

Egzersiz Induced Astma

Gül GÜRSEL*

*Uz.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, ANKARA

Tanım

Egzersiz induced astma (EIA) astmalı hastaların çoğunda görülen ve ağır bir egzersizi takiben ortaya çıkan geçici havayolu resistansı artışını ifade eder (1).Egzersiz ve astma arasındaki ilişki ilk kez M.S. ikinci yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından tanımlanmıştır (2). Daha sonra Sir John Floyer egzersizin tipinin astmanın ortaya çıkışını etkilediğine dikkat çekmiştir. 1800'lü yıllarda ise Salter EIA'nın soğukla agreeve olduğunu göstermiştir. 1972 yılında yapılan Olimpiyat oyunlarında Amerika Birleşik Devletleri'nden bir sporcunun astma tedavisi amacıyla yarışmalar sırasında kullanılmaması gereken bir ilacı kullanması nedeniyle bir altın madalya kaybetmesi dikkatleri bu konu üzerine çekmiştir.

Bazı hastalarda bronkospazmı ortaya çıkaran tek faktör egzersiz olabileceğinden, EIA'da havayolu aşırı-duyarlılığı ve enflamasyonu olmadığı için, bu durumu egzersize bağlı bronkospazm olarak tanımlamak daha doğru olabilir; ancak literatürde EIA olarak geçmesi nedeniyle burada da aynı ifade kullanılacaktır.

Astmada birçok faktör ataklara neden olabilmekle beraber egzersiz bunların içinde en çok atağa neden olan etkidir. EIA astmalı hastaların %50 ile 80'inde, allerjik rinitlilerin ise %40'ında görülür (3). Günümüzde genel görüş yeterli şiddette egzersiz yapılırsa astmalıların hemen hepsinde EIA görüleceği şeklindedir (4). Buna karşın EIA'lı hastaların %9'unda astma veya allerji öyküsü saptanmamaktadır (5).

Hastalık tanınır ve uygun bir şekilde değerlendirilip tedavi edilirse hastalar egzersiz programlarına aktif olarak katılabilir hatta yarışmalarda oldukça başarılı olabilirler. Bunun en güzel örneği 1984 yaz olimpiyatlarının

da Amerika Birleşik Devletleri takımının %11'inin EIA'ları olmasına rağmen 41 madalya kazanmalarıdır (6).

Fizyopatoloji

Yeterli şiddette egzersiz yapılırsa ortaya çıkan EIA paterni ilginçtir. Önce astmalılarda da normal kişilerde olduğu gibi bronkodilatasyon olur. Bunun endojen katekolaminler tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Ancak bu cevap geçicidir, egzersizin ortasında pik yapar ve egzersizin sonunda bazal değerlere döner (1). Astmalı hastalarda egzersizin bırakılmasından 5-10 dakika sonra maksimuma ulaşan bronkospazm gelişir. 30-60 dk sonra solunum fonksiyon testleri normale döner ve remisyon olur(7). Hasta ağır kontrol altına alınmayan astmalı olmadıkça ve egzersiz yapılan ortamda irritan maddeler veya allerjenler olmadığı sürece bronkospazmın derecesi yaşamı tehdit eden boyutlarda değildir.

Egzersizle ortaya çıkan bronkospazmın şiddetini belirleyen 3 önemli faktör vardır;

- 1- dakika ventilasyonu (egzersizin şiddeti)
- 2- inspire edilen havanın nemi ve ısısı (ortamın iklimi)
- 3- bazal havayolu reaktivitesi.

Bazal havayolu reaktivitesi ve dakika ventilasyonu arttıkça ve inspire edilen havanın nem ve ısısı azaldıkça bronkospazmın derecesi artar.

Patogeneze İlgili Görüşler

Havayollarında ısı değişikliği

Tidal solunum sırasında inspire edilen havanın ısısının ve neminin alveol koşullarına gelmesi için üst solunum yolları mukozasından bu havaya ısı ve nem transfer edilir. Egzersiz sırasında ise dakika ventilasyonunun artması nedeniyle üst solunum yolları by-pass yapılarak inspire edilen havanın üst solunum yolları

Geliş Tarihi: 15.07.1997

Yazışma Adresi: Dr.Gül GÜRSEL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ABD, ANKARA

tarafından ısıtılması ve nemlendirilmesi ortadan kalkar. Dakika ventilasyonunun artması, ısının düşmesi ve inspire edilen havanın neminin azalması havayollarının termal işini artırır ve havanın ısını ve nemini vücut koşullarına uydurmak için mukozadan daha fazla ısı ve nem kaybedilir. Ne kadar çok ısı ve nem kaybedilirse o kadar çok bronkospazm olur (8,9). Aksine ventilasyonun düşük olması ve inspire edilen havanın ısı ve neminin yüksek olması mukozadan transferi minimuma indirir ve cevabı azaltır. Hiperpne sırasında havayollarından ısı ve sıvı kaybı olmazsa havayolu obstrüksiyonu gelişmez(10). Bunun yanında hiperpnenin mukozal perisilier sıvının evaporasyonu ile lokal osmolariteyi artırdığı böylece mast hücre degranülasyonu ile havayolu düzkası kasılmasına neden olduğu hipotezi öne sürülmüşse de bu gösterilememiştir (11,12).

Vasküler hipotez

Son yıllardaki gözlemler havayollarından ısı kaybının yalnız başına obstrüksiyonu açıklamada yeterli olmadığını, obstrüksiyon gelişmesi için ısı kaybından hemen sonra havayollarında ödem ve yeniden ısınma (re-warming) olması gerektiğini düşündürmüştür (13,14). Hiperpne sırasında havanın ısısında ne kadar fazla düşme olursa başlangıçtaki re-warming'de o kadar hızlı ve havaakımı sınırlanması da o kadar fazla olacaktır. Bu nedenle hiperpneden hemen sonraki dönemde ortaya çıkan ısı kaybı ve yeniden ısınma dönemleri arasındaki ısı değişikliğinin boyutu direk olarak obstrüksiyonun derecesini belirleyecektir. Trakeabronşiyal ağacın primer perfüzyon ve ısı kaynağı bronşiyal dolaşım olduğu için yukarıda söz edilen bulgular lokal kan akımı ve vasküler permeabilite değişikliği ile açıklanabilir. Bronşiyal dolaşım sistemik vasküler yataktır ve cilt kapillerleri gibi lokal ısı değişikliği dalgalanmalarına maruz kalır. Eğer düşünüldüğü gibi termal reaksiyon gösteriyorsa bronş duvarından ısı kaybı reaktif hiperemi ve ödeme neden olarak yukarıdaki gözlemleri açıklayabilir.

Mediyatörler

EIA'da mediatör salınımı ile ilgili görüşler çelişkilidir. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda periferik kanda inflamatuvar mediatörlerden nötrofil kemotaktik faktör ve histamin düzeylerine bakılmıştır. Bazı çalışmalar bu mediatörleri yüksek düzeyde saptarken bazıları değişiklik saptamamıştır (15,16).

İdrar lökotrien düzeylerine bakılan çalışmalarda da benzer çelişkili sonuçlar alınmıştır (17). Ancak daha sonra idrar lökotrien (LT) düzeylerinin lokal düzeyleri yansıtmayacağı düşünülerek BAL çalışmaları ve LT antagonistleri ile yapılan çalışmalar başlamıştır. Bu çalışmalar sonucunda LT'lerin EIA patogenezinde rolü olabileceği ve bu mediatörlerin antagonistlerinin terapötik

etkisi olabileceği görülmüştür (18). Bronkoalveoler lavaj çalışmaları ile egzersizin mast hücre degranülasyonu ve eozinofilik havayolu enflamasyonu yaptığı bildirilmiştir. Mediatör düzeylerine bakılan çalışmalarda ise dikkate değer bir bulgu saptanmamıştır. Buna karşın eozinofil ve eozinofil katyonik protein (ECP) düzeylerine bakılan çalışmalar hastalığın patogenezinde eozinofillerin rolünü düşündürmüştür. Bir eozinofil proteini olan ECP astmalı hastalarda balgam, BAL, serumda yüksek düzeylerde saptanabilir ve bu düzeylerin havayolu enflamasyonunun derecesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (19,20). Venge ve ark. yaptıkları çalışmada EIA'lı hastaların bazal serum ECP düzeylerini EIA'sı olmayanlardan yüksek bulmuşlardır ve bunu hastalığın şiddetinin alta yatan inflamasyonun derecesi ile korele olduğu şeklinde açıklamışlardır (21). EIA'sı olanlarda geçici serum ECP yükselmesi gösterilirken olmayanlarda bu görülmemiştir. Yine bu çalışmada egzersiz öncesi kullanılan budesonid ve kromolinin ECP cevabını engellediğini göstermişlerdir. Bu bulgular serum ECP düzeylerinde görülen yükselmenin havayolu inflamasyonunun bir göstergesi olduğunu ve egzersiz dahil çeşitli uyarılara havayolu cevabının artması ile birlikte olduğunu gösterir.

Refrakter peryot

Astmalı hastaların %40 ile 50'sinde hafif astma atağından bir saat sonra aynı şiddette egzersiz daha az cevaba (refrakter) neden olmaktadır. Buna refrakter peryot denir ve 2. testte veya uyarıda ilk cevabın yarısından daha az yanıt oluşması olarak tanımlanır. Bunun nedeni bilinmemekle beraber mast hücre mediyatörlerinin boşalması, endojen katekolamin ve inhibitör prostaglandin salınımı, bronşiyal mikrosirkülasyonun cevap verme özelliğinde değişiklik gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Ancak bu dönemde havayolları sadece egzersiz uyarısına refrakterdir. Diğer uyarılar bronkospazma neden olabilir.

Geç reaksiyon

Bazı astmalılar egzersizden 6-10 saat sonra bronkospazma girebilirler buna geç tip reaksiyon denir. Önceleri geç tip reaksiyon insidansı % 20-25 olarak verilirken daha sonra %0-16 arasında bildirilmeye başlanmıştır. Günümüzde insidansın çok daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Klinik

EIA sıklıkla çocuklar ve genç erişkinler gibi fiziksel aktivitesi fazla olan kişilerde görülmekle beraber her yaşta görülebilir (22). Bronkospazmın derecesi havayolu reaktivitesinin derecesine göre az veya çok olabilir. Egzersizin yapıldığı ortamda allerjen, virus olması veya hava kirliliğinin söz konusu olması hafif eforlara daha fazla bronkospazma cevap verilmesine neden olabilir.

EIA'nın klinik özelliği oldukça tipiktir. Önce egzersiz sırasında havayolları dilate olur, egzersizin şiddeti arttıkça hemen bronkospazm başlar ve 5-10 dakika içinde pik yapar, 30 dk içinde spontan olarak rezolüsyona uğrar. Egzersiz sırasında veya hemen sonra wheezing, öksürük, göğüsde tıkanıklık hissi, nefes darlığı tanımlayan hastada EIA'dan şüphelenmelidir. Bununla beraber birçok genç atlet oldukça formda olmasına rağmen akranlarından geri kalmak korkusu ile veya egzersiz intoleransı endişesi ile bu durumu kolaylıkla kabullenmez. Birçok kez de hasta, antrenör ve doktor bu durumu kötü kondisyona bağlı nefes darlığı olarak algılar ve göz ardı ederler. Çocuklarda EIA göğüs ağrısı veya karın ağrısı olarak ortaya çıkabilir.

Tanı

EIA tanısı için egzersizi takiben bronkospazmın derecesinin objektif olarak ölçülmesi ve reversibilitenin gösterilmesi gerekir. Saha çalışmalarında, egzersizden ve semptomlardan önce ve sonra peakflow ölçümlerinin monitörizasyonu ile kolayca yapılabilir. Yine bronkodilatörden önce ve sonra peak flow ölçümü yapmak gerekir. Genellikle peak flow veya FEV1 de %10 düşme pozitif cevap olarak kabul edilir (23).

Klinik veya laboratuvarında, EIA tanısı en doğru olarak egzersiz provokasyon testi ile konulur. Klinik pratikte bu testler en çok treadmill ve bisiklet ergometrisinde yapılır.

Bu durumda egzersizin şiddetini standardize etmek gerekir. Bu amaçla kullanılan kriterler;

- 1- 6-10 dk süre ile kalp hızının maksimum kalp hızının(220-yaş) %80'inde olması,
- 2- oksijen uptake'inin 30-35 mL/dk/kg olmasıdır.

Egzersizden hemen önce ve egzersizden sonra 5. dk'dan itibaren her 5 dk'da bir 30 dk boyunca peak flow ve FEV1 değerleri ölçülür. Egzersiz bırakıldıktan 5-10 dk sonra ortaya çıkan FEV1 veya peak flow değerinde %10(olası EIA) veya %15'den fazla düşme(kesin EIA) pozitif cevap olarak kabul edilir(1).

Negatif test hemen daima EIA tanısını ekarte eder. Ancak kondisyonu çok iyi olan kişilerde hesaplanan maksimum kalp hızı ve oksijen uptake'inde egzersizin şiddeti EIA oluşturmak için yeterli olmayabilir. Bu kişilerde daha ağır egzersizle EIA ortaya çıkarılabilir.

Egzersiz testi yapılamayan ve astma olup olmadığı bilinmeyen kişilerde izokapnik hiperventilasyon, histamin ve metakolin testleri ile bronşiyal aşırı duyarlılık ortaya konulabilir. Egzersiz testlerinin avantajı EIA olmaksızın egzersizde ortaya çıkan nefes darlığının etyolojisini ortaya koyabilmesi ve EIA varlığında tedavinin etkinliğini değerlendirmeye olanak tanınmasıdır. Astma

tanısı olan hastalarda egzersiz semptomlarını ortaya koymak için izokapnik hiperventilasyon veya egzersiz testi yapmaya gerek yoktur. Ancak klinik tablo EIA ile çok uyumlu değilse ve tedaviye iyi cevap vermiyorsa o zaman egzersiz testi yapmak gerekebilir. Daha sık olarak önceden astma tanısı olmayan kişiler efor dispnesi yakınması ile gelebilirler ve bu durumda yapılan rutin solunum fonksiyon testleri beta-2 agoniste cevap veren bronkokonstriksiyon gösterirse ve hastanın öyküsü de astma ile uyumlu ise yine egzersiz testi yapmaya gerek yoktur.

Tedavi

Tedavinin amacı EIA semptomlarını azaltarak veya ortaya çıkmasını engelleyerek sporunun veya atletin istediği sporu veya aktiviteyi yapabilmesi için cesaretlendirilmesidir.

Tedavi edilmeyen hastalarda hafif derecede fiziksel aktivite bile kısıtlanabilir. Önceleri bu nedenle astmalı hastaların aktiviteleri kısıtlanırdı. Günümüzde ise orta ve ağır astması olan hastalar dahil tüm EIA'lı hastalar hastalıklarının optimal tedavi edildiği dönemde spor faaliyetlerine katılmaları için cesaretlendirilmektedir.

EIA'sı olan birçok kişi aynı zamanda kronik astmalı da olduğu için sadece egzersiz semptomlarını düzeltmeye yönelik tedavi altta yatan havayolu enflamasyonunu baskılamaya yetmeyecektir. Bunun yanında hastanın istirahat solunum fonksiyon testleri normal veya en iyi durumunda ise yalnızca EIA'dan korunmaya yönelik tedavi planlanabilir.

Tedavi yaklaşımı farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak ayrılabilir. Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları başlangıç tedavisi olarak oldukça önemlidir ve farmakolojik tedaviyi destekler.

Bu yaklaşımlar hasta veya sporunun eğitilmesi, aerobik aktivite programları, ısınma peryotları ve uygun çevre ve iklim koşullarının öğretilmesidir. Hasta yakınlarının, öğretmenlerin, beden eğitimi öğretmenlerinin, koçların, antrenörlerin ve sporcuların astmanın spor yapmak için bir engel olmadığı konusunda iyi bir şekilde eğitilmesi gerekir. Konuyla ilgilenen herkesin reversible havayolu daralması şeklindeki fizyolojik cevabın bilincinde olması gerekir. Bu eğitim sayesinde sporcular performanslarında belirgin bir bozulma olmaksızın zevkle aktivitelerine devam edebilirler ve bu eğitim aynı zamanda farmakolojik tedaviye uyumu da artırır.

EIA'lı hastalarda aerobik fitness'ın oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu programlar uzun süre uygulanırsa başlangıçtaki bronkodilatasyonun daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (24). Yarışmalardan önce tekrarlanan kısa mesafe koşuları ile veya uzun süre submaksimal egzersiz yapılarak ısınabilir ve böylece refrakter

periyot indüklenebilir (25). Sporcular yüzme, cimnastik, hentbol, tenis gibi daha az astmojenik sporları(dakika ventilasyonunun daha az arttığı) koşu, bisiklete binme, basketbol gibi daha astmojenik sporlara tercih ederek EIA oluşma şansını azaltabilirler. EIA'sı olan kişiler bronkospazm riskinin yüksek olduğu koşulları iyi bilmelidir. Örneğin soğuk ve kuru havada veya allerjen içeren yada kirli havada spor yapmak EIA riskini artırırken ılık ve nemli havada bu risk azalır. Egzersiz sırasında burundan solumak, soğuk havalarda bir maske veya atkı ile ağız ve burunu kapamak solunan havanın daha ılık ve nemli olmasını sağlayacaktır.

Egzersiz induced astmada en yararlı tedavi yaklaşımı aeresol yolla verilenidir. Bu arada kullanılan soğuk kanisterlerin ilacın havayollarında depozisyonuna neden olarak etkinliğini azaltabileceği ve paradoks bronkospazma neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle kanisterler kullanılmadan önce ısıtılmalıdır. Spacerlar hem ilacın daha iyi dağılımını sağlar hem de çocuklar için daha uygundur.

Korunmada ilk seçilecek ilaç egzersizden 15 dakika önce alınacak kısa etkili beta-2 adrenerjik agonist aeresoldür. Bu amaçla en çok kullanılan ilaçlar; salmeterol, pirbuterol ve terbutalin sülfattır. Etki kısa sürede başlar ve yaklaşık 6 saat sürer. Yan etkileri oldukça azdır ve hastaların %80-90'ında etkilidir. Bu ilaçlar bronkospazm geliştikten sonra da etkilidir. Bu amaçla kullanılacak bir diğer ilaç uzun etkili beta-2 adrenerjik agonistlerdir. Bunlardan salmeterolün etkinliği hemen hemen salbutamole eşit olup etki süresi 12 saattir. Bu ilaçların oral formları bazı çalışmalarda yararlı bulunurken diğer bir grup çalışmada yararlı bulunmamıştır üstelik yan etkileri de daha fazladır.

Tedavide seçilecek ikinci grup ilaç kromolin sodyum ve nedokromil sodyumdur ve bu ilaçlar beta-2 agonistlerle EIA'sı kontrol altına alınamayan hastalarda düşünülmelidir. Her ikisinin etkisi hemen hemen eşittir. Yapılan çalışmalarda beta-2 agonistlerin her ikisine de üstün olduğu gösterilmiştir.

EIA tedavisinde metilksantinler de kullanılabilir ancak ilk iki grup ilacın yarar sağlamadığı hastalarda düşünülmelidir. Oral uzun etkili ve hızlı salınımlı preparatlar tercih edilmelidir.

Egzersizden hemen önce kullanılan inhaler steroidlerin koruyucu etkisi yoktur ancak uzun süreli inhaler budesonid tedavisinin EIA insidansını %33 şiddetini ise %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (26,27). Antihistaminikler de hastalığın şiddetini azaltabilir ve bunlar nazal solunumu artıracığı için özellikle allerjik riniti olan hastalarda tercih edilebilir. Antikolinerjikler, kalsiyum kanal blokörleri, 5 lipooksijenaz inhibitörleri veya lökotrien antagonistleri EIA'da daha az etkin bulunmuşlardır (18).

Tablo 1. USOC tarafından kabul edilen ve kullanımına izin verilmeyen astma ilaçları

| Kullanılabilenler | Kullanılmayanlar |
|-------------------|------------------|
| Albuterol | Bitoterol |
| Terbutalin | Metaproterenol |
| Beclomethasone | Salmeterol |
| Dexamethasone | Orciprenaline |
| Triamcinolone | Rimiterol |
| Flunisolide | Pirbuterol |
| Cromolyn | |
| Nedocromil | |
| Theophylline | |

EIA'lı sporcuların tedavisi planlanırken dikkat edilmesi gereken bir nokta da kullanılan ilaçların doping etkisi olup olmadığıdır. Birleşik Devletler Olimpiyat Komitesi (USOC) eğer sporcu yarışmadan önce yazılı izin alırsa bazı ilaçların inhaler formlarının spocu tarafından kullanılmasına izin vermektedir. Kullanımı serbest ve yasak olan ilaçlar Tablo 1'de verilmiştir (28). Bu tabloda gösterilen beta-2 agonist ve steroidlerin yalnızca inhaler formları kullanılabilir. Komite anitüsif ve soğuk algınlığı tedavisi amacıyla kullanılan ilaçların çoğuna izin vermemektedir. Kafein ve metilksantin kullanımı ise idrar düzeyleri sırasıyla 12 ve 15 mcg/ml'yi geçmeyecek şekilde sınırlandırılmıştır.

Astmalı hastaların hemen tamamı yeterli şiddette egzersiz yaparlarsa bronkospazm gelişebilmektedir. Egzersizin neden olduğu bronkospazmın nedenini açıklamak amacıyla ısı ve su kaybı, egzersiz sonrası havayollarının yeniden ısınması ve ödem ve çeşitli mediatörlerin rolü öne sürülse de bunların hiçbirisi kesin olarak gösterilememiştir. EIA hastaların çoğunda kolayca tanınıp tedavi edilebilir. Tüm tedavi planının içinde antrenmana mutlaka yer verilmelidir. Sonuç olarak uygun bir şekilde tedavi edildiğinde tüm astmalı hastalar sportif aktivitelere ve yarışmalara katılabilirler.

KAYNAKLAR

1. Anderson SD. Exercise induced asthma. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al(eds): Allergy: Principles and practice, ed 4. St. Louis, CV Mosby, 1993; 1343-70.
2. Sly RM. History of exercise induced asthma. Med Sci Sports Exerc. 1986; 18: 314-7.
3. Kowabori I, Pierson VE, Loveday LC, et al. Incidence of exercise induced asthma in children. J Allergy Clin Immunol 1976; 58: 447-52.
4. Mc Fadden ER. Exercise-induced asthma, Assessment of current etiologic concepts. Chest 1987; 91:151-60.
5. Afrasiabi R, Spector SL. Exercise-induced asthma. It needn't sideline your patients. Phys Sportsmed 1991; 19:5:49-62.
6. Pierson WE, Voy RO: Exercise-induced bronchospasm in the XXI-II Summer Olympic Games. N Engl Reg Allergy Proc 1988; 9:209-15.

7. Cypcar D, Lemanske RF. Asthma and Exercise. *Clin Chest Med* 1994; 15;2:351-68.
8. Deal EC Jr, Mc Fadden ER Jr, Ingram RH Jr, et al. The role of respiratory heat exchange in the production of exercise induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46: 467-75.
9. Deal EC Jr, Mc Fadden ER Jr, Ingram RH Jr, et al. Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46:467-83.
10. Strauss RH, Mc Fadden ER Jr, Ingram RH Jr, et al: Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest* 1978; 61: 433-440.
11. Aitken ML, Marini JJ, : Effect of heat delivery and extraction on airway conductance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:357-61.
12. Boulet LP, Legris C, Turcotte H, et al. Prevalence and characteristics of late asthmatic response to exercise. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 655-62.
13. Gilbert IA, Mc Fadden ER Jr: Airway cooling and rewarming: The second reaction sequence in exercise induced asthma. *J Clin Invest* 1991; 90:699-704.
14. Mc Fadden ER Jr, Pichurko B, Bowman F, et al: Thermal mapping of the airways in man . *J Appl Physiol* 1985; 58: 564-70.
15. Deal EC, Wasserman SI, Soter NA, et al: Evaluation of the role of mediators of immediate hypersensitivity in exercise induced asthma. *J Clin Invest* 1980; 65:659-64.
16. Lee TH, Brown MJ, Nagy L, et al: Exercise-induced release of histamin and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 73-8.
17. Smith CM, Christie PE, Hawksworth RJ, et al. Urinary leukotriene E4 levels after allergen and exercise challenge in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1411-16.
18. Meltzer SS, Hasday JD, Cohn J, Bleecker ER. Inhibition of exercise-induced bronchospasm by zileuton: a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 931-5.
19. Virchow JC, Hölscher U, Virchow SR. Sputum ECP Levels correlate with parameters of airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 604-6.
20. Gürsel G, Türkteş T, Gökçora N, Tekin İ Ö: Comparison of Sputum and serum eosinophil cationic protein levels in nonatopic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: *J Asthma* 1997; 34: 4, 313-9.
21. Venge P, Henriksen J, Dahl R: Eosinophils in exercise induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:699- 73
22. Mc Fadden ER: Exercise-induced airway obstruction. *Clin Chest Med* 1995; 16:4,671-82.
23. Anderson SD. Issues in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:763-72.
24. Haas TG, Pineda H, Axen K, Gaudino D, Haas A: Effects of physical fitness on expiratory airflow in exercising asthmatic people. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17:585-92.
25. Reiff DB, Nozhat BC, Neil BP, Philip WI. The effect of prolonged submaximal warm-up exercise on exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:479-84.
26. Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebjin KF, Knol K, and the Dutch CNSLD Study Group: The effect of an inhaled corticosteroid(budesonide) on exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J* 1993; 6: 652-6.
27. Gürsel G, Türkteş H: Egzersiz induced astmanın önceden saptanmasında air-trapping'in değeri: *Solunum Hastalıkları* 1997; 7:3,557-63.
28. Nastasi KS, Heinly TL, Blaiss MS. Exercise-induced asthma and the athlete: *J Asthma* 1995; 32: 4, 249-57.