlerinin ve eşik değerlerinin atletlerde astım tanısında yeteri kadar duyarlı olup olmadığını belgeleyecek ileri çalışmaların yapılması önerilmektedir. Aşağıdaki düşünceler bu konuda bazı şüpheler uyandırmaktadır:

1. Yakın zamanda olimpiyat atletlerinde yapılan çalışmalarda astım prevalansı Salt lake şehrinde İBA kriterleri uygulanarak %5.2, 1998 Nagano Kış olimpiyatlarında Weiler ve Ryan'a göre<sup>1</sup> %21.9, 2000 Sidney olimpiyatlarında Katelaris ve ark.<sup>12</sup>,na göre %21.9 ve Lapucci ve ark.'na<sup>13</sup> göre %10.9 bulunmuştur.

2. 165 başvurunun içinde sadece 147'si (%89) IOC tarafından talep edilen veriyi sağlayabilmiş ve bunların içinde sadece 91'i (%65) bronkodilatöre, fiziksel uyarıya veya metakolin veya histaminle farmakolojik uyarıya pozitif cevap vermiştir.

3. FEV1'de öngörülen değerinin %12'sinden fazla değişiklik olarak tanımlanan bronkodilatör

cevap, 28 atletin 13'ünde pozitif. Anderson ve çalışma arkadaşları, IOC taleplerinin, bronkodilatörlere tartışmasız cevap olarak tanımlanmasında en uygun eşik değeri olduğunu desteklemelerine rağmen, bu büyük hatalara yol açabilir. Örneğin, öngörülen FEV1'i 5.00 l olan bir olgunun, 0.60 l artışla bronkodilatöre cevap vermesi gerekir. Eğer olgunun 4.5 l ölçülmüş FEV1 varsa bu değer %12 artışı yani 0.54 l IOC tarafından negatif kabul edilirken, Amerikan Göğüs Topluluğu (ATS) kriterlerine göre pozitif kabul edilecektir.<sup>14</sup> Yani, atletlerde havayolu reversibilite kriterleri genel toplumdan farklı ve daha kısıtlayıcı mı olmalıdır?

4. Fiziksel uyarıya bronşial cevap duyarlılığının özellikle inhale steroid kullanan astımlılarda düşük olduğunu gösterilmiştir.<sup>9</sup>

5. Metakolin uyarısı için pozitif kabul edilen PD20 değerleri çok sınırlayıcıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda, 16  $\mu$ mol metakolinin PD20 değeri sıklıkla bronşial aşırı cevabı için eşik değeri olarak kullanılır. Astımlı olgularda, bronşial aşırı cevabı için PD20 değeri sıklıkla 1  $\mu$ mol altındaki değerlerde şiddetli, 1 ve 4  $\mu$ mol arasında orta, ve 4 ve 16  $\mu$ mol arasında hafif olarak kabul edilmektedir. 1  $\mu$ mol ve topikal steroid kullanan atletlerde 6.6  $\mu$ mol eşik değerleri orta ve şiddetli astımlıları belirleyebilirken, hafif astımlıları veya tedavi ile kontrol altındaki astımlıları belirlemede başarısız kalabilir. Bu olgularda IBA'lar astım rehberlerine göre tercih edilen ilaçlar olarak öngörülmektedir.<sup>15</sup> Ek olarak, eğer uyarının amacı, test öncesinde genel toplumdan daha yüksek astım olasılığı olanlar içinde astım olmayanları belirlemek ise, yüksek eşik değeri kullanılmalıdır. Diğer deyişle, bu amaçla testlerin özgünlüğüne değil, duyarlılığına bakılmalıdır.

#### **Atletlerin astım tanısında metakolin uyarı ve diğer provakasyon testlerinin rolü**

Anderson ve çalışma arkadaşları, gelecek olimpiyatlarda seçkin atletlerde IBA gereksinimi için farmakolojik ajanlarla uyarıların tercih edilecek uyarılar olarak göz önüne alınmamasını ve astım kanıtı olarak kabul edilebilirliklerinin tartışmalı olduğunu ifade etmektedir. Bu ifade, farmakolojik bir ajana pozitif cevabın her zaman

ekzersizle tetiklenen astımı (EIA) ve ekzersizle tetiklenen bronkokonstriksiyonu (EIB) olan kişileri belirlemediği söylemine ve farmakolojik ajanın verilen dozunun hesaplanması ve uygulanmasında ortak bir işleminin bulunmadığı iddiasına dayanmaktadır.<sup>16</sup>

Metakolin uyarı sonuçlarının, ekzersiz uyarısınıninkilerle her zaman örtüşmediğine tamamen katılıyoruz, fakat bu farklılığın bir sebebi sadece kullanılan pozitif cevap tanımlarına bağlı olabilir. Genellikle FEV1'de %10 azalma EIB'nin mutlak işareti olarak varsayılırken metakolin için %20 azalma gerekmektedir. FEV1'deki belirli bir değişikliğin bir uyarı için anlamlı iken diğer uyarı için neden anlamlı olmadığı tam açık değildir. Bunun dışında, EIB göstermeyen fakat ekzersizde dilatasyon gösteren astımlı olguların olduğu tartışmasızdır. Bundan dolayı ekzersiz performanslarını sınırlayan faktör EIB değil, daha çok ekzersiz başında hava yolu kalibresidir. Bu olgular ekzersiz veya hiperventilasyon testleri ile pozitif olarak saptanmayacaklar, fakat IBA'lardan fayda görecektir. Bundan dolayı amaç EIA / EIB değil astım tanısını koymaksa, uygun standart işlem ve uygun eşik değerleri ile metakolin uyarısı şüphesiz hava yolu reaktivitesini kanıtlamak için bilimsel topluluk tarafından sık uygulanan ve tercih edilen bir testtir. De facto, bu test IOC:57 olguya karşın 28 bronkodilatör cevap, 40 ekzersiz testi ve 17 EVH için olmak üzere en sık bildirilen uygulamadır. Gerçekten EVH testi tüm laboratuvarlarda kolaylıkla uygulanamaz ve tüm atletlerden tarafından kabul edilir.

Bundan dolayı, metakolin uyarısının bronşial hiperreaktivite ve astım tanısında uygun yeri göz önüne alarak, bunun IOC tarafından gelecek olimpiyatlara katılacak atletlerde astım tanısı kriterlerinin yerleştirilmesinde düşünülmesini öneriyoruz.

#### **Atletlerde astımın doğru tanı ve tedavi gereksinimi**

Son olarak, olimpiyat atletlerde astım tanısı için güncel uygulamalara yönelik 2 ana endişeyi dile getirmek istiyoruz :

1. Astım tanısının atlanması riski. Hafif astım tanısında metakolin uyarı eşik değerleri hakkında

daha önce belirtilen düşüncelerden farklı olarak, WHO ARIA (Alerjik rinit ve astım üzerindeki etkisi) rehberi,<sup>17</sup> rinitli olguların büyük oranında subklinik bronşial obstrüksiyon olduğunu kanıtladığı ve tüm rinit hastalarının astım açısından çalışılmasını önerdiği vurgulanmalıdır. Olimpiyat atletleri arasında allerjik rinit prevalansı yüksektir. Lapucci ve ark.<sup>13</sup>'na göre %18.8, Katelaris ve ark.<sup>12</sup>'na göre %29.0. IOC düzenlemelerinin önerdiği testlerin rinitli atletlerde subklinik bronşial tıkanıklığı göstermede yeteri kadar duyarlı olmadığı açıktır.

2. Astımın yetersiz tedavi riski. Gerçekten, topikal steroidler bronşial uyarı cevaplarını baskıladığından, atletlerin astımlarını kanıtlamak ve IBA kullanımına hak kazanmak için bu ilaçlarla devam eden tedavilerini kesme riski vardır.

Dahası, IBA'ların kullanımı "yasadışı" veya "yanlış" davranış olarak görülmemelidir. Anderson ve arkadaşları çalışmalarında, İsveç'in atletlerini astım ve doğru tedavisi üzerine eğitim programı başlattıktan sonra, IBA kullanım izni için başvuran İsveç olimpiyat atleti yüzdesinin anlamlı ölçüde azaldığını belirtmiştir. Tabiki, IBA kullanımının bırakılması değil ama astımı remisyon altında tutmada (IBA'lar veya diğer rahatlatıcı ilaçları talep etmeden bile) kontrol edici ilaçların rolünü anlamada yardımcı olmalarından dolayı, atletler ve ekip doktorlarının İsveç'de olduğu gibi eğitim programına alınmaları fikrine katılıyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:444-52.
2. Helenius IJ, Tikkanen I, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes. Atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:646-52.
3. Helenius IJ, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Venge P, Tikkanen HO. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998;53:346-52.
4. Lumme A, Haahtela T, Ounap J, Ryttilä P, Obase Y, Helenius M, Remes V, Helenius IJ. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma in elite ice hockey players. *Eur Resp J* 2003;22:113-7.
5. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L. Evidence of airway inflammation and

remodelling in ski athletes with and without bronchial responsiveness to metacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2086-91.

6. Bonsignore MR, Morici G, Vignola AM, Riccobono L, Bonanno A, Profita M, Abate P, Scisichilone N, Amato G, Bellia V, Bonsignore G. Increased airways inflammation cells in endurance athletes: what do they mean? *Clin Exp Allergy* 2003;33:14-21.
7. Helenius IJ, Ryttilä P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V, Haahtela T. Effect of continuing or finishing highlevel sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:962-8.
8. Weiler JM, Layton T, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:722-6.
9. Anderson SD, Fitch K, Perry CP, Sue-Chu M, Crapo R, McKenzie D, Magnussen H. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled  $\beta$ 2-agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:45-50.
10. Weiler JM. Why must Olympic athletes prove that they have asthma to be permitted to take inhaled  $\beta$ 2-agonists? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:36-7.
11. Weiler JM, Ryan EJ III. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:267-71.
12. Katelaris CH, Carozzi FM, Burke TV, Byth K. A springtime Olympics demands special consideration for allergic athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:260-6.
13. Lapucci G, Rasi G, Bonini S, Aloe L, Ambrosini B, Berlutti G et al. Allergy and Infectious Diseases in Athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S142.
14. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
15. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update April 2002. NIH Publ. No 02-3659 <http://www.ginasthma.com> (Accessed April 22,2003).
16. Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:374-80.
17. Bousquet J, van Cauwenberge PB, Khaltaev N, Al't-Khaled N, Annesi-Maesano I, Bachert C et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S1-S334.

*Orijinal İngilizce şeklinde Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd. To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.*