

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ASTIMI BULUNMAYAN OBEZ VE OBEZ OLMAYAN
ÇOCUKLARDA OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN EGZERSİZE
BAĞLI BRONKOSPAZM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ayşe ÖZDEMİR

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Nilşel OKUDAN

KONYA - 2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ASTIMI BULUNMAYAN OBEZ VE OBEZ OLMAYAN
ÇOCUKLARDA OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN EGZERSİZE
BAĞLI BRONKOSPAZM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ayşe ÖZDEMİR

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nilnel OKUDAN

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 11102012 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA - 2015

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Ayşe ÖZDEMİR tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

"Prof. Dr. Hakkı GÖKBEL"
Selçuk Üniversitesi



Danışman:

"Prof. Dr. Nilşel OKUDAN"
Selçuk Üniversitesi



Üye:

"Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN"
Necmettin Erbakan Üniversitesi



Üye:

"Prof. Dr. Nilüfer ERKASAP"
Osmangazi Üniversitesi



Üye:

"Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI"
Selçuk Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Egzersize bağlı bronkospazmın (EIB) görölme sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle obez çocuklar için egzersizle beraber meydana gelen havayollarındaki daralma hareketi sınırlayan önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Astım tedavisi için kullanılan bazı farmakolojik ajanlar egzersizle gelişen obstrüksiyonu tedavi etmek amacıyla da kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda bu yöntemlerin etkinliği tartışılmaya başlanmıştır. Antioksidan veya antienflamatuar özelliği olan besin takviyelerinin egzersize bağlı bronkospazmı tedavi etmedeki etkinliği üzerinde sıkça durulmaktadır. Kuvvetli bir antienflamatuar olduğu bilinen balık yağı kaynaklı omega-3 yağ asitlerinin solunum fonksiyonları üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte balık yağının egzersize bağlı bronkospazm üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Yaptığımız tez çalışması balık yağı kaynaklı omega-3 yağ asitlerinin obez çocuklarda egzersize bağlı bronkospazm üzerindeki etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Bilgi ve tecrübesiyle doktora eğitimim süresince bana destek olup yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Nilsel OKUDAN'a, doktora eğitimim ve tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hakkı GÖKBEL'e, tez çalışmam sırasında yardımcı olan Doç. Dr. Sevil ARI YUCA'ya ve Doç. Dr. Muaz BELVİRANLI'ya, tezimin istatistiksel analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Sait BODUR'a ve değerli arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Serap YILMAZ ÖZELÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım. Bütün lisansüstü eğitimim boyunca maddi-manevi her türlü desteği benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan AİLEM'e teşekkürü borç bilirim.

Bu tez çalışmasına maddi olarak destek veren "Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne" (Proje No: 11102012) ve doktora eğitimim boyunca maddi olarak katkıda bulunan "Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumuna" (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
1.1. Egzersize Bağlı Bronkospazmın Tarihçesi ve Epidemiyolojisi.....	1
1.2. Patogenezi	4
1.3. EIB'nin Teşhisi ve Bronşial Provokasyon Stres Testleri.....	11
1.3.1. Direkt Stres Testleri: Farmasotik Stres Testleri.....	13
1.3.2. İndirekt Stres Testleri.....	13
1.4. EIB'nin Tedavisi	21
1.4.1. Farmakolojik Tedavi.....	21
1.4.2. Farmakolojik Olmayan Tedavi	23
1.5. Çeşitli Beslenme Faktörleri ve EIB.....	24
1.5.1. Diyetle Alınan Tuz.....	24
1.5.2. Antioksidan Takviyesi	27
1.5.3. Balık Yağı Takviyesi	29
1.5.4. Kafein.....	32
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
2.1. Katılımcılar.....	35
2.2. Çalışma Dizaynı	36
2.3. Solunum Fonksiyon Testleri	36
2.4. Egzersiz Stres Testi	38
2.5. İstatistiksel Analizler	39
3. BULGULAR.....	40
3.1. Katılımcıların Antropometrik Özellikleri.....	40
3.2. Katılımcıların Takviye Öncesi FEV ₁ , FVC, PEF ve FEV ₁ /FVC değerleri.....	40
3.3. Takviye öncesi ve takviye sonrası FEV ₁ değerlerindeki maksimal düşüş yüzdelerinin karşılaştırılması	42
3.4. Katılımcıların takviye öncesi ve takviye sonrası sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, başlangıç-bitiş yükü ve istirahat kalp hızı değerleri.....	46
3.5. Katılımcıların FVC değerlerindeki değişim	46
3.6. Katılımcıların PEF değerlerindeki değişim	48
4. TARTIŞMA	50

5. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
6. KAYNAKLAR	56
7. EKLER	66
EK-A Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı.....	66
EK-B Aydınlatılmış Onam Formu	67
EK-C Aydınlatılmış Onam Formu (Veli).....	68
8. ÖZGEÇMİŞ	69

SİMGELER ve KISALTMALAR

5-LO: 5-lipooksijenaz

AA: Araşidonik asit

AMP: Adenozin monofosfat

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CC16: Klara C16

COX-2: Siklooksijenaz-2

cysLT: Sisteinil lökotrien

DHA: Dokosahekzaenoik asit

ECP: Eozinofil katyonik protein

EIB: Egzersize bağı bronkspazm

eNO: Ekspirasyon havasındaki nitrik oksit

EPA: Eikosapentaenoik asit

EVH: Ökapnik istemli hiperventilasyon

EYH: Ekspirasyon yedek hacmi

FEF₂₅₋₇₅: Zorlu vital kapasitenin orta yarısında ortalama zorlu akım hızı

FEV₁: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar akım

FVC: Zorlu vital kapasite

HBHO: Hiperpneye bağı havayolu obstrüksiyonu

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

IL-8: İnterlökin-8

IOC: Uluslararası Olimpiyat Komitesi

IOC-MC: Uluslararası Olimpiyat Komitesi- Medikal Komisyonu

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

MEF25 %: FVC'nin % 25'indeki ekspiratuvar akım

MEF50%: Orta ekspiratuvar akım

MVV: Maksimal istemli ventilasyon

NF-κB: Nükleer faktör-kappa B

NO: Nitrik oksit

PEF: Zirve ekspiratuvar akım

PEFR: Pik ekspiratuvar akım hızı

PGD₂: Prostaglandin D₂

PGE₂: Prostaglandin E₂

PMNL: Polimorfonükleer lökositler

PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri

RANTES: Antijene-özü sitotoksik T lenfositleri uyarabilen bir protein

ROS: Reaktif oksijen türleri

RNS: Reaktif nitrojen türleri

RV: Rezidüel volüm

TNF- α : Tümör nekroz faktör- α

TLC: Total akciğer kapasitesi

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Astımı Bulunmayan Obez Ve Obez Olmayan Çocuklarda Omega-3 Yağ Asitlerinin Egzersize Bağlı Bronkospazm Üzerine Etkileri

Ayşe ÖZDEMİR
Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2015

Çalışmamızın amacı balık yağı kaynaklı n-3 yağ asitlerinin (EPA ve DHA'nın) astımı bulunmayan obez ve obez olmayan çocuklarda EIB üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Çalışma randomize, çift kör ve plasebo kontrollüydü. Çalışma astımı veya herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan 10-13 yaşlarındaki 73 sağlıklı katılımcıyla tamamlandı. Katılımcılardan 35'i obez (BMI persentil değeri 95-98) ve 38'i nonobezdi (BMI persentil değeri < 85). Çocuklar 8 gruba ayrıldı; Grup 1: Obez, EIB pozitif, balık yağı takviyesi alanlar, Grup 2: Obez, EIB pozitif, plasebo takviyesi alanlar, Grup 3: Obez, EIB negatif, balık yağı takviyesi alanlar, Grup 4: Obez, EIB negatif, plasebo takviyesi alanlar, Grup 5: Nonobez, EIB pozitif, balık yağı takviyesi alanlar, Grup 6: Nonobez, EIB pozitif, plasebo takviyesi alanlar, Grup 7: Nonobez, EIB negatif, balık yağı takviyesi alanlar, Grup 8: Nonobez, EIB negatif, plasebo takviyesi alanlar. Çocuklar çalışmaya normal diyetleri ile başlayıp çalışma süresince normal diyetle devam ettiler. Balık yağı grupları 8 hafta süreyle günlük 2.4 g EPA ve DHA içeren balık yağı kapsüllerini alırken, plasebo grupları plasebo takviyesi aldı. Çalışmanın başlangıcında ve sekiz haftanın sonunda katılımcılara egzersiz testi ve solunum fonksiyon testleri uygulandı.

Katılımcıların bazal FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC değerleri arasında fark bulunmadı. 8 haftalık takviyenin sonunda EIB'si bulunan ve balık yağı takviyesi alan hem obez hem de obez olmayan gruplarda FEV₁'deki yüzde düşüş önemli ölçüde azaldı. En yüksek düzeydeki azalma EIB'li, obez, balık yağı takviyesi alan grupta gözlemlendi (% 15,6±6,2). Aynı grupta sistolik kan basıncı ve istirahat kalp hızı (TÖ: 112,5±7,9 mmHg, TS: 103,5±7,8; TÖ: 98,0±8,3, TS: 89,5±6,6) değerlerinde düşüş gözlenirken, başlangıç ve bitiş yüklerinde artış oldu (TÖ: 49,0±9,9 W, TS: 59,0±12,2 W; TÖ: 77,5±12,7 W, TS: 87,5±13,8 W).

Çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre, balık yağı kaynaklı n-3 yağ asitleri obez ve obez olmayan çocuklarda solunum fonksiyonları geliştirmekte ve egzersize bağlı olarak gelişen bronkospazmı iyileştirebilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Egzersize bağlı bronkospazm; obez çocuklar; omega-3 yağ asitleri.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The effects of omega-3 fatty acids on exercise induced bronchospasm in nonasthmatic obese and non-obese children

Ayşe ÖZDEMİR
Department of Physiology (Medicine)

PhD THESIS / KONYA-2015

The aim of this study was to assess and compare the impacts of the fish oil-derived n-3 fatty acids (EPA and DHA group) on severity of exercise-induced bronchospasm (EIB) in obese and non-obese non-asthmatic children.

This study was randomized, double-blind (cross-sectional) and placebo-controlled. Of the participants, 35 were obese (BMI percentile values of 95-98) while 38 were non-obese (BMI percentile value <85). Descriptive study was conducted with 73 subjects aged 10 to 13 years of both genders participants without asthma or any chronic disease and these subjects were divided into eight groups as follows: Group 1: Obese, EIB positive, taking fish oil supplements, Group 2: Obese, EIB positive, taking placebo supplements, Group 3: Obese, EIB negative, taking fish oil supplements, Group 4: Obese, EIB negative, taking placebo supplements, Group 5: non-obese, EIB positive, taking fish oil supplementation, Group 6: non-obese, EIB positive, taking placebo supplementation, Group 7: non-obese, EIB negative, taking fish oil supplements, Group 8: non-obese, EIB negative, taking placebo supplements. The participants continued to their normal diet during the whole study period. While some of the children took 2.4 g of EPA and DHA containing fish oil capsules daily for 8 weeks, the others took placebo supplements. At the beginning of the study and eight weeks later, exercise testing and pulmonary function tests were applied to all the participants.

No significant difference was found in the baseline frequency of FEV₁, FVC and FEV₁ / FVC. At the end of 8 weeks of supplementation with fish oil supplements, the percentage fall in FEV₁ value significantly reduced in group one and five. The highest significant decrease was observed in the group 1 (15.6 % ± 6.3). Systolic blood pressure and resting heart rate in the same group (Before supplementation: 112.5 ± 7.9 mmHg, After supplementation: 103.5 ± 7.8; Before supplementation: 98.0 ± 8.3, After supplementation: 89.5 ± 6.6) was observed to decline in value, while an increase occurred in the start and end load (Before supplementation: 49.0 ± 9.9 W TS: 59.0 ± 12.2 W; After supplementation: 77.5 ± 12.7 W TS: 87.5 ± 13.8 W).

According to the obtained data from this study, fish oil-derived n-3 fatty acids can improve pulmonary function of obese and nonobese children and has therapeutic effect on exercise induced bronchospasm.

Key Words: Exercise induced bronchospasm; obese children; omega-3 fatty acids

1. GİRİŞ

Egzersize bağlı bronkospazm (EIB), şiddetli egzersiz sırasında veya egzersiz sonrasında gelişen, havayollarının sürekli olmayan ve reverzibl obstrüksiyonudur (Mc Neill ve ark 1966). EIB, egzersizden sonra 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacimde (FEV₁) egzersiz öncesine göre % 10 veya daha fazla azalmayla ifade edilmektedir (Kyle JM 1994, Parsons ve Mastronarde 2005, Hilberg 2007, Randolph 2013).

1.1. Egzersize Bağlı Bronkospazmın Tarihçesi ve Epidemiyolojisi

Egzersiz çok uzun yıllar boyunca astım semptomlarının sebebi olarak düşünölmüş, 18. yüzyıldan itibaren de medikal yayınlarda tanımlanmaya başlanmıştır (Butcher 2006). Kapadokyalı bilim adamı Aretaeus, MS 1. yüzyılda egzersizle oluşan solunumzorluğunu astım olarak tanımlamıştır (Custovic ve ark 1994). 1698 yılında Sir John Floyer şiddetli egzersizin astımlı bireylerde nefes darlığına yol açtığını ifade ederek artan ventilasyon ile semptomların şiddeti arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır (Cummiskey 2001). EIB'yi tıbbi bir fenomen olarak ilk açıklayan 1966 yılında McNeil ve arkadaşları olmuştur.

Popölasyonun genelinde % 7-20 oranında EIB görölmekle birlikte çocuklar ve adölesanlarda daha yaygındır. Ortaokul ve lise çağındaki adölesan sporcularda bu oran % 13-23'tür. Astımı olmayan genç yetişkinlerde EIB'nin görölme sıklığı % 13,2'dir (Gökbel ve Ataş 1997, Molphy ve ark 2014). Astımlı bireylerin % 70-90'ında (Parsons ve ark 2011), alerjik rinitli hastaların % 40'ında EIB görölür. Astımı daha şiddetli olan veya kontrolü güç olan bireyler, astımı daha az şiddetli olan veya iyi kontrol edilen bireylere göre daha fazla EIB'ye maruz kalmaktadır (Weiler ve ark 2010, Parsons ve Mastronarde 2009).

Elit sporcularda EIB'nin görölme sıklığı % 10 ila % 50 arasında değişmektedir (Hilberg 2007) (Çizelge 1.1.1). 1984 olimpiyatlarında sporcularda oluşan EIB oranı % 11 iken bu sporcuların % 61'i madalya kazanmıştır. Yapılan sporun türüne bağlı olmakla birlikte kompetitif sporcularda EIB prevalansı genel

populasyondan daha yüksektir. 1996 Atlanta Olimpiyatlarında yapılan bir ankette sporcuların % 16'sında EIB olduğu bulunmuştur (Randolph 2009).

Çizelge 1.1.1. Egzersize bağlı bronkospazmın prevalansı.

Çalışma	Popülasyon	Astımlı deneklerin yüzdesi	Teşhis metodu	Prevalans
Rupp ve ark (1993)	Adölesanlar	%0	Koşu bandı testi	% 28
Weiler ve ark (2010)	Futbolcular	% 12	Metakolin testi	% 50
	Basketbolcular	% 0		% 25
Wilber ve ark (2000)	Kış olimpiyatçıları	Açıklanmamış	Egzersiz testi	% 18-26
Voy (1986)	Yaz olimpiyatçıları	Açıklanmamış	Sağlık hikayesi	% 11
Mannix ve ark (1996)	Artistik patinajcılar	% 6	Egzersiz testi	% 35
Mannix ve ark (2003)	Spor salonu üyeleri	% 0	EVH	% 19
Mannix ve ark (2004)	Lise öğrencileri	% 21	EVH	% 38
Provost-Craig ve ark (1996)	Artistik patinajcılar	% 14	Egzersiz testi	% 30
Holzer ve ark (2002)	Elit yaz sporcuları	% 54	EVH	% 50
Rundell ve ark (2004)	Kış olimpiyatçıları	% 21	EVH Egzersiz testi	% 29 % 45

Çizelge 1.1.1'de belirtildiği gibi literatürde EIB prevalansı ile ilgili olarak verilen değerler birbirinden farklılık göstermektedir. Bu değişken oranlar, farklı yoğunluktaki egzersizlerin kullanılmasına, test için kullanılan yöntemlerin farklılığına ve ortam koşullarının standardize edilmemesine bağlıdır. Elit sporcularda prevalans, yapılan sporun türüne, çevre şartlarına ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak da değişmektedir (Şekir ve ark 2004, Randolph 2013).

Henry Hyde Slater 1864 yılında çevresel faktörlerin astım üzerindeki etkilerinden bahseden ilk kişi olmuştur. Slater soğukun lokal bir iritan olduğunu ve soğuk hava koşullarında yapılan egzersizden sonra obstrüktif cevabın artabileceğini belirtmiştir (Cummiskey 2001). Kış ve artistik patinajcılar gibi soğuk hava sporcuları yüksek oranda EIB'den etkilenmektedirler. EIB'nin artistik patinajcılarda ve buz hokeyi oyuncularında görülme sıklığı % 35'tir. Nagano'da 1998 yılında yapılan kış Olimpiyat Oyunlarında EIB oranı % 17'dir. (Storms 2005). Durand ve arkadaşları (2005) dağ kayakçılarının % 50'sinde EIB'yi teşhis etmiş ve bu sporculardan % 73'üne daha önce teşhis konulmadığını bildirmişlerdir.

EIB şiddetini ve prevalansını etkileyen bir diğer faktör obezitedir. Obezite özellikle çocuklarda egzersiz sonrası solunum fonksiyonlarındaki düşüşü şiddetlendirmekte (Rio-Navarro ve ark 2000), akciğer hacimlerinin ve zirve ekspiratuar akımı (PEF) azaltmaktadır (Santamaria 2011, Chow ve ark 2009). Obeziteye bağlı olarak ekspirasyon yedek hacmi (EYH), FEV₁, rezidüel volüm (RV) ve FEV₁/Zorlu vital kapasite (FVC) başta olmak üzere solunum fonksiyonları olumsuz yönde etkilenmektedir. Fiziksel inaktivite vücut kitle indeksinin (BMI) ve obezite prevalansının artışına sebep olan bir faktördür. Aynı zamanda BMI'deki artış ile solunum fonksiyonlarındaki bozulma arasında korelasyon olduğu bilinmektedir (Davidson ve ark 2013).

Çocukluk çağı obezitesi solunum hastalıkları için risk oluşturmaktadır. İnflamatuar süreçlerin ve yağ kütlesinin mekanik etkilerinin obez çocuklarda solunum fonksiyonlarının değişmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Rastogi ve ark 2014). Obezite, astımı ve astımla birlikte seyreden EIB'yi kötüleştirdiği gibi izole EIB prevalansını da artırmaktadır. Özellikle deri altı yağ dokusu miktarıyla ilişkili olarak obez çocuklarda bronkospazmın frekansı ve derecesi daha yüksektir (Kaplan ve Montana 1993).

Astımı olmayan obez çocuklarda ekshal nitrik oksit konsantrasyonu ve buna bağlı olarak havayolu inflamasyonu artmıştır (Chow ve ark 2009). Ülger ve arkadaşları (2006) obez ve sağlıklı çocuklarda yaptıkları çalışmalarında obez grubun % 31.6'sında, kontrol grubunun ise % 3.3'ünde egzersiz testinden sonra FEV₁'de % 10 veya daha fazla düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca egzersize

bağlı bronkospazmın kontrol altına alınması ile egzersiz performansının ve fiziksel aktivitenin iyileşeceğini vurgulamışlardır. Obezitenin tedavi edilebilmesi için mutlaka düzenli egzersiz yapılmalıdır. Bundan dolayı obez çocuklarda EIB'nin kontrol altına alınması büyük önem taşımaktadır. EIB'nin çocuklardaki prevalansı epidemiyolojik faktörlere bağlıdır. Bu faktörler yaş, cinsiyet, etnik köken, bireyin ekonomik sınıfı, egzersizin tipi ve yoğunluğu, sıcaklık ve nem ile ilgili iklimsel koşullar, atopi veya astımın varlığıdır (Randolph 2013). EIB erkeklere kıyasla kız çocuklarında daha yaygın olarak görülmektedir (Khan 2012).

1.2. Patogenezi

EIB, kısa sürede havayollarından geçen büyük miktarda havanın havayolları tarafından ısıtılmasına ve nemlendirilmesine bağlı olarak epitel yüzeyinden sıvı kaybına ve ozmolaritedeki artışa cevaben meydana gelen bir süreçtir. Havayolundaki cevabın şiddetini belirleyen başlıca faktörler ise inspire edilen havanın nem içeriği ve egzersiz boyunca ulaşılan ventilasyon seviyesidir. İstirahatte inspire edilen hava nazal mukozadan geçerken üst havayolları tarafından uygun sıcaklık ve nem oranına getirilir (37 °C ve 44 mm H₂O/L). Ancak zorlu egzersiz sırasında ventilasyonun ve ağız yoluyla solunumun artmasıyla birlikte nemi ve sıcaklığı uygun olmayan hava alt solunum yollarına ulaşır (Anderson ve Kippelen 2010). Havayolu epitel yüzeyindeki sıvı tabakası (Perisiliar sıvı tabakası) alt havayollarında havanın nemlendirilmesi için acil su kaynağını oluşturur. Egzersiz sırasında ventilasyonun 40 L/dak'nın üzerine çıkmasıyla birlikte dehidrasyonu önlemek için havayolu epitelindeki su hızla yer değiştirir. Sonuçta ozmolaritede bir artış meydana gelerek havayolu yüzeyindeki sıvı tabakasının ozmolaritesi normal değeri olan 290-320 mOsm'ün üzerine çıkar. Yeterince nemlendirilen hava hızlı bir şekilde ekshale edilerek yerini tekrar uygun koşullarda olmayan hava alır. Bu durum hızlı su değişiminin yanı sıra mukozadan ısı kaybına da yol açar. Ayrıca havayolu epitel yüzeyinde normal ozmolariteyi sağlamak üzere bronşiyal dolaşımda bir ozmotik gradient oluşur (Anderson ve Kippelen 2010). Homeostatik mekanizmalar matematiksel bir formülle ifade edilecek olursa ventilasyonun 60L/dak, ortam sıcaklığının 22-26 °C ve nispi nemin % 40 olduğu koşullarda alt havayollarından dakikadaki su kaybı % 40 civarındadır (Anderson ve Daviskas 1997, Anderson ve Kippelen 2010). Egzersiz süresince yüksek düzeyde

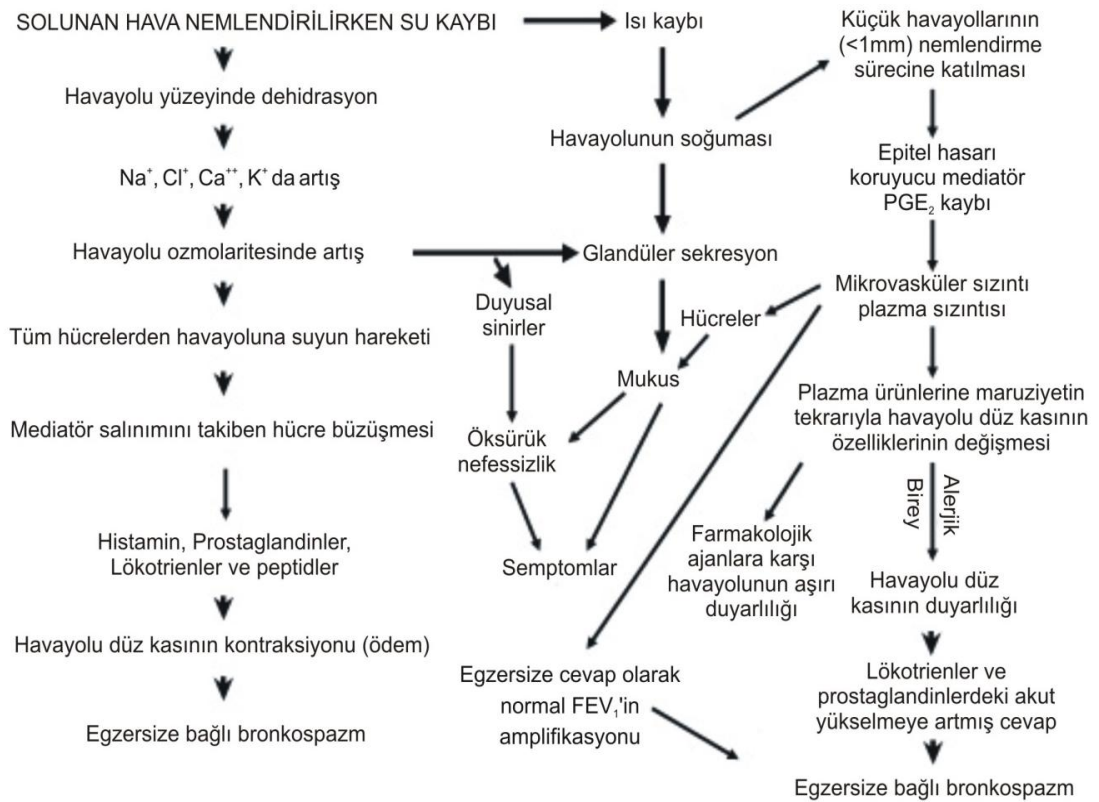
ventilasyon sonucu meydana gelen su kaybı EIB'nin uyarılmasında anahtar rol oynamaktadır.

EIB, kronik bir hastalık sürecinden ziyade solunumsal bir hasardır. Sue-Chu ve arkadaşları (2000), EIB'de havayollarındaki bazı inflamatuvar hücrelerin arttığını, ancak kronik astımla ilişkili olduğu bilinen inflamatuvar hücrelerin tamamında bu artışın olmadığını rapor etmişlerdir. Sporcular egzersiz sırasında ulaştıkları yüksek ventilasyon seviyelerinden dolayı EIB'ye daha yatkındır. Bu da elit sporculardaki sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olan prevalansı açıklayabilir (Pohjantahti ve ark 2005). Soğuk ve kuru hava küçük havayollarında (< 1mm) epitel ve mikrovasküler hasara ve permeabilitenin artmasıyla plazma proteinlerinin sızmasına yol açar. Sızmış plazma proteinleri bronşial düz kasları diğer plazma proteinlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Havayolları histamin ve metakolin gibi farmakolojik mast hücre mediatörleri karşısında reaktif hale gelir. Küçük havayollarında düz kasların etrafındaki mast hücre sayısı artar ve bu da mast hücre miyoziti denilen duruma yol açar. Kış sporcularında nötrofillerin inflamasyonda rol oynadığına dair deliller bulunmaktadır. Atopik yaz sporcularında ise eozinofiller daha baskındır (Randolph 2009).

Soğuk ve kuru hava, havayolu fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Havayolundaki daralma FEV₁'de düşüğe neden olur (Anderson ve Kippelen 2008). EIB patogenezinde kabul görmüş yaygın etiyolojik faktör, solunan havanın soğuk olması ve düşük oranda su buharı içermesidir. Bu iki fiziksel strese dayanılarak EIB patogenezinde su kaybı (ozmotik) ve ısı kaybı teorisi (termal teori) belirlenmiştir (Butcher 2006). İlk olarak McFadden ve arkadaşları (1985) tarafından ortaya atılan ısı kaybı teorisine göre, havayolunun soğumasına cevap olarak bronşial damar sisteminde vazokonstriksiyon meydana gelir. Egzersiz bittikten sonra bronşial dalların etrafını saran küçük bronşial damarların dilatasyonu ile havayolu tekrar ısıtılır (Şekil 1.2.1). Bu durum havayolunun daralmasına ve reaktif hiperemiye, dolayısıyla da damar sızıntısı ve havayolu ödemeine yol açar. Bu teoriye göre, havayollarındaki daralma direkt vasküler olaylardan dolayı meydana gelir ve mediatör salınımı da vasküler sızıntıya bağlı olarak gelişir. Bunun aksine ozmotik teoriye göre havayollarından su kaybının etkisiyle havayolu yüzeyindeki sıvı tabakasında ozmolarite artar. Bu hiperozmolar ortam çeşitli mediatörlerin salınımına

yol açan hücresel mekanizmaları aktive eder. Salınan mediatörler sırasıyla havayolu düz kasının kasılmasına ve havayollarının daralmasına neden olur (Anderson ve Kippelen 2005).

Isı kaybı teorisi EIB'yi açıklamada yetersiz kalmaktadır. Çeşitli bulgular havayolundaki soğuma ve yeniden ısınmanın EIB için temel olaylar olmadığına işaret etmektedir. Örneğin astımlı bireylerde inspire edilen sıcak ve kuru hava (37 °C) şiddetli EIB'ye neden olabilir (Aitken ve Marini 1985, Anderson ve Kippelen 2010).

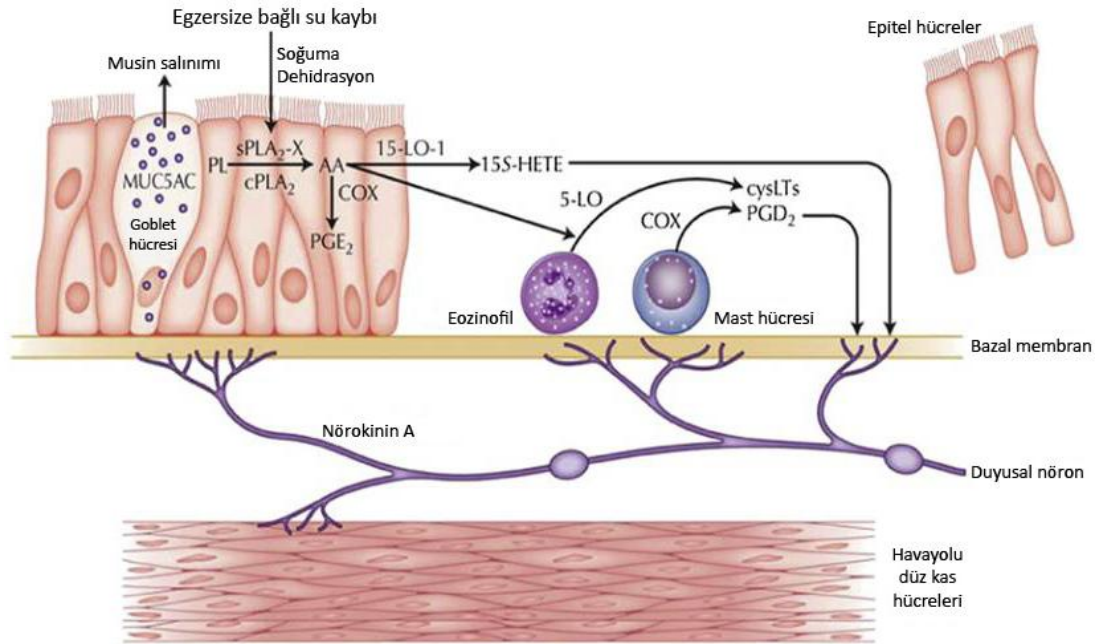


Şekil 1.2.1. Su ve ısı kaybına bağlı olarak EIB'nin gelişimi (Anderson ve Kippelen 2005).

Su kaybı teorisi, egzersiz sırasında hiperventilasyona bağlı su kaybına dayanmaktadır. Düşük nispi nemdeki havanın hızla ve derin solunması su kaybına yol açar. Havayollarının kurumaması, inflamatuvar yolla bronşial konstriksiyon yapan kimyasal mediatörlerin salınımına ve epitelde önemli ozmotik değişimlere yol açar (Şekil 1.2.1). Burada histamin, prostaglandinler ve lökotrienlerin (sisteinil-

lökotrienler) de içinde bulunduğu bronkokonstriksiyona sebep olan mediatörlerin salınımı önemlidir (Storms 2005, Hallstrand ve ark 2005, Finnerty ve Holgate 1990).

Günümüzde EIB patogenezi için en çok kabul gören teori, hiperventilasyona bağlı olarak hava yolu ozmolaritesinin artmasıdır. Son araştırmalar, hücresel cevaba ve EIB ile ilişkili olarak hava yollarındaki sitokin üretimine odaklanmıştır. EIB’de immün sistemdeki değişiklikler daha anlaşılır hale gelmektedir. Ancak inflamatuvar cevaplar henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir (Weiler ve ark 2007). Şekil 1.2.2 EIB patogenezinde rol alan mekanizmaları özetlemektedir.



Şekil 1.2.2. Egzersize bağlı bronkospazmın patogenezi (Hallstrand ve Henderson 2009).

Bazı sporcularda egzersize cevaben lökotrien (LT) ve prostaglandinler (PG) gibi inflamatuvar mediatörlerin dolaşım seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde de mast hücrelerinin küçük havayolu düz kas hücrelerine yakın olduğu belirlenmiştir. Sonuçta bu mediatörlerin kontraktil özellikleri değiştirmesi sonucu havayolu düz kasının fazlaca duyarlı hale gelmesiyle EIB oluşmaktadır (Caillaud ve ark 2003, Carroll ve ark 2002).

Nitrik oksit (NO), astıma bağlı inflamasyon belirteçlerinden biridir ve ekspirasyon havasında ölçülebilir. Bazı araştırmacılar FEV₁’deki düşüşle ilişkili

olarak egzersiz sonrasında ekspirasyon havasındaki NO'nun değiştiğini bulmuşlardır ve bu da EIB'li bireylerde inflamasyonun varlığını ortaya koyar (Terada ve ark 2001, Kanazawa ve ark 2002). Elit yzuculerle yapılan bir çalışmada (Helenius ve ark 2002), sporcular yarışma kariyerlerinden sonra 5 yıl süre ile takip edilmiştir. Bazı sporcular daha dűřuk seviyede de olsa yarışmaya devam etmişler, bazıları ise rekreasyonel yzmcűlerdir. Yarışmaya devam eden yzuculerin astım semptomları ve bronş aşırı-duyarlılıkları devam etmiştir (inhale histamin uygulamasında). Yzcksek seviyede antrenmanlara devam etmeyen yzuculerin ise astım semptomları ve bronş duyarlılıkları azalmıştır. Bu durum uzun ve yoğun egzersizin havayolunda değişimlere neden olduğunu ve bu değişimlerin geri dűnűřmlű olup egzersiz yoğunluğu azaltıldığında ortadan kalktığını gűstermektedir.

EIB'de inflamatuvar cevap çok çeřitli olabilir. Bronkospazmın eozinofiller, nűtrofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar hűcrelerle ve eozinofil katyonik protein (ECP), lipoksin A4, fosfolipaz A2 ve endotelin-1 gibi inflamatuvar belirteçlerle korelasyonu bulunmaktadır (izelge 1.2.1) (Duong ve ark 2008, Tahan ve ark 2008, Hesieh ve ark 2007, Hallstrand ve ark 2007, Zietkowski ve ark 2007). EIB'de havayollarının mikrovaskűler permeabilitesinde artıř gűzlenir. Bu artıř inflamasyona bađlı EIB modelinde anahtar role sahiptir ve havayolu epitelinin hasarlanmasıyla sonuçlanabilir (Anderson ve Kippelen 2008, Kanazawa 2007).

EIB'de havayolu inflamasyonu ve epitel hasarına neden olan bir seri mediatűr bulunmaktadır. Eikosanoidler inflamatuvar sűrete űnemli rol oynamaktadırlar. Eikosanoidler, arařidonik asidin (AA) fosfolipit membran komponentinden oluřan lipit mediatűrleridir. Lűkotrienler (LT), hidroksieikosatetraenoik asitler ve prostaglandinler bunlar arasında yer almaktadır. Prostaglandin ailesi uyelerinden prostaglandin D₂ (PGD₂) bronkokonstriktif, prostaglandin E₂ (PGE₂) ise bronkodilatatűr ve bronkoprotektif űzelliklere sahiptir (Hardyy ve ark 1984, Mathe ve Hedqvist 1975, Pongdee ve Li 2013).

Havayolundaki silindirik epitel hűcreleri ve prostaglandin E₂ (PGE₂)'deki azalma EIB'deki epitel hasarıyla inflamatuvar sűrecin delilidir (izelge 1.2.1). Bu sűrete endotelde hiperozmolar ortam, damar permeabilitesindeki artıřla kanıtlanabilecek nitrik oksit salınımı uyarısı, plazma protein kaybı ve

havayoludaralmasına yol açan havayolu ödemi bulunmaktadır. CD40 ligandı çözünebilir P selektin ekspresyonunda, RANTES (antijene-özgü sitotoksik T lenfositleri uyaraabilen bir protein), β -tromboglobulin, serum eozinofil katyonik proteindeki ve ekspirasyon havasındaki NO'daki kısmi artış EIB'deki inflamatuvar patogenezi kanıtlamaktadır (Zietkowski ve ark 2009). EIB'li bireylerin balgam ve idrar örneklerinde sisteinil lökotrienlerin aktivasyonu, fosfolipaz A2 sekresyonu, lökotrien E₄'ün üriner ekskresyonu ve PGD₂ (Prostaglandin D₂) metaboliti artmıştır (Hallstrand ve Hendersen 2009, Hallstrand ve ark 2007). EIB ile alakalı inflamatuvar cevapta gözlenen bu çeşitlilik çalışmalara katılan bireylerin fenotiplerindeki varyanslarla (kronik astımlı, yalnızca EIB'li ve atopi gibi) ilişkili olabilir (Helenius ve ark 1998, Parsons ve ark 2008).

Çizelge 1.2.1. EIB'de inflamasyon delilleri.

Hüresel: eozinofiller, nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, silindirik epitel hücreler
Fosfolipaz
Vasküler endotelial büyüme faktörü
Anjiopoietin-1 ve anjiopoietin-2
Lipoksin
CD40
RANTES (aktivasyonda düzenlenme, normal T hücre ekspresyonu)
Endotelin-1
Mast hücre mediatörleri: triptaz, histamin, prostaglandinler, lökotrienler

Astımlı ve EIB'si olan bireylerin egzersiz testi sonrasında indüklenmiş balgamlarındaki sisteinil LT (cysLT) ve PGD₂ seviyeleri EIB'si olmayan astımlı bireylere kıyasla daha yüksektir. Yine EIB'li bu bireylerde PGE₂ seviyesi de egzersiz sonrasında azalmaktadır. Artan cysLT/PGE₂ oranı egzersiz sonrası bronkokonstriksiyona katkıda bulunur (Hallstrand ve ark 2005a).

Mast hücreleri ve eozinofiller EIB'de cysLT (sisteinil lökotrien) ve diğer eikosanoitlerin temel kaynağıdır. İndüklenmiş balgamdaki eozinofil sayısı EIB'nin şiddeti ile koreledir (Duong ve ark 2008). Eozinofilik katyonik protein (ECP), egzersiz testinden sonra eozinofiller tarafından havayollarına salınır ve konsantrasyonu EIB şiddetiyle birlikte değişiklik gösterir (Mickleborough ve ark 2005). Egzersiz testinden sonra histamin ve triptaz düzeyleri de artış göstermektedir

(Hallstrand ve Henderson 2009). EIB'li astım hastalarında mast hücre genlerinin ifade düzeyi EIB'siz olanlara göre daha fazladır (Hallstrand ve ark 2008). Antihistaminik kullanımı egzersiz testi sonrası histamin salınımını azaltır. Histamin egzersizden hemen sonraki bronkokonstriksiyondan, cysLT'ler ise bronkokonstriksiyonun devam etmesinden sorumludur (Currie ve ark 2003, Hallstrand ve Henderson 2009). Antihistaminikle beraber cysLT1 reseptörünün farmakolojik olarak inhibe edilmesi FEV₁'deki düşüşün şiddetini ve havayollarında inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltır (Hallstrand ve ark 2005a, Hallstrand ve Henderson 2009).

EIB'nin şiddeti balgamdaki epitel hücre sayısı ile ilişkilidir ve epitel hasarın belirteçidir. Epitel hücreler PGE₂ kaynağıdır ve hasarla beraber PGE₂ seviyesinde sistenil LT seviyesiyle ilişkili olarak azalma görülür (Bonsignore ve ark 2003, Hallstrand ve ark 2005b, Hallstrand ve ark 2005, Hallstrand ve ark 2007, Chimenti ve ark 2007). Hiperozmolarite ve havayolu soğumasının epitel hücreleri uyarması ile interlökin-8 (IL-8) üretiminde artış olur (Hashimoto ve ark 2000). IL-8 seviyesindeki artış ise ağır egzersizlerden sonra sporcularda görülen nötrofilinin sebebi olabilir (Boulet ve ark 2005, Helenius ve ark 1998).

Duyarlılığı artmış havayolu düz kasında miyozin hafif zincir kinazının seviyesi artar ve dolayısıyla havayolu düz kasının kasılma süresi de kısalmır (Page ve ark 2001, Bradding ve ark 2006). Lökotrienlerin prostaglandinlere kıyasla aşırı olması güçlü bir bronkokonstriksiyona ve havayolunun soğuğa, alerjenlere, partiküllere ve viral enfeksiyonlara karşı reaktivitesine neden olur. EIB'deki inflamatuvar süreçte artmış mediatör ifadesi FEV₁'deki erken azalmaya katkıda bulunur (Brannan ve ark 2006, Wilson ve ark 1994). Eozinofil sayısı ve FEV₁/FVC pediatrik astımlı popülasyonda EIB'nin varlığı ve şiddetinin öngörücüsüdür (Keskin ve ark 2012).

Mikrovasküler geçirgenlikteki artış da hasarın oluşmasına katkıda bulunur. Egzersizden sonra balgamdaki albümin oranının artması, EIB ile ilişkili olarak mikrovasküler geçirgenliğin arttığını göstermektedir. (Van Rensen ve ark 2002). EIB ile ilişkili olarak egzersiz sonrasında seviyeleri artan vasküler endotelial büyüme

faktörü ve anjiyopoyetin-2 de mikrovasküler geçirgenliği uyarır (Kanazawa ve ark 2008).

Serum ve idrar örneklerinde akciğer kaynaklı proteinlerin ölçülmesine dayanan bir yöntem yoğun egzersiz sonrasında pulmoner epitelyal geçirgenliğin arttığı hipotezini desteklemektedir. Submaksimal ve maksimale yakın egzersizlerin her ikisinde de Klara hücreleri tarafından salgılanan major proteinlerden biri olan CC16 (Klara C16) arttığı gösterilmiştir (Nanson ve ark 2001). Mikrovasküler geçirgenlikteki artış aşırı dehidratasyona karşı normal bir adaptasyon olarak düşünülebilir ve EIB'nin nedeni olmaktan ziyade egzersizin yan etkisidir (Kanazawa 2007).

Havayolu duysal sinir nöropeptidi de soğuk hava sporcularında EIB'ye aracılık edebilir (Anderson ve Kippelen 2008). Kalsitonin geni ilişkili peptid de LT'e bağlı cevabı değiştirebildiği için EIB patofizyolojisi içinde ele alınabilir (Crimi ve ark 2005).

Egzersizin laktik asidoz, hipoksemi ve hormonal değişimler gibi diğer sistemik etkileri çeşitli inflamatuvar mediatörlerin etkilerini ve üretimini değiştirebilir (Parsons ve Mastronarde 2009). EIB'de inflamatuvar cevabın belirlenmesi ile ilgili önemli gelişmeler olmakla birlikte tam mekanizması henüz anlaşılabilmiş değildir. İnflamatuvar cevaptaki mekanizmanın net bir şekilde konulabilmesi için ileride yapılacak çalışmalarda katılımcıların fenotiplerine dikkat edilmesi ve havayolundaki inflamasyonun sistemik inflamasyonla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

1.3. EIB'nin Teşhisi ve Bronşial Provokasyon Stres Testleri

EIB ile ilgili en sık bildirilen semptomlar öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum, göğüs sıkışması, dispne ve artmış mukus üretimidir (Rundell ve Slee 2008). EIB semptomları, yoğun egzersizi takiben 10 dakika içerisinde meydana gelir. Hekimler sıklıkla solunum fonksiyon testleri olmaksızın kişilerin bildirdikleri semptomlara dayanarak EIB'yi teşhis etmişlerdir (Parsons ve ark 2007). Tek başına semptomlar, EIB'nin teşhisinde yeterli olmadığı gibi duyarlılık ve özgüllük yönünden de eksiktir (Weiler ve ark 2007). Semptomlar olmadığı halde havayolunda

daralma olabilir. Bazı araştırmacılar sadece semptomlara dayalı teşhisin güvenilir olmadığını kabul etmektedirler (Rundell ve ark 2001).

Çoğu zaman egzersize bağlı diğer durumlar benzer semptomların görölmesinden dolayı EIB ile karıştırılmaktadır. Vokal kord disfonksiyonu, laringeal prolapsus ve laringomalazi egzersize bağlı larinks disfonksiyonu oluşturan ve EIB ile en sık karıştırılan bozukluklardır(Arslan 2009, Rundell ve ark 2001).

EIB teşhisi objektif ölçümlere dayanmalı ve havayolundaki geri dönüşümlü daralma standardize bir test kullanılarak spirometre ile egzersiz testinden önce ve sonra değerlendirilmelidir (Carlsen ve ark 2008). Metakolin stres testi, saha veya laboratuarda uygulanan egzersiz stres testi, ökapnik istemli hiperventilasyon (EVH) testi, ozmotik stres testleri ve adenozin monofosfat (AMP) stres testi EIB'nin tespitinde kullanılmaktadır (Parsons ve Mastronarde 2009).

Bronşial provokasyon stres testlerinin iki tipi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi; metakolin veya histamin ile karakterize direkt farmakolojik stres testidir. İkincisi ise egzersiz veya mannitol, hipertonic tuz ve hiperventilasyon gibi egzersiz yerine geçebilecek ölçümlerin kullanıldığı indirekt stres testleridir. Direkt stres testleri daha az duyarlıdır. Çünkü metakolin gibi tek bir mediatör kullanılır ve uygulanan ajan direkt olarak havayolu düz kasındaki reseptörleri etkileyerek kasılmaya neden olur. İndirekt ise daha hassas ve spesifiktir. Çünkü bu yöntem EIB patofizyolojisini yansıtan, PG'ler ve lökotrienleri de içeren tüm mediatörleri açığa çıkarmaktadır (Randolph 2009).

Bu testlerin her birindeki cevapların değerlendirilebilmesi için havayolu parametrelerinin ölçülmesi gereklidir. Bu ölçümlerden özellikle 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁), zorlu vital kapasitenin orta yarısında ortalama zorlu akım hızı (FEF₂₅₋₇₅), pik ekspiratuar akım hızı (PEFR), zorlu vital kapasite (FVC) ve FEV₁/FVC önem arz etmektedir. Bu değerlerdeki maksimal yüzde değişimler belirlenerek testin sonucu hesaplanır. Farmakolojik ve ozmotik stres testlerinin her ikisinde de sonuç uygulanan ajanın FEV₁'de belli bir düşme meydana getiren dozu ile ifade edilir. EVH ve egzersiz stres testlerinde ise testin sonucu FEV₁'deki maksimum düşme ile belirlenir. EIB'nin teşhisinde kullanılan FEV₁'deki azalma

değeri kullanılan bronşiyal provokasyon testinin türüne göre değişmekle birlikte FEV₁'deki % 10 ila % 20 arasındaki bir düşüş pozitif stres için kabul edilen minimum düşüş seviyeleridir (Holzer ve Brukner 2004).

Egzersiz stres testinin tekrar edilmesi kolay olmadığı için özellikle sporcularda egzersize alternatif yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler başta mannitol olmak üzere hiperozmolar ajanlar, kuru hava ve ökapnik hiperventilasyon ve resmi olimpik tarama metodunu içermektedir. Mannitol etkili, tekrarlanabilir, daha ucuzdur ve EIB'nin şiddetini ve tedavinin başarısını ortaya koymada hassastır (Randolph 2009).

1.3.1. Direkt Stres Testleri: Farmasotik Stres Testleri

Farmasotik stres testleri metakolin ve histamin gibi ajanların uygulanması esasına dayanır. Bu ajanlar havayolu düz kas reseptörlerini doğrudan etkileyerek kontraksiyona neden olurlar. Bu stres testi laboratuarda yapılır ve ajanın artan dozlarda uygulanmasını gerektirir. Her bir dozdan önce ve sonra spirometrik değerler ölçülür. FEV₁'de bazal seviyeye göre % 20'den fazla bir düşüşün olması durumunda test pozitif olarak değerlendirilir. Ancak metakolin ve histaminin EIB belirteci olarak kullanılabilmesi için uygulanan dozun 8 mg/mL'den daha az olması gerekir. Bu stres testinin sporcularda EIB için duyarlılığının yüksek olmadığı bildirilmiştir (Holzer ve ark 2002). Farmasotik stres testleri nispeten daha güvenli olmaları, kolayca elde edilebilmeleri, dereceli olarak uygulanabilmeleri ve uygulanan her yeni dozdan önce spirometrik ölçümlerin alınabilmesi gibi avantajlara sahiptir. Bununla birlikte laboratuara bağımlı ve pahalı bir yöntemdir ve bireyler, egzersiz yaparken dışarıda maruz kaldıkları tetikleyicilerle karşılaşmamaktadır.

1.3.2. İndirekt Stres Testleri

İndirekt stres havayollarındaki inflamasyonun seviyesini yansıtır. Direkt stres ise doğrudan havayolu düz kas reseptörlerini etkilediği için havayolu inflamasyonundan bağımsızdır (Rundell ve Slee 2008). İndirekt stres testleri;egzersiz

stres testleri, EVH (ökapnik istemli hiperventilasyon), ozmotik stres testleri (hipertonik tuz ve mannitol) ve AMP stres testini içerir.

A. Egzersiz stres testleri

Egzersiz stres testleri laboratuvar ortamında veya sahada uygulanabilir. Laboratuvarda yapılıyorsa bisiklet ergometresi veya koşu bandı kullanılabilir. Koşu bandına kıyasla daha güvenli ve kalp hızı ile ventilasyonun değerlendirilmesine daha elverişli olduğu için bisiklet ergometresi tercih edilmektedir. Egzersiz süresi çocuklarda en az 6 dakika ve yetişkinlerde tercihen 8 dakika olmalıdır. Egzersiz yoğunluğu maksimal kalp hızının en azından % 80'inde ve 20°C'deki, % 50 nispi nem olan ortamda yapılmalıdır. Elit sporcularda maksimal kalp hızının % 90-95'indeki ve çocuklarda ise % 90'ındaki egzersiz yoğunluğu daha duyarlı teşhis sağlar. Egzersizden sonraki 30 dakikada FEV₁'de % 10'dan fazla bir düşüş Amerikan Toraks Derneği tarafından tanılayıcı olarak kabul edilmiştir (Rundell ve Slee 2008). Carlsen ve arkadaşları 2000 yılında 20 çocuk katılımcı ile yaptıkları çalışmada maksimal kalp hızının % 85 ve % 95'inde olmak üzere iki farklı egzersiz yoğunluğu kullanmışlardır. FEV₁'deki pik düşüşün % 95 yoğunlukta % 85 yoğunluğa göre belirgin şekilde fazla olduğunu bulmuşlardır. % 85 iş yükünde 20 katılımcıdan 9'unda FEV₁ % 10'dan fazla düşerken % 95 iş yükünde tüm katılımcılarda FEV₁ % 10'dan fazla düşmüştür.

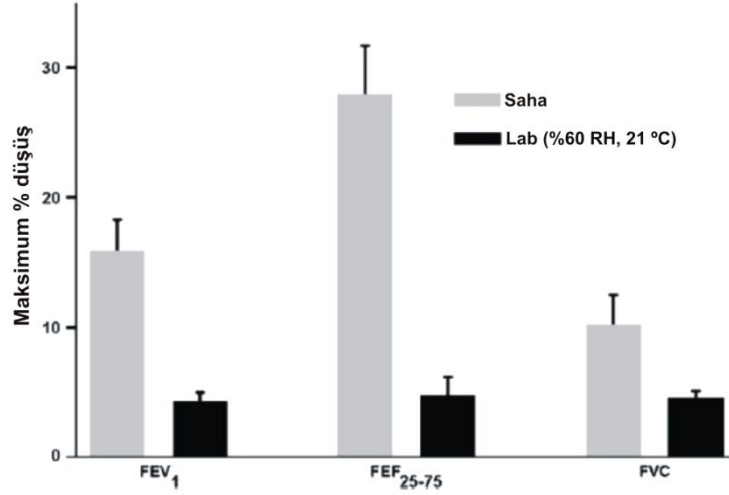
Bisiklet ergometresinde sabit-yük ve artan-yük protokolleri uygulanabilir. Sabit-yük protokolünde katılımcı tahmin edilen maksimal istemli ventilasyonun (MVV) % 45-60'ında 6-8 dakika süreyle egzersiz yapar. Artan-yük protokolünde ise egzersiz yoğunluğu birinci dakikada son yükün % 60'ı, ikinci dakikada % 75'i, üçüncü dakikada % 90'ı olacak şekilde ayarlanır ve dördüncü dakikada % 100'e ulaşılır. Hedef seviyeye ulaşıldıktan sonra bu iş yükünde egzersiz 4 dakika daha devam ettirilir. Standardize edilmiş olan koşu bandı protokolünde ise maksimal kalp hızına yakın seviyede egzersiz yapılır. Hedeflenen hıza ilk 2-3 dakikada ulaşılır ve egzersizin toplam süresi 6-8 dakikadır. Egzersiz yoğunluğu bireyin maksimal kalp hızının % 80-90'ı olacak şekildedir. Egzersizi takip eden 30 dakika içerisinde düzenli aralıklarla spirometrik değerler ölçülür. FEV₁'de bazal seviyeye göre % 10-15'den fazla düşüş belirlendiği takdirde stres testi pozitif olarak değerlendirilir. Kalp hızı,

arteryal oksijen satürasyonu ve dakika ventilasyonu egzersiz boyunca ölçülmeli ve kalp hızı ile oksijen satürasyonu monitörize edilmelidir (Rundell ve Slee 2008). Eğer solunan havanın su içeriği ve V_E (dakika ventilasyonu) standardize edilmişse laboratuvar egzersiz stres testi EIB teşhisi için hassas ve spesifiktir (Evans ve ark 2006). Bununla beraber özellikle antrenmanlı sporcularda EIB'yi belirlemek için gerekli olan yüksek ventilasyon düzeyine ulaşamama, spora özgü olmaması (egzersizin uygulandığı çevre koşullarının elde edilememesi gibi) ve kullanılan ekipmanların pahalı olması şeklindeki dezavantajları da söz konusudur (Holzer ve Brukner 2004).

Saha egzersiz stres testi, bireyin normalde yaptığı spora göre stres testini uygulamasını içerir. Burada kullanılan bir dizi farklı protokol bulunmaktadır. Egzersiz, yoğunluğu maksimal kalp hızının % 85'i olacak şekilde 4-6 dakika devam ettirilir. Stres testini takiben 30 dakika içerisinde düzenli aralıklarla spirometrik değerler ölçülür. FEV_1 'de bazal değere göre % 15'lik bir düşüş olursa test pozitif olarak kabul edilir. FEV_1 'deki bazal seviyeye göre % 10'luk düşüş ise havayolu aşırı duyarlılığı olarak ele alınır ve EIB olarak değerlendirilmez. Serbest koşu ve spora özgü egzersiz stres testinin EIB'nin doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağladığı (Mannix ve ark 1996, Wilber ve ark 2000, Ogston ve Butcher 2002) ve elit kış sporcularında laboratuvar stres testinden daha hassas olduğu ortaya konulmuştur. Kırsal veya kent koşullarında yaşayan çok sayıdaki çocuk üzerinde yapılan araştırmalar serbest koşu stresinin semptomlar olmasa bile EIB'nin tespit edilmesinde güvenilir olduğunu ortaya koymaktadır (Souza ve ark 2005, Mashalane ve ark 2006, Malmberg ve ark 2008). Rundell ve arkadaşları (2000) elit kış sporcuları ile yaptıkları çalışmalarında hem spora özgü saha egzersiz stresini hem de laboratuvar egzersiz stresini kullanmışlardır (21°C ve nispi nem % 60). 5 sporcunun testleri her iki stres testinde de pozitif bulunmuştur. 18 sporcuda ise saha tabanlı stres egzersizinde EIB pozitif bulunurken laboratuvar stresinde negatif çıkmıştır (Şekil 1.3.2.1). Bu çalışma aynı zamanda solunan havanın su içeriğinin EIB için primer uyaran olduğunu ortaya koymaktadır.

Saha egzersiz stres testi EIB teşhisi için çok duyarlı olmakla birlikte kardiyovasküler yükün, ısı ve nemin standardize edilememesi ve çeşitli çevresel

koşulların bireyin motivasyonunu bozabilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bunun yanı sıra monitörize edilmesi zor bir yöntemdir. (Holzer ve Brukner 2004).



Şekil 1.3.2.1 Spirometrik değerlerdeki maksimal düşüşler (RH: nispi nem) (Rundell ve ark 2000).

B. Ökapnik istemli hiperventilasyon stres testi (EVH)

Ökapnik istemli hiperventilasyon stres testi bireyde bronkokonstriksiyona neden olacak şekilde ventilasyon hızının artırılmasına dayanan bir stres testidir. EVH testinde % 5 karbondioksit, % 21 oksijen ve dengeli azot içeren gazın solunması gerekir. Bu gaz konsantrasyonu güvenlidir ve ventilasyonu uyarır. EIB için hassas ve spesifik bir yöntem olduğu için olimpik sporcularda EIB'yi teşhis etmek üzere IOC-MC (Uluslararası Olimpiyat Komitesi- Medikal Komisyonu) tarafından önerilmektedir (Anderson ve ark 2006). EVH stres testinde farklı MVV seviyelerinin kullanıldığı çok aşamalı ve tek aşamalı iki temel protokol bulunmaktadır. Çok aşamalı protokol şiddetli veya stabil olmayan havayolu hastalıkları için kullanılmaktadır. Katılımcıların ventilasyon hızlarının artarak değiştiği üç aşamayı içerir. Aşamalardan herhangi birinde FEV₁ bazal seviyeye göre % 20'den fazla düşecek olursa test sonlandırılır. (Brannan ve ark 1998).

Aşama I

MVV'un % 30'unda üç dakika test; 1, 3, 5 ve 7. dakikalarda veya stabil oluncaya kadar spirometre uygulanır.

Aşama II

MVV'un % 60'ında üç dakika test; 1, 3, 5 ve 7. dakikalarda veya stabil oluncaya kadar spirometre uygulanır.

Aşama III

MVV'un % 90'ında üç dakika test; 1, 3, 5 ve 7. dakikalarda veya stabil oluncaya kadar spirometre uygulanır.

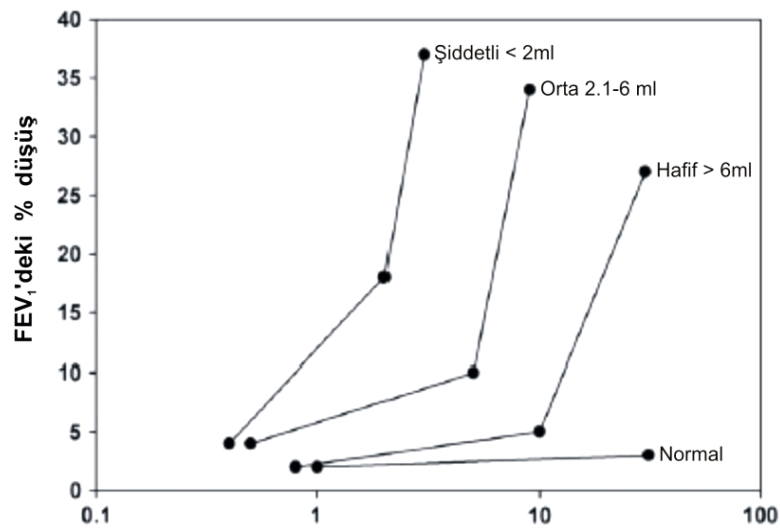
Tek aşamalı protokol EIB'nin teşhisi için kullanılmaktadır. Bu protokol 6 dakika süren, MVV'un % 85'indeki tek ventilasyon seviyesini içerir. Egzersiz yoğunluğunu belirlemek için solunum hızı $MVV = FEV_1 \times 35$ olarak kabul edilip hesaplanır. Tavsiye edilen ventilasyon hızı ise 6 dakika için $30 \times FEV_1$ (MVV'un %85'i)'dir (Rundell ve ark 2004). Egzersiz stres testinde olduğu gibi V_E 'nin ölçülmesi test boyunca yeterlidir ve devamlı ventilasyonu garantilemek açısından önemlidir. Solunan havanın sıcaklığı bu stres testinde oluşan bronkokonstriksiyonun derecesinde çok önemli değildir. Oda sıcaklığındaki kuru hava (22°C) ve soğuk kuru hava (-1°C) kullanılarak yapılan bir araştırmada EVH sonrasında FEV_1 'deki düşüşler açısından önemli bir fark bulunmamıştır (Evans ve ark 2005). Bu stres testi için solunan havanın sıcaklığından ziyade su içeriği önemlidir. Testi takiben 15 dakikaya kadar solunum fonksiyonları ölçülür. Bazal seviyeye göre FEV_1 'de % 10'dan fazla düşüş olursa stres testi pozitif olarak kabul edilir. Bu stres testinin EIB teşhisinde özgül olduğu gösterilmiştir. Çok iyi kondisyonlu sporcularda olduğu gibi EIB'yi teşhis etmek üzere daha yüksek ventilasyon oranına ulaşmak amacıyla aşırı egzersizin yapılması ve devam ettirilmesi gereken durumlar için bu yöntem avantaj sağlar. Daha ucuz ve laboratuvarlar arasındaki standardizasyonun daha kolay sağlandığı bir yöntemdir. Bununla birlikte laboratuvara bağımlıdır ve yalnızca özel bazı merkezlerde uygulanabilmektedir (Rundell ve Slee 2008).

C. Ozmotik stres testleri

Ozmotik stres testleri egzersize gerek kalmadan havayollarının hiperozmolaritesini ve hipertonisitesini indükler. İki temel ozmotik stres testi bulunmaktadır.

a. Hipertonik tuz stres testi

Hipertonik tuz çözeltisi artan dozlarda verilir. İstenilen düzeye ulaşmak için verilen çözeltinin ya süresi ya da konsantrasyonu artırılır. Her bir dozdan sonra yeni doz verilmeden önce spirometre uygulanır. % 4.5'lik bir tuz çözeltisi konsantrasyonu FEV₁'de şiddetli bir düşme olmaksızın sonuca hızlı bir şekilde ulaşmak için (genellikle 15-20 dakika) daha uygundur (Jones ve ark 2002). Başlangıçta hipertonik tuz çözeltisi ile muamele 30 saniyedir. FEV₁'deki düşüş % 10'dan az ise süre iki katına çıkarılarak devam edilir (30 saniye, 60 saniye, 2 dakika, 4 dakika, 8 dakika gibi). Her uygulamadan 60 saniye sonra FEV₁ ölçülür. FEV₁'deki düşüş % 10'dan büyük olduğu zaman aynı uygulama ikinci kez tekrarlanır. FEV₁'de % 15'e eşit veya daha fazla bir düşüş olması durumunda veya total minimal doz olan 23g 15.5 dakikada uygulandığında stres testi sonlandırılır. Şekil 1.3.2.2'de hipertonik tuz stres testinin doza bağımlı cevabı görülmektedir.

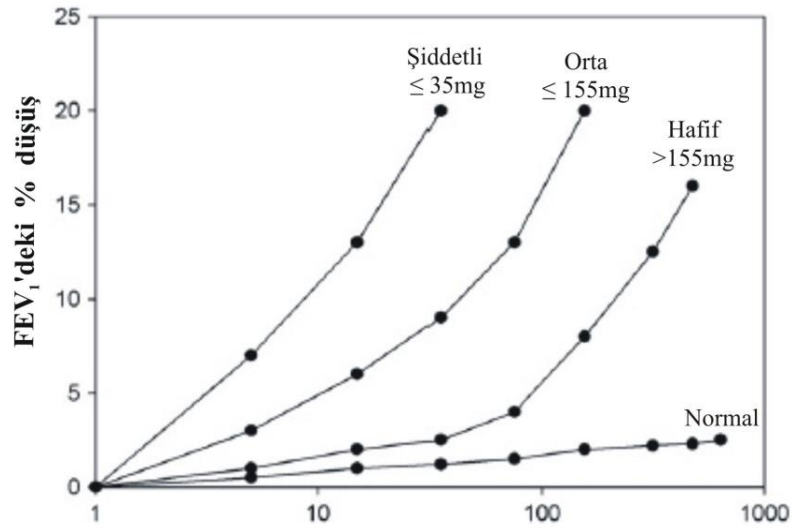


Şekil 1.3.2.2. Tuz çözeltisinin uygulanan kümülatif dozu (Anderson ve Brannan 2003).

Bu stres testi EIB için hem hassas hem de spesifiktir. Laboratuara bağımlı bir yöntem olması ve bireylerin spor yaparken karşılaştıkları çevresel engellere maruz kalmamaları testin dezavantajlarıdır. Bununla birlikte daha ucuz ve güvenli bir testtir. Bu stres testi kullanılarak havayolu ölçümleriyle eş zamanlı olarak balgam alınıp mediatör ve hücrel analizler yapılabilir (Anderson ve Brannan 2003).

b. Mannitol stres testi

1994'te geliştirilmiş bir stres testi olmasına rağmen EIB'nin teşhisindeki rolü halen araştırılmaktadır. Havayolu hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını uyarak düz kas kasılmasına neden olur. Mannitol havayolu düz kasını direkt etkilemez ve havayolu aşırı duyarlılığında nöral ve hücrel katkıyı daha iyi ortaya koyar. Kapsüllü kuru toz mannitolün artan dozları bir spinhaler aracılığı ile verilir. Spesifik havayolu cevabına bağlı olarak dozlar iki katına çıkarılarak devam edilir; 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg, 160 mg ve 160 mg. Maksimal toplam kümülatif doz 635 mg'dır. Verilen her dozdan bir dakika sonra yeni doz verilmeden spirometrik değerler ölçülür (Anderson ve ark 2002).



Şekil 1.3.2.3. Mannitolün kümülatif dozu (mg) (Anderson ve Brannan 2003).

FEV₁'de % 15'e eşit veya daha fazla bir düşüş olması durumunda stres testi pozitif olarak kabul edilir. Ancak bu değer % 10'a düşürülebilir. Mannitol stresine

farklı cevaplar şekil Şekil 1.3.2.3'te görülmektedir. Şiddetli bir cevapta 35 mg'lık veya daha düşük dozlar, orta şiddetli cevapta 155 mg'lık ve hafif şiddetli bir cevapta ise 155 mg'dan büyük dozlar FEV₁'de % 15'ten fazla bir düşüşe yol açar (Rundell ve Slee 2008).

Ucuz ve güvenilir bir yöntem olmakla birlikte stres basamaklarında solunum fonksiyonlarının görüntülenmesine olanak verir. Bireylerin spor yaparken karşılaştıkları engellere maruz kalmamaları ve bazı sporcularda öksürüğe neden olması ise bu stres testinin dezavantajlarıdır (Holzer ve ark 2003).

D. AMP stres testi

İnhale AMP (adenozin monofosfat) kullanılarak yapılan bronkoprovokasyon testleri IOC-MC tarafından EIB teşhisinde kabul edilmemiştir. Ancak yarışmacı kır kayakçılarında bronşiyal aşırı duyarlılığı belirlemek için AMP stres testi kullanılmıştır. İnhale AMP stres testi indirekt bir yöntem olup etki şekli ozmotik değildir. Havayollarından sıvı kaybını tetiklemeyip direkt inflamatuvar hücrelerde etkisini göstermektedir. AMP hızlı bir şekilde adenezine defosforile olur, mast hücrelerinin degranülasyonuna ve histamin ve lökotrienler gibi bronkokonstriksiyon üzerinde güçlü etkisi olan mediatörlerin salınımına yol açar. (Rorke ve ark 2002, Currie ve ark 2004, Mohsenin ve Blackburn 2006).

AMP stres testi noninvaziv bir yöntem olup maliyeti yüksek değildir ve inflamasyonu iyi bir şekilde gösterir. Ancak bu stres testinden sonra oluşan inflamatuvar cevap problem teşkil edebilir ve teşhis aracı olarak kullanılmadan önce bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (Mohsenin ve Blackburn 2006, Currie ve ark 2003).

AMP stres testinde inhale olarak verilen AMP fosfat-tampon solüsyonuyla karıştırılarak hazırlanır. AMP, her defasında verilen dozun konsantrasyonu ikiye katlanarak 0.09-800 mg/mL değerleri arasında uygulanır (Avraham ve ark 2000). Daha önce yapılmış çalışmalarda katlanarak artan dozların 0.39-400 mg/mL (Avital ve ark 2003) ve 0.15-320 mg/mL (Benckhuijsen ve ark 1996) değerleri arasında verilmesi önerilmiştir. AMP'nin katlanarak artan dozları 2 dakika için nebulizör

aracılığı ile deneğe verilir. Her iki doz arasında spirometrik ölçümler yapılır ve FEV₁'de % 20 veya daha büyük bir düşüş olduğunda test sonlandırılır (Avraham ve ark 2000).

EIB teşhisinde henüz fikir birliğine varılmış altın kurallar olmasa da bu kurallar provokatif testlerle beraber objektif solunum fonksiyon testinin ve ekspirasyon havasındaki nitrik oksit (eNO) veya ekshale soluk yoğunluğu gibi biomarkırların kombinasyonu sonucunda elde edilebilir (Parsons ve Mastronarde 2009). Yirmi astımlı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada EIB'yi belirlemek için eNO ve solunum fonksiyon testi kullanılmış ve bu kombinasyonun teşhiste önemli olduğu ifade edilmiştir (Nishio ve ark 2007).

1.4. EIB'nin Tedavisi

EIB'nin tedavisi için iyi planlanmış bir programın izlenmesi gereklidir. Astımın eşlik etmediği izole EIB'de izlenecek tedavi yaklaşımı farklı olabileceği için bireyin astımlı olup olmadığının tespit edilmesi önemlidir. Astımı bulunmayan EIB'li sporcularda uzun süreli koruyucu tedaviye gerek yokken, astımlı bireylerin düzenli olarak anti-inflamatuar tedavi alması gerekir (Şekir ve ark 2004). EIB semptomlarının önlenmesi veya şiddetinin azaltılmasında farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler kullanılmaktadır.

1.4.1. Farmakolojik Tedavi

EIB'nin farmakolojik olarak tedavisi kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Çizelge 1.4.1.1). Ancak yapılan araştırmaların çoğunda astımlı sporcular da çalışmalara dahil edilmiştir ve izole EIB (astımın eşlik etmediği EIB) hastalarında farmakoterapiyi yönlendirecek kesin bir prosedür bulunmamaktadır (Parsons ve Mastronarde 2005).

EIB'li sporcularda semptomları azaltmak veya önlemek için en sık önerilen tedavi şekli, egzersizden kısa bir süre önce albuterol gibi kısa etkili bronkodilatörlerin (β_2 reseptör agonistleri) profilaktik kullanımudur (Randolph 2009).

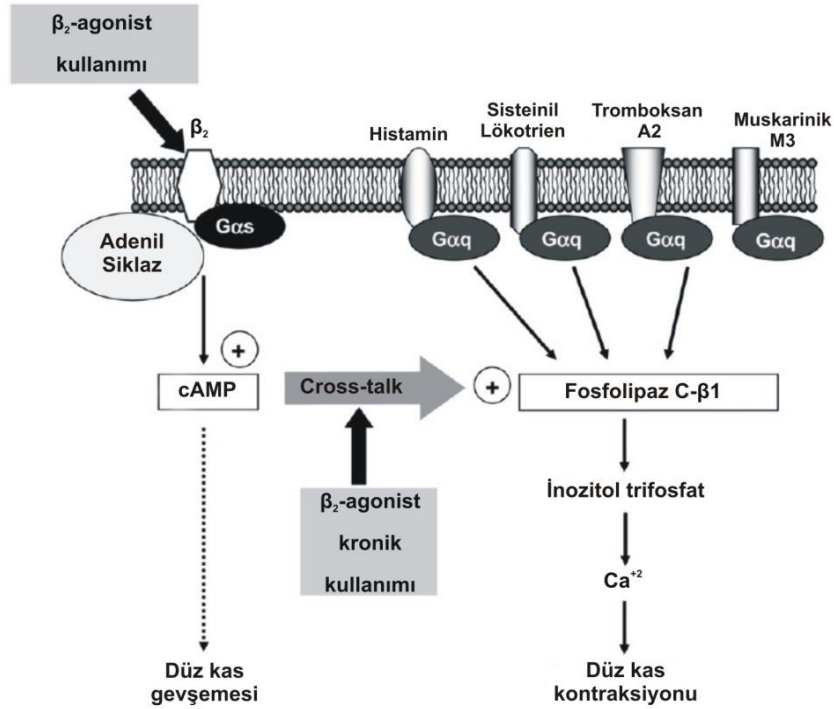
β_2 -agonistler, astımlı hastalarda da EIB semptomlarını önlemek için en etkin tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Egzersizden kısa bir süre önce (15 dakika) kısa etkili β_2 -agonistlerden birinin iki defa solunması, 15 ila 60 dakika içinde yüksek düzeyde bronkodilatasyon sağlar. Aynı uygulama birçok bireyde EIB'ye karşı en az 3 saatlik koruma sağlamaktadır. Bununla birlikte, β_2 -agonistlerin aşırı kullanımı taşiflaksi ile sonuçlanarak EIB semptomlarını daha da kötü hale getirmektedir (National Asthma Education and Prevention Program 2002).

Çizelge 1.4.1.1. EIB'de tedavi yaklaşımları.

Farmakolojik	Nonfarmakolojik
Kısa etkili β_2 -agonistler	Ortam havasının yeterince ısıtılması
İnhale kortikosteroidler	Egzersiz şiddetinin düzenlenmesi
Kromolin bileşikleri	Nazal solunum
Lökotrien değiştiriciler	Soğuk ortamda maske giyilmesi

Uzun etkili bronkodilatörler, farmakolojik olarak kısa etkili bronkodilatörlerin etki ettiği yola benzer bir şekilde etki ederler. Uzun etkili bronkodilatörler tarafından 12 saate kadar bronş korunmasının sağlandığı gösterilirken, albuterolün etkisinin 4 saat sonra anlamlı olmadığı gösterilmiştir (Bronsky ve ark 2002, Shapiro ve ark 2002). Ferrari ve arkadaşları (2002) EIB'yi önlemede salmeterol ve formoterolün etkilerini araştırmışlar ve formoterolün verilmesini takibeden 15 dakika içerisinde etkili olduğunu, buna karşılık salmeterolün bu kadar hızlı olmadığını ve her iki ilacın da 4 saat süre ile eşit şekilde etkin olduğunu belirtmişlerdir. Uzun etkili β_2 reseptör agonistlerinin tekrar eden kullanımları da taşiflaksiye yol açabildiğinden dolayı bu ilaçların kullanımı sırasında yakın takip gereklidir (Coreno ve ark 2000) (Şekil 1.4.1.1).

Astımı olan EIB'li sporcular için tedavinin ilk basamağı olarak inhale kortikosteroidler önerilmektedir. İzole EIB'de de havayolu inflamasyonu sıklıkla bulunmaktadır ve inhale kortikosteroidler izole EIB'nin tedavisi için de etkili ilaçlar olabilir (Parsons ve Mastronarde 2005). Lökotrien düzenleyicileri ve mast hücre stabilizörleri (sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum) EIB tedavisinde kullanılabilen diğer ajanlardır (Kim ve ark 2005, Parsons ve Mastronarde 2005, Rundell ve ark 2005, Stelmach ve ark 2008, Randolph 2009).



Şekil 1.4.1.1. β_2 -agonistlerin akut ve kronik kullanımlarının etkileri (Anderson ve ark 2006).

1.4.2. Farmakolojik Olmayan Tedavi

EIB'nin kontrolünde fiziki kondisyon önemli bir unsurdur. Kondisyonu iyi bir sporcu herhangi bir iş gücünde daha düşük ventilasyon hızıyla egzersiz yapabilir ki bu da bronkospazm ataklarını önleyebilir. Ağır egzersizlerden önce uygun şekilde düzenlenmiş ısınma egzersizleri önerilmektedir (Parsons ve Mastronarde 2005). Egzersizi bırakırken de aniden bırakmak yerine bir soğuma periyodunun uygulanması da vasküler dilatasyon ve ödemi azaltarak EIB şiddetinin hafiflemesinde etkili olur (Şekir ve ark 2004).

Solunan havanın nemlendirilmesi ve ısıtılması da EIB'nin kontrolünde etkilidir. Bu amaçla nazal solunuma ağırlık verilip maske kullanılabilir (Randolph 2009). Balık yağı, C vitamini takviyesi ve alınan tuzun azaltılması gibi diyetle ilgili faktörler de EIB şiddetinin hafifletilmesinde ve üriner anti-inflamatuar markörlerin azalmasında etkili olabilir. Ayrıca egzersiz yapılan ortamdaki solunarak alınabilecek

alerjenlerin özellikle astımlı bireylerde EIB'yi tetikleyeceği de göz önünde bulundurulmalıdır (Parsons ve Mastronarde 2009).

1.5. Çeşitli Beslenme Faktörleri ve EIB

1.5.1. Diyetle Alınan Tuz

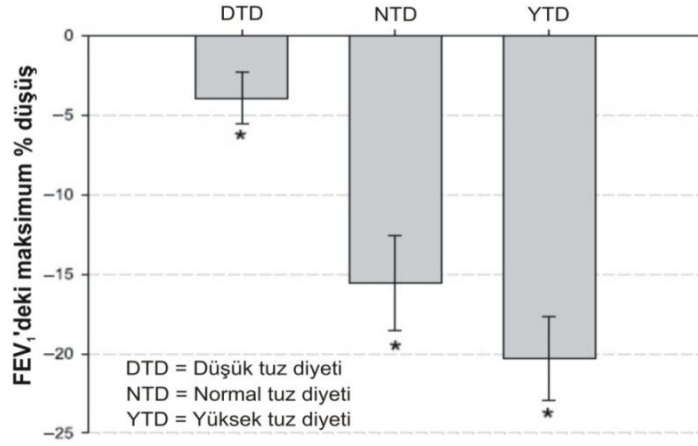
Diyetle alınan sodyum miktarı özellikle batılı toplumlarda yüksektir ve 2.8-4 g/gün kadardır. Yüksek tuz alımı astım ve EIB ile olduğu gibi diğer bazı düz kas kasılmasıyla ilgili hastalıklarla da ilişkilidir ki hipertansiyon da bunlardan biridir. Birleşik Devletler'de optimal sağlık değerleri göz önünde tutularak günlük alınmasına izin verilen sodyum miktarı en az 500 mg/gün, en fazla ise 2400 mg/gün'dür. Bu değerler nüfusun tamamının kardiyovasküler faydaları düşünülerek belirlenmiştir (Mickleborough ve Fogarty 2006).

Diyetle alınan tuzun EIB şiddeti üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte bu çalışmaların çoğunda katılımcılar hafif veya orta şiddette astımın eşlik ettiği EIB'li bireylerdir (Gotshall ve ark 2000, 2004, Mickleborough ve ark 2000, 2001a, 2005). Mickleborough ve arkadaşları (2000, 2005) ve Gotshall ve arkadaşları (2000) yaptıkları çift kör çalışmada iki haftalık düşük sodyum diyetinin (958-1446 mg/gün) normal sodyum (2414-3630 mg/gün) ve yüksek sodyum (6730-8133 mg/gün) diyetine kıyasla egzersiz sonrası solunum fonksiyonlarını önemli derecede iyileştirdiğini ve bronkodilatör kullanımında bir azalma sağladığını göstermişlerdir (Şekil 1.5.1.1).

Diyetle alınan tuz miktarındaki değişiklikler EIB'li bireylerde havayolundaki daralmanın derecesini değiştirebilir. Bunu ispatlayan bulgular aşağıdaki gibidir;

- 1.** EIB'li bireylerde diyetle tuzun azaltılması egzersiz süresince arteriyel oksijen saturasyonunu iyileştirirken diyetle tuzun artırılması saturasyonu kötüleştirir.
- 2.** EIB'li bireylerde diyetle tuzun bir hafta süreyle kısıtlanmasının egzersiz sonrasında solunum fonksiyonlarındaki gelişmeye etkisi hemen hemen 2 haftalık kısıtlamanın yaptığı etkiye eşittir.

3. Hem normal hem de yüksek tuz diyetinde sodyum ve klor iyonlarının her ikisi de EIB şiddetine katkıda bulunmaktadır (Mickleborough 2008).

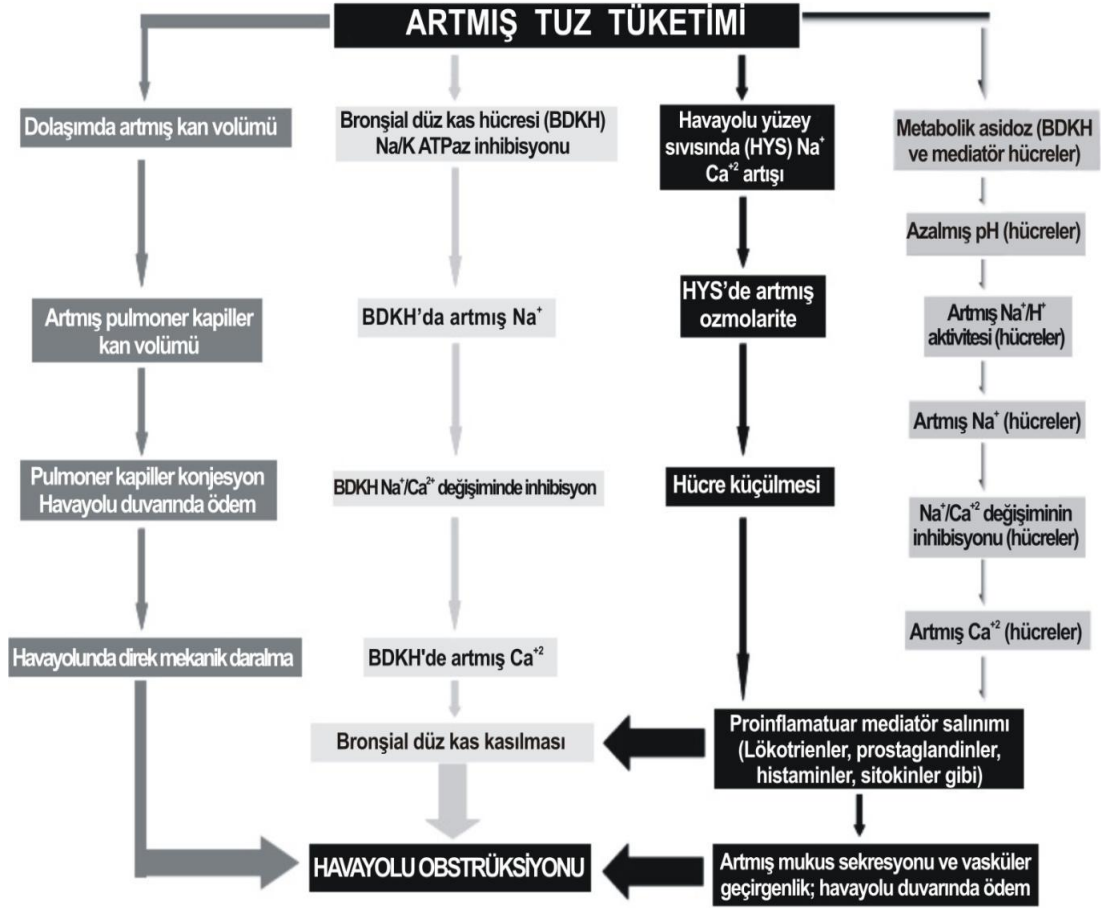


Şekil 1.5.1.1. Diyetle tuz alımı ve egzersiz sonrası FEV₁'deki düşüş (Mickleborough 2008).

Diyetle alınan tuz birden fazla fizyolojik mekanizma ile EIB'yi etkileyebilir (Şekil 1.5.1.2). Sodyum ve klor iyonları havayolu hücrelerinden bronkokonstriktör mediyatörlerin salınımına ve havayolu düz kasının kontraktilesine etki eder. Diyetle alınan tuz miktarındaki değişimler havayolu ozmolaritesini de direkt olarak etkiler. Yine diyetle alınan tuzun vasküler hacim ve mikrovasküler basınç üzerinde güçlü etkisi söz konusudur ki bu da mukozal ödeme ve havayolu lümeninin daralmasına yol açar (Mickleborough ve ark 2005). Diyetle alınan tuzun kısıtlanması inflamasyonu, vasküler hacim ve mikrovasküler basınçtaki değişimleri etkileyerek FEV₁'deki düşüşleri iyileştirebilmektedir (Gotshall ve arkadaşları 2004, Mickleborough ve arkadaşları 2005).

Diyetle alınan tuzun havayolu duyarlılığındaki rolü kesin olmamakla birlikte hücrel iyon transportunda değişimlere yol açabilir. Sodyum akışında artış ve Na-K ATPaz'ın inhibisyonuyla birlikte hücre içi sodyum seviyesini normal değerde tutmak üzere Na-Ca değişimi başlıca mekanizma haline gelir. Bu değişim hücre içi serbest kalsiyumunda yükselişe ve bronşial düz kas kontraksiyonunda bir artışa neden olur. Metabolik asidoz ve hipertansiyon arasındaki ilişki hücrel seviyede sadece böbrek

hücrelerinde değil düz kas ve mast hücrelerinde de mevcuttur ve bu hücrelerdeki değişimler EIB patogenezinde oldukça önemlidir (Mickleborough ve ark 2001a).



Şekil 1.5.1.2. Diyetle alınan tuzun EIB'ye etkisi (Mickleborough 2008).

Birkaç araştırmada, diyetle tuz yüklenmesine bağlı olarak EIB'nin şiddetlenmesinde etkili olan muhtemel mekanizmalar tanımlanmıştır. EIB hayvan modelinin kullanıldığı çalışmaya göre (Mickleborough ve ark 2001b) astımlı bireylerdeki egzersize bağlı havayolu daralması ve kobaylardaki hiperpneye bağlı havayolu obstrüksiyonunun (HBHO) mekanizmaları benzerdir. Yüksek tuz içeriği olan diyetin normal tuz içeriği olana kıyasla HBHO cevabını artırdığı ve bu etkiye LT metabolizmasındaki değişimlerin aracılık ettiği ortaya konulmuştur.

1.5.2. Antioksidan Takviyesi

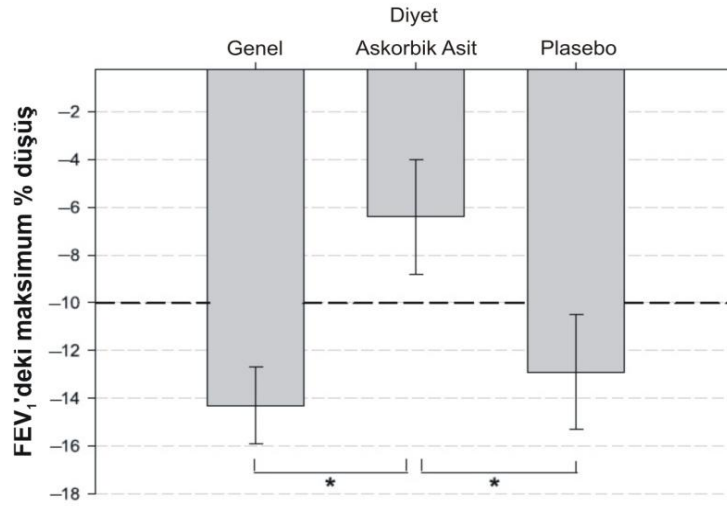
Epidemiyolojik araştırmalar diyetle antioksidan alınımı ve solunum hastalıklarının gelişimi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Benzer bir ilişki astım ile C vitamini, E vitamini, β karoten, selenyum, mangan ve çinko gibi antioksidan maddeler arasında da vardır. Astımlı bireylerde serum antioksidan seviyesi daha düşüktür ve C vitamini ile astım şiddeti birbiriyle ilişkilidir. Astımlı hastalarda antioksidan kaybına bağlı olarak reaktif oksijen/nitrojen türlerinin (ROS/RNS) seviyesi yükselir ve oksidatif stres artar. Astımla ilgili yapılan araştırmalar C, E vitaminlerinin ve selenyumun koruyucu etkisine işaret etmektedir. EIB ile ilgili antioksidan takviyesi yapılan girişimsel araştırmalar β -karoten, likopen ve denatüre olmamış whey proteininin solunum fonksiyonlarının gelişiminde etkili olduğunu ortaya koymaktadır (Baumann ve ark 2005). Neuman ve arkadaşları (1999) EIB'li bireylerle yaptıkları araştırmada bir hafta süreyle günlük 64 mg β -karoten alan grupta egzersiz sonrası FEV₁'deki ortalama düşüşü % 5.15, plasebo grubunda % 25.15 olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlar β -karotenin egzersiz sonrası solunum fonksiyonları üzerindeki koruyucu etkisini ortaya koymaktadır. Yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada (Neuman ve ark 2000) bir hafta süreyle 30 mg'lık likopen (LYCO-MATO™) takviyesinin egzersiz sonrası FEV₁'de önemli bir gelişme sağladığı ifade edilmiştir (likopen takviyesi alan grupta egzersiz sonrası FEV₁'deki düşüş % 14.7, plasebo grubunda % 26.5).

C ve E vitaminleri, β karoten, likopen ve whey protein gibi antioksidan takviyelerin de EIB tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. 3 haftalık 500 mg/gün askorbik asit ve 300 mg/gün α -tokoferol takviyesinin plaseboya kıyasla egzersiz sonrası FEV₁'i iyileştirdiği rapor edilmiştir (Murphy ve ark 2002).

Baumann ve arkadaşları (2005), 8 haftalık whey protein takviyesinin bireylerde EIB şiddetini azalttığını bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre 4 ve 8 haftalık takviyelerden sonra FEV₁ ve FEF₂₅₋₇₅'de önemli gelişme sağlamakta ve 8 haftalık whey protein takviyesi daha etkili olmaktadır. Tecklenburg ve arkadaşları (2007), 2 haftalık 1500 mg/gün askorbik asit takviyesinin EIB şiddetini, semptomların yoğunluğunu ve havayolu inflamasyon belirteçlerini azalttığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmaya göre askorbik asit takviyesi genel bir diyete ve plasebo diyetine göre

egzersiz sonrası FEV₁'deki maksimal düşüşü önemli derecede azaltmaktadır (Şekil 1.5.2.1).

Falk ve arkadaşları ise (2005), 19 adölesan sporcuyla yaptıkları çalışmada stres olarak maksimal kalp hızının % 85'inde 8 dakikalık koşu bandı egzersizini kullanmışlar ve likopenin günlük 30 mg dozunun egzersiz sonrası solunumfonksiyonlarını etkilemediğini bildirmişlerdir. Bununla beraber araştırmacılar elde ettikleri bu negatif sonucun sporcu popülasyonu için yeterince hassas bir egzersiz yoğunluğu seçilmemesinden, çevresel stresin azaltılmış olmasından (uygun nem ve sıcaklığa sahip ortam) veya göz ardı edilen diğer diyet faktörlerinden (diyetle yüksek miktarda sebze, meyve gibi doğal antioksidan kaynaklarının alınmış olması) kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir.



Şekil 1.5.2.1. Antioksidan takviyesi ve egzersiz sonrası FEV₁'deki düşüş (Tecklenburg ve ark 2007).

Artmış ROS/RNS antioksidan savunmasını aşabilir ve sıklıkla EIB'de bronkokonstriktör mediyatörlerden sorumludur. Bu inflamatuvar mediyatörlerin genleri redox-duyarlı transkripsiyon faktörleri olan nükleer faktör-kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein-1 tarafından düzenlenir. NF-κB indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) geninin upregülasyonuna, bu da bir havayolu inflamasyon belirteci olan eNO'nun artışına yol açar. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin upregülasyonu ve sisteinil-LT ve PG (prostaglandin) gibi proinflamatuvar eikosanoidlerin salınımıyla da

ilişkilidir (Rahman 2002). Tüm bunlardan dolayı askorbik asitin tümör nekroz faktör- α (TNF- α) aracılı NF- κ B aktivasyonunu blokladığının ortaya konulmuş olması oldukça önemlidir (Carcamo ve ark 2002).

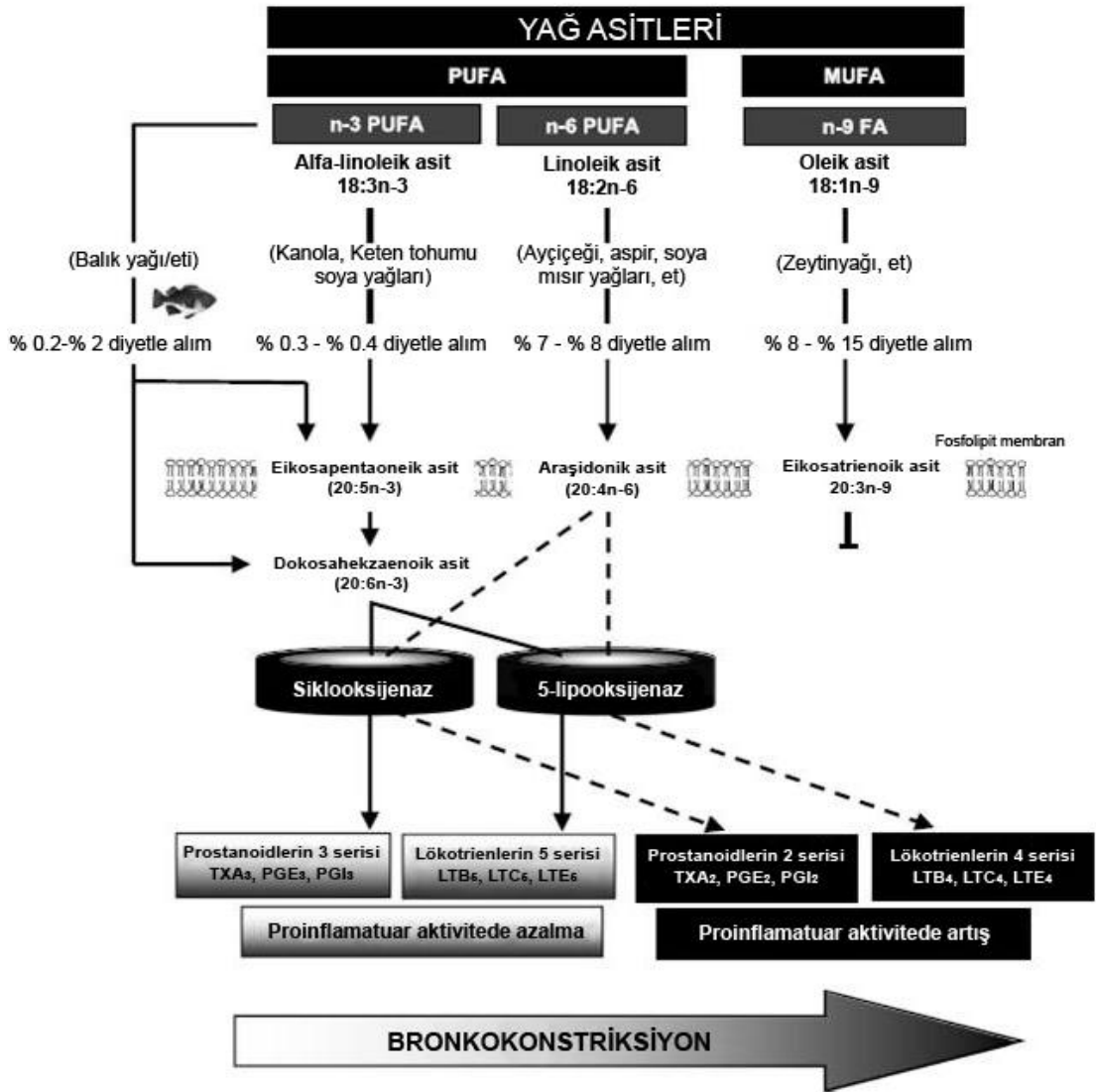
Askorbik asit takviyesi ile oksidatif stresin azaltılması egzersiz sonrasındaki havayolu daralmasını tamamen ortadan kaldırmaz. Ancak uygun bir ilave tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir. Antioksidanların EIB'yi hafifletici etkisinin ortaya çıkabilmesi için yüksek dozlarının kullanımı tavsiye edilmektedir. İleride yapılacak olan ilave çalışmalarla antioksidan kombinasyonlarının havayolu disfonksiyonunu düzeltmede daha etkili olup olmadığı veya yüksek antioksidan içerikli doğal gıdaların (taze meyve ve sebzeler) kullanımıyla diyetle yapılan düzenlemelerin EIB'ye karşı koruma sağlamada askorbik asit takviyesi kadar etkili olup olmayacağı açıklığa kavuşturulabilir.

1.5.3. Balık Yağı Takviyesi

Son 30 yıl içerisinde balık yağının tedavi edici özelliği üzerinde çokça durulmuş ve romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve astım gibi inflamatuvar koşullardaki etkisi ortaya konulmuştur. Balık yağı omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) yönünden zengin olup eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asitin (DHA) başlıca kaynağıdır (Mickleborough ve ark 2008).

EPA siklooksijenaz (COX)-2 ve 5-lipooksijenaz (5-LO) enzimlerinin substratı olarak araşidonik asit ile yarışır (Şekil 1.5.3.1). Araşidonik asit ile yer değiştiren EPA inflamatuvar eikosanoidlerin salınımını azaltır (Mickleborough ve ark 2009). Ayrıca lipoksin ve nöroprotektinler gibi n-3 PUFA kaynaklı mediatörler anti-inflamatuvar ve koruyucu özelliklere sahiptirler (Gorjao ve ark 2006). EPA kaynaklı metabolitler, araşidonik asit kaynaklı analoglarına kıyasla daha düşük biyolojik aktiviteye sahiptirler (Mickleborough ve ark 2008). Eskimolarda akciğer hastalıklarının prevalansı düşüktür ve n-3 yağ asitleri yönünden zengin diyetle beslenmeleri bu durumun nedeni olarak gösterilmiştir. Çünkü n-3 yağ asitleri bronkokonstriktif lökotrienlerin üretimini azaltmaktadır (Schwartz 2000).

Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada balık yağı kaynaklı n-3 yağ asitlerinin kalp (Di Minno ve ark 2010, McKenney ve Sica 2007), beyin (Jicha ve Markesbery 2010) hastalıklarından kansere (Murphy ve ark 2011, Hardman 2004) kadar birçok hastalıkta faydalı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca n-3 yağ asitleri diyabetli hastalarda glisemik kontrolü de sağlar (Kris-Etherton ve ark 2000). Diyetle yüksek miktarda EPA ve DHA alınması hamileliğin kalitesini artırarak fetüsün beyin gelişimini destekler (Bourree 2007).



Şekil 1.5.3.1. Diyetle alınan n-3 PUFA'nın anti-inflamatuar cevap üzerindeki etkisi (Mickleborough ve Rundell 2005).

Hiperaktif çocuklarla yapılan bir çalışmada (Huss ve ark 2010) magnezyum ve çinko ile birlikte n-3 yağ asitleri takviyesinin dikkat, davranış ve duygu durumlarıyla ilgili problemleri düzeltmede daha etkili olduğu ortaya konulmuştur. Crohn hastalığının gerilemesinde de n-3 yağ asitleri etkilidir (Romano ve ark 2005). Okul öncesi çocuklarda n-3 yağ asidi tüketiminin azalmasıyla atopi riski artmaktadır (Hwang ve ark 2007).

İnsan sağlığı ve gelişimi üzerindeki faydalı etkilerine rağmen özellikle batı diyetinde n-3 yağ asitleri yeterli düzeyde değildir (Bourree 2007). İlk insanların diyetindeki n-6: n-3 oranı 1:1 iken bu değer günümüzde yaklaşık olarak 10:1 düzeyine kadar düşmüştür. Yemeklerle birlikte diyet takviyesi olarak ya da haftada iki defa veya daha fazla balık tüketimi ile alınan EPA ve DHA miktarı artırılabilir. Diyet takviyesi olarak balık yağı tüketimi ile diğer ilaçlar arasında dikkate değer bir etkileşim bugüne kadar bildirilmemiştir. En sık rastlanan yan etki ise balık aromasından kaynaklanan mide bulantısı ve iğrenme hissidir. Balık kokusu hissedilmediğinden mikroenkapsülasyon bu yan etkileri azaltmaktadır (Mol 2008).

Balık yağı kaynaklı EPA ve DHA, araşidonik asit metabolizmasının yolları olan siklooksijenaz-2 ve 5-lipooksijenazın ikili inhibisyonuna neden olabilir. EPA araşidonik asite kıyasla her iki yolda da daha az tercih edilen substrattır. Ancak substrat yarışı araşidonik asit kaynaklı eikosanoidlerin salınımını engeller. Böylece proinflatuar LT 4 serisi ve prostanooidlerin 2 serisinin üretimi ve inflamatuvar hücrelerden sitokin salınımı azalmış olur. Eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller ve alveolar makrofajlar direkt olarak sisteinil lökotrienlerin 4 serisini (C₄ – E₄) sentezleyebilir. Bunlar da damar geçirgenliğini ve düz kas hücrelerinin kasılmasını artırarak bronkokonstriksiyon ve vazokonstriksiyona neden olurlar. Sonuçta eozinofilik havayolu inflamasyonunu direkt olarak artırmış olurlar. EPA kaynaklı LT 5 serisi ve 4 serisi eşit aktiviteye sahiptirler. LTB₅ ve LTA₅, LTB₄'e kıyasla polimorfonükleer lökositlerde (PMNL) kemotaktik ve agregasyon cevaplarında zayıf ve kısmen de antagonisttir. Balık yağı tüketimi ile inflamatuvar hücre membranlarında araşidonik asit ile EPA kısmen yer değiştirir ve böylece n-3 PUFA'nın faydalı anti-inflatuar etkisi ortaya çıkmış olur. n-3 PUFA takviyesi nötrofillerde araşidonik asit konsantrasyonunu düşürür ve LT üretimini azaltır (Mickleborough ve Rundell 2005).

Üç yaş altındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada (Minns ve ark 2010) iki ay süreyle günde 130 mg DHA takviyesinin gelişimi ve respiratuvar sağlığı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. C vitamini ve çinko ile birlikte yapılan omega-3 yağ asidi takviyesi astımlı çocuklarda solunum fonksiyonlarını geliştirmekle birlikte balgamdaki eozinofil sayısını ve diğer inflamatuvar markırların miktarını azaltmaktadır (Biltagi ve ark 2009). Farklı yaş gruplarındaki çocuklara n-3 yağ asidi takviyesinin yapıldığı çalışmalarda (Covar ve ark 2010, Mihrsihahi ve ark 2004, Nagakura ve ark 2000, Hodge ve ark 1998) diyetle alınan yüksek miktardaki EPA ve DHA'nın inflamatuvar süreci baskıladığı, astım ataklarını ve bronşiyal hiperreaktiviteyi azalttığı ortaya konulmuştur.

Mickleborough ve arkadaşları (2003) 10 EIB'li ve 10 EIB'siz toplam 20 elit sporcu ile yaptıkları çalışmada n-3 PUFA takviyesinin EIB şiddetini azalttığını ilk defa belirtmişlerdir. Bu çalışmada 3.2 g EPA ve 2.2 g DHA içeren balık yağı kapsülleri 3 hafta süreyle günlük olarak EIB'li ve kontrol grubundaki sporculara verilmiştir. Diyetin kontrol grubundaki bireylerde egzersiz öncesi veya sonrası solunum fonksiyonlarını etkilemediğini ancak EIB'li grupta n-3 PUFA diyetinin normal ve plasebo diyetine kıyasla egzersiz sonrası solunum fonksiyonlarını geliştirdiğini gözlemlenmiştir. Balık yağı diyetinin egzersiz sonrası 15 dakikadaki FEV₁ düşüşünü azaltmıştır. Dokularda n-3 PUFA konsantrasyonunun artmasına karşılık idrar ve kan eikosanoidleri (LTE₄, 9 α ,11 β -PGF₂ ve LTB₄) ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-1 β) önemli miktarda azaldığı bildirilmiştir.

1.5.4. Kafein

Bir metillenmiş ksantin alkaloidi (1, 3, 7- trimetilksantin) olan kafeinin diüretik, solunumsal, kardiyovasküler ve merkezi stimülan etkisi bilinmektedir. Kafeinin başlıca kaynakları kahve, çay ve kafeinli kola içecekleridir. Kafein, immünomodulatör, anti-inflamatuvar ve bronş koruyucu etkileri olan teofilin ile ilişkilidir. Bronkodilatör olarak sınıflandırılmasına rağmen, teofilinin kronik astımı kontrol kapasitesi yüksek olup buna kıyasla bronkodilatör aktivitesi daha düşüktür. Kafein, fosfodiesterazı inhibe edip siklik adenozin monofosfatı (cAMP) stimüle ederek bronşial düz kasların gevşemesini sağlar, ayrıca, prostaglandin sentezini

uyararak cAMP artışını indükler. Kafeinin astımlı bireylerde havayolu çapını 4 saate kadar artırmakta olduğu öne sürülmektedir (Bara ve Barley 2001).

EIB'li bireylerde kafeinin solunum fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kivity ve arkadaşları (1990), EIB'li 10 astım hastasında kafeinin iki farklı dozunun (3.5 mg/kg ve 7 mg/kg) etkisini araştırmışlardır. Egzersiz sonrası plasebo grubunda, FEV₁ bazal değere göre % 25 düşerken, kafeinin yüksek dozu bu düşüşü % 10 azaltmıştır ki bu da istatistiksel olarak anlamlıdır. Kafeinin düşük dozu istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulgular 7 mg/kg dozlarında olmasına rağmen, kafeinin 3.5 mg/kg dozu da EIB'ye karşı koruma doğrultusunda bir eğilim göstermiştir. Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma modelini kullanan Duffy ve Phillips (1991), 11 EIB'li bireyde kefeinin 5 ve 10 mg/kg'lık dozunun egzersiz sonrası solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada stres olarak ökapnik hiperventilasyon kullanılmıştır. Kafeinin 5 fincan kahveye eşdeğer olan yüksek dozu, FEV₁ düşüşünde plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma sağlamıştır. Kafein alımının EIB üzerindeki etkisini inceleyen bu iki araştırmada da deneklerin egzersiz sonrası solunum fonksiyonlarının subklinik seviyede önemli derecede geliştiği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, bronkodilatasyonu indüklemek için gereken kafein dozu, genel diyet alımları ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.

Normal miktarlarda kafeinin (günlük 1 ila 4 fincan) sadece orta düzeyde diürece neden olduğu ileri sürülmesine rağmen, kronik, yüksek dozda kafeinin sıvı-elektrolit dengesizliği ile sonuçlanıp sonuçlanmadığını belirlemek için ilave araştırmaların yapılması gerekmektedir. Bu etkisi, kafein alımı ile EIB şiddetini azaltma yaklaşımını düşünen bir sporcu tarafından göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca sporcular, bu çalışmalarda kullanılan yüksek dozların kafeinin IOC'nin 12 mg/mL sınırını aşan idrar konsantrasyonlarına yol açacağını ve büyük ihtimalle pozitif test sonucuna neden olabileceğini bilmelidirler (Mickleborough 2008).

VanHaitsma ve arkadaşları (2010), albuterol ve kafeininin birlikte ve ayrı ayrı kullanımlarının EIB üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar albuterol (artı plasebo kafein) ve kafein (9 mg/kg) alımından sonra egzersiz sonrası FEV₁'deki düşüşler arasında bir fark olmadığını ve albuterol ve kafein+albuterol kullanımında

FEV₁'deki düşüşlerin benzer olduğunu ifade edilmiştir. Bu çalışmadan çıkarılabilecek iki sonuç vardır. Birincisi kafein ve albuterolün EIB üzerindeki koruyucu etkileri eş değerde olduğudur. İkincisi ise albuterol ve kafeinin birlikte kullanımının egzersiz sonrası solunum fonksiyonlarında ilave bir gelişme sağlamamasıdır. Kafein albuterole alternatif olarak kullanılabilir ve kısa etkili β_2 -agonistlerin günlük kullanımı ile ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler ortadan kaldırılabılır.

Şu ana kadar yapılmış olan çalışmalar diyetle yapılacak bazı değişikliklerin EIB şiddetini azaltabileceği yönünde deliller sunmaktadır (Çizelge 1.5.4.1). Çeşitli beslenme faktörlerinin kombinasyonları EIB şiddetini hafifletmede tek olarak kullanılmalarından daha etkili olabilir. Diyetle yapılan düzenlemeler farmakolojik tedavilerdeki kadar olmasa da subklinik seviyede solunum fonksiyonlarını geliştirmektedir.

Çizelge 1.5.4.1.Çeşitli diyet faktörleri ve EIB'ye etkileri.

Uygulama	Alınan doz	Etki mekanizması
Diyetle alınan tuzun kısıtlanması	1-2 hafta 1500-2400 mg/d Na	Anti-inflamatuar Pulmoner kapiller kan volümünde azalma
Balık yağı takviyesi	3 hafta 3.2 g/d EPA ve 2.2 g/d DHA	Anti-inflamatuar
Vitamin C	500-2000 mg, egzersizden 1-2 saat önce 2 hafta, 1500 mg/d	Anti-inflamatuar
B-karoten	1 hafta, 64 mg/d	Anti-inflamatuar
Likopen	1 hafta, 30 mg/d	Anti-inflamatuar
Vitamin C ve E	3 hafta, 5000 mg/d Vitamin C 33 IU/d Vitamin E	Anti-inflamatuar
Whey protein	8 hafta, 30 g/d	Anti-inflamatuar
Kafein	7-10 mg/kg, egzersizden 1.5-2 saat önce	Bronkodilatasyon

Bu çalışmanın amacı balık yağı kaynaklı omega-3 yağ asitlerinin astımı bulunmayan obez ve obez olmayan çocuklarda EIB üzerine olan etkisini araştırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma randomize, çift kör ve plasebo kontrollüydü.Çalışma protokolüSelçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (31 Mart 2011 tarihli 2011/101 sayılı karar).

Çalışmaya 10-13 yaşları arasında 73 çocuk katıldı. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji bölümünde fiziki muayene ve rutin kontrolleri yapılan çocuklar Spor Fizyolojisi Bilim DalıEgzersiz Fizyolojisi Laboratuvarı'nda teste tabi tutuldu.

2.1. Katılımcılar

Çalışmaya fiziki muayene ve rutin kontrollerden sonra dahil edilme kriterlerine uygun çocuklar davet edildi. 10-13 yaş arası obez veya obez olmayan sağlıklı bireyler çalışmaya kabul edildi. Hariç tutulma kriterleri ise doktor tanılı astımı, kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı, nöromüsküler hastalığı, gece horlaması veya morbid obez olma durumlarıydı.Çalışma protokolüne uygun olarak yapılacak bütün işlemler ayrıntılı bir şekilde anlatılarak hem katılımcıdan hem de velisinden yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı.Egzersiz Fizyolojisi Laboratuvarı'nda teste tabi tutulan 82 çocuktan 9'u takviyeleri düzenli kullanmadığı veya takviye alımını bıraktığı için çalışmadan çıkarıldı.Çocukların 73'ü önerilen takviyeyi düzenli kullanarak testi tamamlayabildi.Çocukların vücut kitle indekslerinin (BMI) persentil değerleri hesaplanarak (Öztürk ve ark 2011) persentil değeri % 95-97 olanlar obez,% 85'in altında olanlar ise obez olmayan gruba dahil edildi. Katılımcıların gruplara dağılımı Çizelge 2.1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1.1. Katılımcıların gruplara dağılımı.

	OBEZ		NONOBEZ		TOPLAM
	Balık yağı	Plasebo	Balık yağı	Plasebo	
EİB'li	10	9	10	8	37
EİB'siz	8	8	10	10	36
Toplam	18	17	20	18	
	35		38		73

2.2. Çalışma Dizaynı

Çocuklardan teste gelmeden en az iki saat önce hafif bir kahvaltı yapmaları istendi. Testten önceki 3 hafta boyunca katılımcıların balık yiyip yemedikleri, balık yağı takviyesi veya başka bir antienflamatuar takviye alıp almadıkları soruldu. Eğer almışlar ise test üç hafta sonrasına ertelendi. Yine katılımcılardan egzersiz öncesi dört saat içerisinde kısa etkili bronkodilatör kullanmamaları istendi. Çocukların test öncesi boy (Holtain Limited, İngiltere), bel ve kalça çevresi ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hassas terazi (Type HF 390, Philips) kullanılarak vücut ağırlığı ve vücut yağ oranları tespit edildi. Vücut kitle indekslerinin persentil değerleri Öztürk ve arkadaşlarının (2011) verilerine göre hesaplanarak obez olanlar belirlendi. Sekiz haftalık takviyenin ardından ise ölçümler ve laboratuvar testleri aynı şekilde tekrar edildi. Katılımcılara bütün testler sabah 09⁰⁰ - 11⁰⁰ saatlerinde yapıldı.

2.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Laboratuara gelen katılımcılara öncelikle solunum fonksiyon testlerini nasıl uygulayacakları öğretildi. Solunum fonksiyon testleri Quark b2 (Cosmed, Italy) kullanılarak yapıldı. Çocuklar kabul edilebilir bir zorlu vital kapasite (FVC) manevrasını başarınca kadar solunum fonksiyon testlerine devam edildi. Katılımcı istirahat halindeyken tekrar eden üç FVC manevrasından en iyi olanı değerlendirmeye alındı. Solunum fonksiyon testlerinin ardından bisiklet ergometresinde egzersiz stres testi uygulandı. Egzersizi takiben 3., 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda solunum fonksiyon testleri tekrar edildi. Egzersizden sonraki 30 dakika

içerisinde FEV₁ değerinde % 10 veya daha fazla düşüş olması durumunda EIB pozitif olarak kabul edildi. Katılımcılar randomize olarak balık yağı veya plasebo gruplarına ayrıldı. 8 hafta süreyle balık yağı grubundaki katılımcılara günlük EPA ve DHA içeriği 2.4 g olacak (2 x 2) dozda balık yağı kapsülleri verildi. Balık yağı kapsülleri 1000 mg'lık olup her bir kapsül 360 mg EPA ve 240 mg DHA içermektedir (Concentrated fish body oil, GNC, USA). Kontrol grubundaki çocuklara ise plasebo kapsülleri verildi. Plasebo kapsülleri saf zeytinyağı içeriğinde olup renk ve şekil yönünden balık yağı kapsülleri ile benzerdi (Extra virgin olive oil, Seagate, San Diego USA). Sekiz haftalık takviyenin sonunda katılımcılara egzersiz testi tekrar uygulandı. Takviye öncesinde olduğu gibi egzersiz öncesinde istirahat halindeyken ve egzersiz sonrasında 3., 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda solunum fonksiyon testleri uygulandı (Şekil 2.3.1).



Şekil 2.3.1. Solunum fonksiyon testleri.

2.4. Egzersiz Stres Testi

Egzersiz stres testi için çocuklar açısından daha güvenli ve adaptasyona uygun olan bisiklet ergometresi kullanıldı (Ergometrics 900, SensorMedics) (Şekil 2.4.1). İki dakikalık ısınmayı takiben belli bir yüke karşılık egzersiz devam ettirildi. İlk dört dakika hedef kalp hızına ulaşılacak şekilde yük artırıldı. Hedef kalp hızı maksimal kalp hızının $(220 - \text{yaş}) \% 85-95$ 'i olacak şekilde çocuğun yaşına göre hesaplandı. Hedef kalp hızına ulaşıldıktan sonra egzersiz 4 dakika süreyle daha devam ettirildi. Toplam test süresi 8 dakikaydı (Gökbel ve Ataş 1999, Cooper ve Storer 2003). Egzersiz sırasında çocuklar sürekli sözlü olarak cesaretlendirildi. Egzersiz boyunca bir kalp hızı ölçer (Polar S810i, USA) yardımı ile çocuğun kalp hızı monitörize edildi. Testler sırasında laboratuvar ortamının sıcaklığı 22-26 °C derece ve nispi nemi % 40-50 olacak şekilde ayarlandı.



Şekil 2.4.1.Egzersiz stres testi.

Başlangıç ve takviye sonrasında tekrar edilen egzersiz testlerinden önce ve sonrasolumun fonksiyon testlerinde elde edilen FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC ve PEF ölçümleri değerlendirildi. Egzersizden sonra 30 dakika içerisinde FEV_1 de gözlenen % 10 veya daha fazla bir düşüş olması halinde (Mickleborough ve ark 2008) EIB pozitif olarak kabul edildi.

2.5. İstatistiksel Analizler

Araştırmada elde edilen verilerin analizinde SPSS – Windows 15 paket programı kullanıldı. Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı, verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi, dağılımın normal olduğu görüldü. Tüm verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) hesaplandı. Katılımcıların takviye öncesi değerleri tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ile; takviye öncesi ve takviye sonrası ölçüm sonuçları arasında anlamlı fark olup olmadığı ise iki faktörlü varyans analizi ile test edildi. Farklılık gözlenen durumlarda farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Post Hoc testlerinden (Tukey) yararlandı. Katılımcıların farklı aralıklarla yapılan ölçümlerindeki anlamlılık düzeyini belirlemek amacıyla tekrarlı ölçümler için varyans analizi (One-way ANOVA for repeated measures) kullanıldı. Grupların takviye öncesi ve takviye sonrası ölçüm sonuçlarının grup bazında incelenmesinde eşli gruplar t-testi (paired samples t test) kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Katılımcıların Antropometrik Özellikleri

Katılımcıların antropometrik ölçümleri Çizelge 3.1.1’de verilmiştir. Obez katılımcıların (n=35) yaş ortalaması $11,4 \pm 1,1$, obez olmayan (n=38) katılımcıların yaş ortalaması $11,5 \pm 1,1$ olarak hesaplandı. Obez ve obez olmayan gruplar arasında yaş yönünden fark yoktu (F=0,419, p=0,519).

Obez katılımcıların antropometrik özellikleri karşılaştırıldığında 1., 2., 3. ve 4. gruplar arasında bu özellikler bakımından fark yoktu. Obez olmayan katılımcılar arasında da (5., 6., 7. ve 8. gruplar) anlamlı fark yoktu.

3.2. Katılımcıların Takviye Öncesi FEV₁, FVC, PEF ve FEV₁/FVC Değerleri

Katılımcıların takviye öncesi başlangıç FEV₁, FVC, PEF ve FEV₁/FVC değerleri arasında anlamlı fark olup olmadığı test edildi ve bu ölçümler Çizelge 3.2.1’de verildi.

Katılımcıların FEV₁ değerleri incelendiğinde 8 grubun takviye öncesi başlangıç FEV₁ değerlerinin birbirinden farklı olmadığı (F=0,964, p=0,465) görüldü. FVC değerlerinde (F=1,426, p=0,210) ve PEF değerlerinde de (F=0,395, p=0,902) gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Son olarak, takviye öncesi FEV₁/FVC oranları incelendiğinde bu değerlerin de gruplar arasında farklı olmadığı (F=0,762, p=0,621) gözlemlendi. Bu analizin yanı sıra katılımcıların takviye öncesi bazal FEV₁, FVC, PEF ve FEV₁/FVC değerleri obez olanlar ve obez olmayanlar olarak tekrar karşılaştırıldı. Elde edilen bulgular Çizelge 3.2.1’de verildi.

Obez katılımcıların takviye öncesi FEV₁ değerleri arasında fark görülmedi. Aynı analizler obez olmayan katılımcılar için de tekrarlandı ve başlangıç FEV₁ değerlerinin birbirlerinden farklı olmadığı görüldü. Tüm bu bulgular grupların takviye öncesi “denkliğini” ortaya koymada önemliydi.

Çizelge 3.1.1. Katılımcıların antropometrik özellikleri.

<i>Obez</i>								
	n	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	BMI (kg/m ²)	VYO (%)	Bel Çevresi (cm)	Kalça Çevresi (cm)
Grup 1	10	11,4±1,1	149,0±8,8	55,6±8,3	24,5±1,2	31,2±3,9	84,9±9,3	94,2±7,9
Grup2	8	11,6±1,1	148,5±7,7	53,0±6,0	24,5±1,1	30,4±3,6	85,1±5,4	92,3±6,6
Grup3	9	11,3±1,3	149,3±9,6	53,8±9,1	23,0±1,1	27,2±3,8	78,8±8,5	90,3±7,9
Grup 4	8	11,3±1,0	146,0±10,8	52,4±10,3	24,3±1,2	30,0±3,0	79,5±9,0	89,5±12,9
		F=0,143 p=0,933	F=0,299 p=0,826	F=0,194 p=0,899	F=0,410 p=0,747	F=1,947 p=0,142	F=1,405 p=0,260	F=0,500 p=0,685
<i>Obez Olmayan</i>								
		Yaş	Boy	Kilo	BMI	VYO	Bel Çevresi	Kalça Çevresi
Grup 5	10	11,8±1,1	145,0±8,5	39,7±7,9	18,7±2,1	19,5±3,9	62,1±5,2	78,4±7,3
Grup 6	8	11,4±0,7	139,9±10,6	35,1±6,3	17,9±1,9	19,6±4,3	63,4±7,4	77,0±7,4
Grup 7	10	11,3±1,3	142,2±10,3	36,4±7,7	17,9±2,3	19,5±5,2	64,8±9,4	75,9±8,4
Grup 8	10	11,5±1,3	139,3±8,6	34,0±6,7	17,8±2,1	18,9±6,7	62,3±7,2	75,6±7,7
		F=0,732 p=0,540	F=0,911 p=0,446	F=0,405 p=0,751	F=0,039 p=0,989	F=0,265 p=0,850	F=0,269 p=0,847	F=0,366 p=0,778

Grup 1: Obez EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 2: Obez EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 3: Obez EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 4: Obez EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup, Grup 5: Obez olmayan EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 6: Obez olmayan EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 7: Obez olmayan EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 8: Obez olmayan EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup.

BMI: Vücut kitle indeksi, VYO: Vücut yağ oranı

Çizelge 3.2.1. Obez ve obez olmayan katılımcıların takviye öncesi bazal FEV₁, FVC, PEF ve FEV₁/FVC değerlerinin karşılaştırılması.

Obez Gruplar						
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	F	p
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ±SS		
FEV ₁ (L/sn)	2,41±0,34	2,35±0,34	2,45±0,23	2,21±0,37	0,785	0,511
FVC (L)	2,60±0,41	2,59±0,42	2,74±0,50	2,47±0,50	0,469	0,706
PEF (L/sn)	4,43±0,66	4,17±0,65	4,21±0,63	4,51±1,22	0,348	0,791
FEV ₁ /FVC (%)	93,0±5,1	90,8±3,5	90,5±8,2	90,7±5,5	0,407	0,749
Obez Olmayan Gruplar						
	Grup 5	Grup 6	Grup 7	Grup 8	F	p
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ±SS		
FEV ₁ (L/sn)	2,28±0,37	2,08±0,36	2,11±0,61	2,14±0,56	0,320	0,811
FVC (L)	2,45±0,44	2,18±0,38	2,30±0,64	2,25±0,46	0,480	0,699
PEF (L/sn)	4,02±1,16	4,10±0,61	4,12±1,34	3,86±1,28	0,097	0,961
FEV ₁ /FVC (%)	93,7±5,1	95,4±3,5	91,8±8,9	93,2±3,8	0,584	0,630

Grup 1: Obez EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 2: Obez EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 3: Obez EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 4: Obez EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup, Grup 5: Obez olmayan EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 6: Obez olmayan EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 7: Obez olmayan EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 8: Obez olmayan EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup.
FEV₁: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar akım, FVC: Zorlu vital kapasite, PEF: Pik ekspiratuar akım.

3.3. Takviye Öncesi ve Takviye Sonrası FEV₁ Değerlerindeki Maksimal Düşüş Yüzdelerinin Karşılaştırılması

Araştırma kapsamında katılımcıların takviye öncesi ve takviye sonrası FEV₁ değerlerindeki maksimal düşüş yüzdelerinin değişimi incelendi. Elde edilen bulgular Çizelge 3.3.1'de verildi. Çizelge incelendiğinde FEV₁ değerindeki yüzde düşüşlerin gruplar arasında farklı olduğu görüldü.

Takviye öncesi ve takviye sonrası FEV₁ değerleri maksimal yüzde düşüşleri arasındaki değişimler karşılaştırıldı. Obez EIB'li balık yağı grubunda (Grup 1) gözlenen yüzde düşüş obez EIB'li plasebo grubunda (Grup 2) gözlenen düşüşten daha az idi (p<0.05). Benzer biçimde, obez EIB'li plasebo grubunda (Grup 1) gözlenen yüzde düşüş değeri hem obez EIB'siz balık yağı grubundan (Grup 3) hem

de obez EIB'siz plasebo (Grup 4) grubundan daha düşük idi ($p<0.05$). Yine obez EIB'li plasebo grubunda (Grup 2) gözlenen yüzde düşüş değeri obez olmayan EIB'siz balık yağı (Grup 7) ve plasebo (Grup 8) gruplarından daha düşük idi ($p<0.05$).

Katılımcıların FEV₁ değerlerine ilişkin ilk ölçümler (0.dk, 3.dk, 5.dk, 10.dk, 15.dk ve 30.dk) kontrol altına alındığında ikinci ölçümlerde anlamlı farklılık olup olmadığı kovaryans analizi ile de incelenmiştir. 3. ve 10.dakika FEV₁ değerleri balık yağı ($F_3=8.254$, $p=0.006$, $F_{10}=12.866$, $p=0.001$) gruplarında anlamlı olarak farklılık göstermektedir. 5., 15. ve 30.dk FEV₁ ölçümlerinde ise balık yağı ($F_5=7.278$, $p=0.009$, $F_{15}=8.613$, $p=0.005$, $F_{30}=6.853$, $p=0.011$) ve EIB ($F_5=10.054$, $p=0.002$, $F_{15}=5.183$, $p=0.026$, $F_{30}=6.141$, $p=0.016$) gruplarının ölçüm sonuçlarında anlamlı farklılık vardır. FEV₁ yüzde düşüşleri incelendiğinde ise balık yağı grubunda gözlenen düşüşler anlamlıdır ($F=24.820$, $p<0.05$) (Çizelge 3.3.2).

Çizelge 3.3.1. Katılımcıların FEV₁ değerlerindeki maksimal % düşüşler.

<i>Obez Gruplar</i>				
	Grup 1 (a)	Grup 2 (b)	Grup 3 (c)	Grup 4 (d)
FEV ₁ düşüş % (TÖ)	18,67±5,11	21,10±9,14 ^a	5,00±2,87 ^b	4,58±3,14 ^b
FEV ₁ düşüş % (TS)	3,04±3,59	18,03±11,61 ^a	6,63±8,28 ^b	2,97±3,26 ^b
	15,63±6,27	3,06±6,06 ^a	-1,63±8,05 ^b	3,16±5,91 ^b
<i>Obez Olmayan Gruplar</i>				
	Grup 5(e)	Grup 6(f)	Grup 7(g)	Grup 8(h)
FEV ₁ düşüş % (TÖ)	19,51±6,62 ^d	17,45±9,14 ^{cdeg}	6,42±1,78 ^{bef}	5,07±3,89 ^{bef}
FEV ₁ düşüş % (TS)	5,71±4,12 ^d	16,86±5,35 ^{cdeg}	3,76±2,38 ^{bef}	4,35±2,62 ^{bef}
	13,80±5,55 ^d	0,58±7,32 ^{cdeg}	2,66±3,12 ^{bef}	0,72±3,48 ^{bef}

Tüm değerler $p < 0.05$ düzeyinde anlamlıdır ($F=11,45$ $p=0,000$). Harfler anlamlılığın kaynağını göstermektedir. (TÖ: Takviye öncesi, TS: Takviye sonrası)
 Grup 1: Obez EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 2: Obez EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 3: Obez EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 4: Obez EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup, Grup 5: Obez olmayan EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 6: Obez olmayan EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 7: Obez olmayan EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 8: Obez olmayan EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup.

Çizelge 3.3.2. Katılımcıların takviye sonrası FEV₁ değerlerinin karşılaştırılması.

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
FEV ₁ 3.dak	11.327	1	11.327	282.670	0.000
Obezite	0.038	1	0.038	0.938	0.337
EIB	0.149	1	0.149	3.718	0.58
Balık yağı	0.331	1	0.331	8.254	0.006
Hata	2.565	64	0.040		
Toplam	380.907	73			
Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
FEV ₁ 5.dak	11.386	1	11.386	285.120	0.000
Obezite	0.015	1	0.015	0.365	0.548
EIB	0.402	1	0.402	10.054	0.002
Balık yağı	0.291	1	0.291	7.278	0.009
Hata	2.556	64	0.040		
Toplam	380.527	73			
Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
FEV ₁ 10.dak	11.465	1	11.465	189.578	0.000
Obezite	0.013	1	0.013	0.208	0.650
EIB	0.195	1	0.195	3.227	0.077
Balık yağı	0.778	1	0.778	12.866	0.001
Hata	3.871	64	0.060		
Toplam	376.789	73			
Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
FEV ₁ 15.dak	9.708	1	9.708	180.504	0.000
Obezite	0.037	1	0.037	0.691	0.409
EIB	0.279	1	0.279	5.183	0.026
Balık yağı	0.463	1	0.463	8.613	0.005
Hata	3.442	64	0.054		
Toplam	380.163	73			
Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	sd	Kareler ortalaması	F	p
FEV ₁ 30.dak	10.418	1	10.418	194.809	0.000
Obezite	0.012	1	0.012	0.228	0.635
EIB	0.328	1	0.328	6.141	0.016
Balık yağı	0.366	1	0.366	6.853	0.011
Hata	3.423	64	0.053		
Toplam	381.558	73			

3.4. Katılımcıların Takviye Öncesi ve Takviye Sonrası Sistolik Kan Basıncı, Diyastolik Kan Basıncı, Başlangıç-Bitiş Yüğü ve İstirahat Kalp Hızı Değerleri

Katılımcıların sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, başlangıç-bitiş yüğü, istirahat kalp hızı değerleri takviye öncesi ve takviye sonrasında ölçüldü ve takviyenin bu değerler üzerindeki etkisi incelendi. Elde edilen sonuçlar Çizelge 3.4.1'de verildi.

Katılımcıların takviye öncesi ve takviye sonrası sistolik, diastolik kan basınçları, başlangıç yükleri, bitiş yükleri ve istirahat kalp hızı değerleri karşılaştırıldı. Obez, EIB'li ve balık yağı takviyesi alan katılımcıların sistolik kan basıncı ($t=5,511$, $p=0.000$), başlangıç yük ($t=4,472$, $p=0.002$), bitiş yüğü ($t=7,776$, $p=0.000$) değerleri ve istirahat kalp hızı ($t=5,200$, $p=0.001$) değerleri takviye öncesi ve takviye sonrası ölçümlerinde anlamlı olarak farklıydı. Diğer grupların ortalamalarında da değişim gözlemlendi ancak bu değişim anlamlı değildi.

3.5. Katılımcıların FVC Değerlerindeki Değişim

Çizelge 3.5.1'de katılımcıların takviye öncesi ve takviye sonrasında FVC değerlerinde meydana gelen değişimler verildi.

Başlangıç değerlerine ilişkin analiz sonuçlarına bakıldığında, ortalama değerlerdeki farklılığın (takviye öncesi 0. dakika ile takviye sonrası 0. dakika) gruplar arası ($F=0,433$, $p=0,513$) ve grup / ölçümler arası ($F=1,316$, $p=0.257$) düzeyde anlamlı olmadığı görüldü. 3-30. dakika ortalamalarının karşılaştırılmasında da benzer sonuçlar elde edildi. Ortalama değerlerdeki farklılık (takviye öncesi 3-30. dakikalar ile takviye sonrası 3-30. dakikalar) gruplar arası ($F=5,554$, $p=0,021$) ve grup / ölçümler arası ($F=2,522$, $p=0.023$) düzeyde anlamlı değildi. En düşük FVC karşılaştırmalarından ise gruplar arası farklılık sınır düzeyde anlamlı ($F=8,722$, $p=0,004$) kabul edilebilecekken grup / ölçümler arası farklılığın anlamlı olmadığı ($F=2,574$, $p=0,021$) görüldü.

Çizelge 3.4.1. Grupların takviye öncesi ve takviye sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	Grup 8
		Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS
SKB (mm/Hg)	TÖ	112,5±7,9	112,2±10,9	109,4±5,6	103,8±9,2	108,0±11,4	106,9±5,3	107,0±9,2	109,5±6,9
	TS	103,5±7,8*	109,4±11,8	106,9±8,4	109,4±8,6	102,5±7,2	107,5±7,1	102,5±8,2	110,0±7,8
DKB (mm/Hg)	TÖ	67,0±9,2	67,8±9,4	64,4±6,8	63,7±7,9	66,0±8,4	65,0±5,3	67,0±6,0	65,0±3,3
	TS	62,5±7,5	68,3±10,3	62,5±4,6	66,2±4,4	61,5±5,3	64,4±6,8	61,5±5,3	67,0±4,2
Başlangıç yük (W)	TÖ	49,0±9,9	40,0±12,2	46,3±7,4	42,5±12,8	42,0±10,3	33,8±7,4	38,0±4,2	38,0±9,2
	TS	59,0±12,2*	47,2±15,6	55,0±7,6	48,8±14,6	51,0±11,0	39,4±8,6	44,0±6,0	45,0±13,5
Bitiş yükü (W)	TÖ	77,5±12,7	70,6±27,3	84,4±36,4	68,8±20,1	74,0±10,5	53,8±8,3	57,5±10,9	68,5±35,0
	TS	87,5±13,8*	70,6±24,3	81,3±18,7	68,8±20,5	76,0±11,7	56,3±10,3	65,5±17,6	72,0±37,5
İstirahat kalp hızı (atım/dk.)	TÖ	98,0±8,3	94,6±15,7	90,8±5,7	93,5±6,7	90,4±8,3	97,9±10,8	97,3±11,5	94,9±14,7
	TS	89,5±6,6*	96,4±17,9	88,0±6,6	95,4±7,4	86,5±9,6	98,9±15,8	93,3±10,0	98,6±13,5

$p < 0.05$

* Takviye öncesine (TÖ) göre takviye sonrası (TS) değerler farklı olduğunu ifade eder.

Grup 1: Obez EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 2: Obez EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 3: Obez EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 4: Obez EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup, Grup 5: Obez olmayan EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 6: Obez olmayan EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 7: Obez olmayan EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 8: Obez olmayan EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup.

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı.

Çizelge 3.5.1. Katılımcıların FVC değerleri.

	n	Takviye Öncesi			Takviye Sonrası		
		FVC (L)	FVC (L)	FVC (L)	FVC (L)	FVC (L)	FVC (L)
		0.dk	3-30.dk	en düşük	0.dk	3-30.dk	en düşük
		Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS
Grup 1	10	2,60±0,41	2,40±0,46	2,16±0,49	2,68±0,47	2,65±0,49	2,54±0,47
Grup 2	9	2,59±0,42	2,37±0,31	2,13±0,24	2,66±0,45	2,46±0,50	2,21±0,63
Grup 3	8	2,74±0,50	2,69±0,50	2,57±0,47	2,63±0,52	2,57±0,44	2,45±0,47
Grup 4	8	2,47±0,50	2,44±0,48	2,30±0,50	2,37±0,37	2,39±0,39	2,30±0,35
Grup 5	10	2,45±0,44	2,27±0,34	2,07±0,37	2,48±0,54	2,43±0,51	2,32±0,52
Grup 6	8	2,18±0,38	1,96±0,36	1,79±0,35	2,20±0,50	2,07±0,42	1,89±0,45
Grup 7	10	2,30±0,64	2,17±0,58	2,07±0,62	2,44±0,64	2,38±0,61	2,31±0,56
Grup 8	10	2,25±0,46	2,28±0,52	2,18±0,57	2,26±0,52	2,21±0,58	2,13±0,52

Grup 1: Obez EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 2: Obez EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 3: Obez EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 4: Obez EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup, Grup 5: Obez olmayan EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 6: Obez olmayan EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 7: Obez olmayan EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 8: Obez olmayan EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup.

3.6. Katılımcıların PEF Değerlerindeki Değişim

Çizelge 3.6.1'de katılımcıların takviye öncesi ve takviye sonrasında PEF değerlerinde meydana gelen değişimler verilmiştir.

Başlangıç PEF değerlerine ilişkin analiz sonuçlarına bakıldığında, ortalama değerlerdeki farklılık (takviye öncesi 0.dk ile takviye sonrası 0.dk) gruplar arasında anlamlı iken ($F=25,194$, $p=0,001$) grup / ölçümler arası ($F=2,621$, $p=0,019$) düzeyde anlamlı değildi. 3-30. dakika ortalamalarının karşılaştırılmasında da benzer sonuçlar elde edildi. Ortalama PEF değerlerindeki farklılık (takviye öncesi 3-30. dakikalar ile takviye sonrası 3-30. dakikalar) grup içi düzeyde anlamlı (ölçümler: $F=41,825$, $p=0,001$; gruplar-ölçümler: $F=3,696$, $p=0,002$) iken gruplar arası ($F=0,752$, $p=0,629$) düzeyde anlamlı değildi.

Çizelge 3.6.1. Katılımcıların PEF değerleri.

	n	Takviye Öncesi			Takviye Sonrası		
		PEF (L/sn) 0.dk	PEF (L/sn) 3-30.dk	PEF (L/sn) en düşük	PEF (L/sn) 0.dk	PEF (L/sn) 3-30.dk	PEF (L/sn) en düşük
		Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS
Grup 1	10	4,52±0,64	3,98±0,63	3,28±0,65	4,67±0,56	4,60±0,74	4,21±0,76
Grup 2	9	4,17±0,65	3,99±0,91	3,75±0,74	4,67±0,74	4,33±0,77	3,87±0,98
Grup 3	8	4,21±0,63	4,47±0,61	3,85±0,60	4,95±0,69	5,16±0,77	4,55±0,79
Grup 4	8	4,51±1,22	4,40±1,12	4,08±0,95	4,55±0,75	4,43±1,09	4,10±1,07
Grup 5	10	4,02±1,16	3,57±0,94	2,82±1,05	5,23±1,03	5,08±1,26	4,56±1,32
Grup 6	8	4,10±0,61	3,81±0,56	3,48±0,54	4,12±0,83	4,10±0,98	3,38±1,07
Grup 7	10	4,12±1,34	4,17±1,13	3,78±1,23	4,83±1,38	4,78±1,21	4,65±1,23
Grup 8	10	3,86±1,28	3,86±1,32	3,43±1,23	4,17±1,32	4,14±1,21	3,77±1,15

Grup 1: Obez EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 2: Obez EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 3: Obez EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 4: Obez EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup, Grup 5: Obez olmayan EIB'si olan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 6: Obez olmayan EIB'si olan plasebo takviyesi alan grup, Grup 7: Obez olmayan EIB'si olmayan balık yağı takviyesi alan grup, Grup 8: Obez olmayan EIB'si olmayan plasebo takviyesi alan grup.

4. TARTIŞMA

EIB egzersiz sırasında veya egzersiz sonrasında gelişebilen havayollarının geçici daralmasıdır. EIB'si bulunan bireylerde FEV₁'de belirgin düşüş olmakla birlikte FVC, PEF, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ gibi diğer solunum fonksiyon parametrelerinde de azalma meydana gelebilir. Antioksidan ve antienflamatuar etkiye sahip gıda takviyeleri ve alınan tuz miktarında yapılacak olan kısıtlama EIB'yi iyileştirmede etkili olabilir. EIB'nin patogenezinde rol alan mekanizmalar daha net anlaşıldıkça inflammatuar sürecin EIB'nin gelişiminde esas olabileceği hipotezi güçlenmektedir. Bu çalışmada güçlü antienflamatuar etkiye sahip olduğu bilinen balık yağı kaynaklı omega-3 yağ asitlerinin özellikle EIB'li obez çocuklarda EIB gelişmesi üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çocukluk çağındaki obezite solunum fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyen ve EIB prevalansını yükselten önemli bir faktördür. Obez adölesanlara ait rezidüel volüm, ekspirasyon yedek hacmi, rezidüel volüm/total akciğer kapasitesi oranı (RV/TLC) ve fonksiyonel rezidüel kapasite değerlerinin obez olmayan yaşlılarına kıyasla daha düşük olduğu spirometrik ölçümlerle gösterilmiştir (Rastogi ve ark 2014).Uzun süreli inhale kortikosteroid kullanımının solunum fonksiyonlarına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada(Ye ve arkadaşları 2013) bronşiyal provakasyon testine cevap olarak astımlı obez çocukların zorlu vital kapasite (FVC), FEV₁, FVC'nin % 25'indeki ekspiratuvar akım (MEF25 %) ve orta ekspiratuvar akım (MEF50 %) değerlerinde normal kiloya sahip çocuklara kıyasla daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir.

Kaplan ve Montana (1993) bizim çalışmamızda olduğu gibi astımı bulunmayan obez ve obez olmayan çocuklarda EIB'yi değerlendirmişlerdir.Çalışmalarında egzersiz testini takiben her üç dakikada bir solunum fonksiyon testlerini uygulayarak obez grupta 13 katılımcıdan 11'inde, kontrol grubunda ise 14 katılımcıdan 6'sında EIB'yi teşhis etmişlerdir. Obez grupta FEV₁'de ve FVC'nin orta yarısındaki ortalama zorlu ekspiratuvar akımdaki (FEF₂₅₋₇₅) yüzde düşüşün kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Araştırmacılar bu çalışmada ayrıca FEF₂₅₋₇₅'in düşme derecesi ile triceps skin-fold kalınlıkları arasında bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılara göre

özellikle deri altı yağ dokusunun miktarıyla ilişkili olarak obez çocuklarda bronkospazmın frekansı ve derecesi daha yüksektir.

673 normal, aşırı kilolu ve obez bireyin değerlendirildiği bir araştırmada (Wright ve ark 2010)BMI'deki artışın egzersize bağlı astım ataklarındaki artışla korele olduğu görülmektedir. Bu çalışmada egzersize bağlı astım ataklarının en sık görüldüğü grup obez katılımcılardan oluşan gruptur.

EIB'nin tedavisinde nonfarmakolojik çözümler aranırken kilo kaybının sağlanması, tuz diyeti, antioksidan veya antiinflamatuvar besin takviyeleri gibi farklı yöntemlerin etkinliği test edilmiştir. Van Leeuwen ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmaya göre 6 haftalık diyetle sağlanan kilo kaybı ve BMI'deki azalma EIB'li ve astımlı aşırı kilolu ve obez çocuklarda FEV₁'deki düşüş yüzdesini ve EIB şiddetini azaltmaktadır. Kilo kaybına bağlı olarak BMI persentil değerinin azalması EIB'nin düzelmesine katkıda bulunmakla birlikte her çocukta istenilen düzeyde kilo kaybını sağlamak mümkün olmayabilir. Obeziteye bağlı olarak EIB şiddeti artmakta, egzersiz sırasında EIB atakları gelişen çocuk ise hareketlerini kısıtlama yoluna gitmektedir. Bu şekilde obezite ve EIB birbirini etkileyerek bir kısır döngüye neden olmaktadır. Öncelikle EIB'nin iyileştirilip çocuğun hareketten kaçınmayacak hale gelmesi gerektiğini düşündüğümüz için çalışmamızda obez katılımcılara kilo kaybını sağlayacak herhangi bir diyet uygulamadan balık yağı takviyesi ile EIB'yi düzeltmeyi amaçladık.

Balık yağının romatoid artrit ve astım gibi inflamatuvar süreçlerdeki tedavi edici etkisi üzerinde çokça durulmaktadır (Flesher ve ark 2014, Farrukh ve Mayberry 2014, Sekhon-Loodu ve ark 2014). Balık yağı takviyesinin çocukların gelişimi ve hastalıkların tedavisinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. EPA ve DHA'nın çocuklarda kemik gelişimi üzerine önemli etkileri vardır. EPA kollajeni stimüle eder ve serum DHA konsantrasyonu kemik kütlesi ile ilişkilidir (Eriksson 2009). Çocukluk çağı psikiyatrik hastalıklarda ve fenilketonürlü çocukların motor aktivitelerinin geliştirilmesinde EPA ve DHA kullanımı olumlu sonuçlar vermiştir (Ryan ve ark 2010).

Çocuklarda yeterli düzeyde n-3 yağ asitlerinin tüketimi ileriye dönük olarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltır, trigliseritleri ve kan basıncını azaltır, HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterolde ise yükselme sağlar (Ayer ve ark 2009). Biz de yaptığımız çalışmada obez, EIB'li ve balık yağı takviyesi alan grupta sistolik kan basıncı (TÖ: 112,5±7,9, TS: 112,5±7,9) ve istirahat kalp hızı değerlerinin (TÖ: 98,0±8,3, TS: 89,5±6,6) azaldığını gözlemledik.

Arm ve arkadaşları (1988) orta düzeyde astımı bulunan 20 katılımcıya 10 hafta süreyle günlük 3.2 g EPA ve 2.2 g DHA takviyesi vererek bireylerin takviye öncesi ve sonrası spesifik havayolu iletimlerini, histamin ve egzersize karşı havayolu cevaplarını, pik ekspiratuvar akımlarını, semptom skorlarını ve bronkodilatör kullanımlarını değerlendirmişler, nötrofil kaynaklı total LTB üretiminde yarı yarıya azalma olurken egzersiz cevabında balık yağı ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada EPA ve DHA'nın antienflamatuar özelliklerini göz önünde bulundurarak obez ve obez olmayan çocuklara balık yağı takviyesi verdik. Arm ve arkadaşlarının (1988) aksine yalnızca izole EIB'si olan astımı bulunmayan bireyleri çalışmaya dahil ettik. Bu çalışmada günlük 2.4 g n-3 PUFA (360 mg EPA + 240 mg DHA) takviyesi alan 10 obez çocuğun tamamında EIB'nin iyileştiğini, obez olmayan 10 çocuktan ise 9'unun FEV₁ değerlerindeki azalmanın % 10'un altına düştüğünü gözlemledik. Obez plasebo grubundaki 9 çocuktan 2'sinde ve obez olmayan plasebo grubundaki 8 çocuktan yalnızca birinde EIB düzelme göstermiştir. Elde ettiğimiz bu bulgular balık yağı kaynaklı yağ asitlerinin EIB'nin tedavisinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Omega-3 yağ asitlerinin EIB tedavisindeki etkinliğine dair çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Mickleborough ve arkadaşları (2006), astımı bulunan 16 kişi ile yaptıkları çalışmada katılımcılara 3 hafta süreyle günlük 3.2 g EPA ve 2.0 g DHA takviyesi vermişler, takviye öncesinde ve sonrasında egzersiz uygulatmışlardır. Egzersizden önce, egzersizden sonraki 1., 5., 10., 15., 30., 45., ve 60., dakikalarda solunum fonksiyon testlerini uygulayarak FEV₁'deki yüzde düşüşü ve FVC, FEV₁/FVC ile FEF₂₅₋₇₅'deki değişimleri değerlendirmiş, indüklenmiş balgam örneklerinde eozinofil sayısı ile LTC₄, LTE₄, PGD₂, IL-1 β ve TNF- α düzeylerini ölçmüşlerdir. Araştırmacılar balık yağı takviyesi alan bireylerde inflamatuvar markırların plasebo diyetindeki bireylere kıyasla önemli ölçüde azaldığını ifade

etmişlerdir. Katılımcıların bazal FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde anlamlı fark görülmemiştir. Takviye sonrasında balık yağı alan gruptaki bireylerde FEV₁'deki yüzde düşüşün plasebo grubundakilere kıyasla önemli ölçüde az olduğunu bildirmişlerdir (Balık yağı grubunda % 8,1 ve plasebo grubunda % 21,3). Biz de çalışmamızda plasebo ve balık yağı gruplarında benzer sonuçlara ulaştık. Takviye öncesi ve takviye sonrası egzersiz stres testini takiben FEV₁ değerlerinde meydana gelen yüzde düşüşler kıyaslandığı zaman gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü (P < 0.05). FEV₁'deki yüzde düşüş takviye sonrasında obez EIB'si bulunan ve balık yağı takviyesi alan grupta (Grup 1) 3,0 ± 3,6 iken obez EIB'si bulunan ve plasebo kullanan grupta (Grup 2) 18,0 ± 11,6 idi. Obez gruplar arasında ve obez olmayan gruplar arasında başlangıç FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve PEF değerleri yönünden anlamlı fark bulunmamaktadır.

Görüldüğü gibi, balık yağı takviyesi alan çocuklarda FEV₁'deki yüzde düşüş plasebo grubuna göre daha azdır. Benzer bir farklılığı obez olmayan balık yağı ve plasebo grupları arasında da bulduk. EIB'li obez olmayan balık yağı grubunda takviye sonrasında FEV₁'deki yüzde düşüş 5,7 ± 4,1 iken EIB'li obez olmayan plasebo grubunda 16,9 ± 5,4 şeklindeydi. Katılımcıların takviye öncesi ve sonrası egzersizden sonraki 30. dakika içerisinde alınan FVC ölçümleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmamakla birlikte grup içindeki takviye öncesi ve sonrası ölçümler bazında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Obez ve obez olmayan gruplarda egzersizden sonraki FVC değerleri egzersiz öncesine göre artış göstermiştir (grup 1; TÖ 2,40 ± 0,46 – TS 2,65 ± 0,49, grup 5; TÖ 2,27 ± 0,34 – TS 2,43 ± 0,51). Yaptığımız bu araştırma izole EIB'si bulunan çocuklarda ve obez çocuklarda EIB'nin tedavisinde balık yağı kaynaklı omega-3 yağ asitlerinin etkili olabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Yirmi elit sporcuyla yapılan bir başka çalışmada (Mickleborough ve ark 2003) katılımcılara üç hafta süreyle günlük 3.2 g EPA ve 2.2 g DHA takviyesi verilmiştir. Katılımcıların takviye öncesinde ve sonrasında egzersize verdikleri solunum cevapları değerlendirilmiş, egzersizden sonra aralıklı olarak (1., 5., 10., 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda) solunum fonksiyon testleri tekrar edilmiştir. Balık yağı takviyesi alan grupta plasebo grubuna kıyasla inflamatuvar markırlardan anlamlı azalma tespit edilmiştir. Balık yağı grubunda FEV₁'deki yüzde düşüşün plasebo grubuna

kıyasla önemli düzeyde iyileştiğini bildirilmiştir. Bu bulgular elde ettiğimiz verilerle uyumluluk göstermektedir. Biz de sekiz haftalık balık yağı takviyesinin obez çocuklarda FEV₁'deki maksimal yüzde düşüşü iyileştirdiğini, FVC, FEV₁/FVC ve PEF gibi diğer solunum fonksiyon parametrelerini olumlu yönde etkilediğini tespit ettik.

Tecklenburg ve arkadaşları (2010) yirmi astımlı katılımcıyla yaptıkları çalışmada katılımcılara üç hafta süreyle günlük 10 mg montekulast ve /veya 3.2 g EPA ve 2.0 g DHA takviyesi vermişlerdir. Plasebo grubuna kıyasla omega-3, montekulast, omega-3 + montelukast alan grupların her üçünde de fraksiyonel eNO (FeNO)'nun ve sisteinil lökotrienlerin anlamlı şekilde azaldığını, omega-3 ve kombine takviye alan gruplarda 9 α , 11 β -prostaglandin F₂ düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir. Her üç grupta EVH sonrası FEV₁'deki yüzde düşüş oranlarının takviye sonrasında azaldığını ancak en etkili düşüşün balık yağı takviyesi alan grupta gözlemlendiğini ve balık yağı takviyesinin EIB tedavisinde etkili alternatif bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır.

Astımlı bireylere üç hafta süreyle n-3 PUFA takviyesinin verildiği bir başka çalışmada (Mickleborough ve ark 2013) takviye alımını takip eden iki hafta sonunda katılımcıların bronkodilatör kullanımında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmaya göre (Mickleborough ve ark 2013) EVH'yı takiben FEV₁'deki yüzde azalmabalık yağı takviyesi alan grupta normal diyete devam eden gruba ve plasebo grubuna kıyasla önemli düzeyde iyileşmiştir. Araştırmacılar (Mickleborough ve ark 2013) benzeri bir iyileşmeyi FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF değerlerinde de gözlemlemişlerdir. Bu bulgular çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgularla paralellik göstermektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Elde ettiğimiz bulgulara göre obez çocuklarda balık yağı kaynaklı omega-3 yağ asitlerinin kullanımı egzersize karşı havayollarında gelişen bronkokonstriksiyonu iyileştirebilmektedir. Obez çocuklarda tedavi edilmeyen EIB'nin obezite tablosunu daha da kötüleştirdiği aşıkardır.

Çalışmamızın verileri doğrultusunda balık yağının obez ve obez olmayan çocuklarda nonfarmakolojik bir tedavi yöntemi olabileceğini önermekteyiz. Balık yağının egzersizle gelişen bronşiyal aşırı duyarlılık ve egzersize bağlı bronkospazm üzerindeki etkileri ve etki mekanizmaları ile ilgili olarak literatürde az sayıda veri bulunmaktadır. Değişik yaş gruplarındaki etkinin daha iyi anlaşılabilmesi için farklı populasyonlarda yapılacak araştırmalara ve etki mekanizmalarının daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- Aitken ML, Marini JJ. Effect of heat delivery and extraction on airway conductance in normal and in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131:357-361.
- Anderson SD, Daviskas E. Pathophysiology of exercise-induced asthma: role of respiratory water loss. In: Weiler J, ed. *Allergic and Respiratory Disease in Sports Medicine.* New York, NY: Marcel Dekker; 1997:87-144.
- Anderson SD, Brannan JD, Chan HK. Use of aerosols for bronchial provocation testing in the laboratory: where we have been and where we are going. *J Aerosol Med* 2002;15:313-24.
- Anderson SD, Brannan JD. Methods for “indirect” challenge test including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:27-54.
- Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2005;5:116-122.
- Anderson SD, Caillaud C, Brannan JD. β 2-Agonists and exercise induced asthma. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2006; 31:163-180.
- Anderson SD, Sue-Chu M, Perry CP, Gratziou C, Kippelen P, McKenzie DC, Beck KC, Fitch KD. Bronchial challenges in athletes applying to inhale a beta2-agonist at the 2004 Summer Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:767-73.
- Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:225-235.
- Anderson SD, Kippelen P. Stimulus and mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction. *Breathe.* 2010;7:25-33.
- Arm JP, Horton CE, Mencia-Huerta JM, House F, Eiser NM, Clark TJ, Spur BW, Lee TH. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988;43:84-92.
- Arslan EA. Trabzon il merkezindeki amatör spor kulüplerinde futbol oynayan 8-18 yaş grubu çocuklarda egzersize bağlı astım sıklığı. *Karadeniz Teknik Üniversitesi Uzmanlık Tezi* 2009.
- Avital A, Uwyyed K, Berkman N, Bar-Yishay E, Godfrey S, Springer C. Exhaled nitric oxide is age-dependent in asthma. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:433-8.
- Avraham A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:207-14.
- Ayer JG, Harmer JA, Xuan W, Toelle B, Webb K, Almqvist C, Marks GB, Celermajer DS. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in early childhood: effects on blood pressure and arterial structure and function at age 8 y. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2009; 90: 438-446.
- Bara AI, Barley EA. Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev:* 2001;(4):CD001112.
- Baumann JM, Rundell KW, Evans TM, Levine AM. Effects of cysteine donor supplementation on exercise-induced bronchoconstriction. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1468-1473.
- Benckhuijsen J, Bos JW, Velsen E, Bruijn R, Aalbers R. Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacholine, adenosine 5'-monophosphate, and exercise in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:147-53.
- Biltagi MA, Baset AA, Bassiouny M, Kasrawi MA, Attia M. Omega-3 fatty acids, vitamin C and Zn supplementation in asthmatic children: a randomized self-controlled study. *Acta Paediatrica.* 2009; 98: 737-742.
- Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, Profita M, Bonanno A, Paterno A, Di Giorgi R, Chimenti L, Abate P, Mirabella F, Maurizio Vignola A, Bonsignore G. Airway cells after swimming outdoors or in the sea in nonasthmatic athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1146-52.

- Bourree JM. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2007; 61: 105-112.
- Boulet L-P, Turcotte H, Langdeau JB, Bernier MC. Lower airway inflammatory responses to high-intensity training in athletes. *Clin Invest Med* 2005;28:15-22.
- Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1277-84.
- Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1120-1126.
- Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, Chew N, Seale JP, Kumlin M. Inhibition of mast cell PGD2 release protects against mannitol-induced airway narrowing. *Eur Respir J* 2006;27:944-950.
- Bronsky EA, Yegen U, Yeh CM, Larsen LV, Della Cioppa G. Formoterol provides long-lasting protection against exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:407-412.
- Butcher JD. Exercise-induced asthma in the competitive cold weather athlete. *Current Sports Medicine Reports* 2006;5:284-288.
- Caillaud C, Le Creff C, Legros P, Denjean A. Strenuous exercise increases plasmatic and urinary leukotriene E4 in cyclists. *Can J Appl Physiol* 2003;28:793-806.
- Carcamo JM, Pedraza A, Borquez-Ojeda O, Golde DW. Vitamin C suppresses TNF alpha-induced NF kappa B activation by inhibiting I kappa B alpha phosphorylation. *Biochemistry* 2002;41:12995-13002.
- Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000;94:750-755.
- Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Giacco SR, Drobic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P; European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008;63:387-403.
- Carroll NG, Mutavdzic S, James AL. Distribution and degranulation of airway mast cells in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 2002;19:879-885.
- Chimenti L, Morici G, Paterno A, Bonanno A, Siena L, Licciardi A, Veca M, Guccione W, Macaluso F, Bonsignore G, Bonsignore MR. Endurance training damages small airway epithelium in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:442-9.
- Chow JS, Leung AS, Li WW, Tse TP, Sy HY, Leung TF. Airway inflammatory and spirometric measurements in obese children. *Hong Kong Medical Journal*. 2009; 15: 346-352.
- Crimi N, Mastruzzo C, Pagano C, Lisitano N, Palermo F, Vancheri C. Montelukast protects against bradykinin-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:870-2.
- Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):500-506.
- Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 106: 500-506.
- Covar R, Gleason M, Macomber B, Stewart L, Szeffler P, Engelhardt K, Murphy J, Liu A, Wood S, DeMichele S, Gelfand EW, Szeffler SJ. Impact of a novel nutritional formula on asthma control and biomarkers of allergic airway inflammation in children. *Clinical and Experimental Allergy*. 2010; 40: 1163-1174.

- Cooper CB, Storer TW. Egzersiz testleri ve yorumu. *Yüce yayınevi*.2003: 72-73
- Cummiskey J. Exercise-induced asthma: an overview. *Am J Med Sci* 2001;322: 200-203.
- Currie GP, Haggart K, Lee DK, Fowler SJ, Wilson AM, Brannan JD, Anderson SD, Lipworth BJ. Effects of mediator antagonism on mannitol and adenosine monophosphate challenges. *Clin Exp Allergy* 2003;33:783-8.
- Currie GP, Jackson CM, Lipworth GJ. Does bronchial hyperresponsiveness in asthma matter? *J Asthma* 2004;41:247-58.
- Custovic A, Arifhodzic N, Robinson A, Woodcock A. Exercise testing revisited. The response to exercise in normal and atopic children. *Chest* 1994;105:1127-1132.
- Davidson WJ, Mackenzie-Rife KA, Witmans MB, Montgomery MD, Ball GD, Egbogah S, Eves ND. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2013; 25. doi: 10.1002/ppul.22915. [Epub ahead of print]
- Di Minno MN, Tremoli EM, Tufano A, Russolillo A, Lupoli R, Di Minno G. Exploring newer cardioprotective strategies: ω -3 fatty acids in perspective. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 104(4): 664-680.
- Duffy P, Phillips YY. Caffeine consumption decreases the response to bronchoprovocation challenge with dry gas hyperventilation. *Chest* 1991;99:1374-1377.
- Duong M, Subbarao P, Adelroth E, Obminski G, Strinich T, Inman M, Pedersen S, O'Byrne PM. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. *Chest* 2008;133(2):404-411.
- Durand F, Kippelen P, Ceugniet F, Gomez VR, Desnot P, Poulain M, Préfaut C. Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers. *Int J Sports Med* 2005;26(3):233-237.
- Eriksson S, Mellström D, Strandvik B. Fatty acid pattern in serum is associated with bone mineralisation in healthy 8-year-old children. *The British Journal of nutrition*. 2009; 102 (3): 407-412.
- Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Airway narrowing measured by spirometry and impulse oscillometry following room temperature and cold temperature exercise. *Chest* 2005;128:2412-9.
- Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Impulse oscillometry is sensitive to bronchoconstriction after eucapnic voluntary hyperventilation or exercise. *J Asthma* 2006;43:49-55.
- Falk B, Gorev R, Zigel L, Ben-Amotz A, Neuman I. Effect of lycopene supplementation on lung function after exercise in young athletes who complain of exercise-induced bronchoconstriction symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:480-485.
- Farrukh A, Myberry JF. Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease. *World Journal of Clinical Cases*. 2014; 16: 250-252.
- Ferrari M, Segattini C, Zanon R, Bertaiola M, Balestreri F, Brotto E, Lo Cascio V. Comparison of the protective effect of formoterol and of salmeterol against exercise-induced bronchospasm when given immediately before a cycloergometric test. *Respiration* 2002; 69:509-512.
- Finnerty JP, Holgate ST. Evidence for the roles of histamine and prostaglandins as mediators in exercise-induced asthma: the inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen alone and in combination. *Eur Respir J* 1990;3:540-547.
- Flesher RP, Herbert C, Kumar RK. Resolvin E1 promotes resolution of inflammation in a mouse model of an acute exacerbation of allergic asthma. *Clinical Science*. 2014; 126: 805-814.
- Gorjao R, Verlengia R, Lima TM, Soriano FG, Boaventura MF, Kanunfre CC, Peres CM, Sampaio SC, Otton R, Folador A, Martins EF, Curi TC, Portioli EP, Newsholme P, Curi R. Effect of docosahexaenoic acid-rich fish oil supplementation on human leukocyte function. *Clinical Nutrition*. 2006; 25: 923-938.

- Gotshall RW, Mickleborough TD, Cordain L. Dietary salt restriction improves pulmonary function in exercise-induced asthma. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000;32:1815-1819.
- Gotshall RW, Rasmussen JJ, Fedorcak LJ. Effect of one week versus two weeks of dietary NaCl restriction on severity of exercise-induced bronchoconstriction. *J Exerc Physiol* 2004;7:1-7.
- Gökbel H, Ataş Ş. Egzersizle oluşan bronkospazm. *Genel Tıp Dergisi.* 1997; 7(2):111-115.
- Gökbel H, Ataş Ş. Exercise induced bronchospasm in nonasthmatic obese and nonobese boys. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness.* 1999; 39 (4): 361-364.
- Hallstrand TS, Moody MW, Aitken ML, Henderson WR Jr. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:586-93.
- Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2005a; 172: 679-686.
- Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR, Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005b;172:679-86.
- Hallstrand TS, Chi EY, Singer AG, Gelb MH, Henderson WR Jr. Secreted phospholipase A2 group X overexpression in asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(11):1072-1078.
- Hallstrand TS, Wurfel MM, Beyer R, et al. Genome-wide expression profiling in phenotypically distinct groups of asthmatics identifies overexpression of epithelial and mast cell genes in exercise-induced bronchoconstriction. Paper presented at the Aspen Lung Conference; June 4-7, 2008; Aspen, Colorado, June 6, 2008.
- Hallstrand TS, Henderson WR Jr. Role of leukotrienes in exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:18-25.
- Hardman WE. (n-3) Fatty acids and cancer therapy. *The Journal of Nutrition.* 2004; 134: 3427-3430.
- Hardy CC, Robinson C, Tattersfield AE, et al. The bronchoconstrictor effect of inhaled prostaglandin D2 in normal and asthmatic men. *N Engl J Med.* 1984;311:209-213.
- Hashimoto S, Gon Y, Matsumoto K, Takeshita I, Maruoka S, Horie T. Inhalant corticosteroids inhibit hyperosmolarity-induced, and cooling and rewarming-induced interleukin-8 and RANTES production by human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1075-80.
- Helenius I, 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(4):346-352.
- Helenius I, Ryttilä P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V, Haahtela T. Effect of continuing or finishing high-level 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(6):962-968.
- Hesieh CC, Goto H, Kobayashi H, Chow WC, Peng WH, Tang RB. Changes in serum eosinophil cationic protein levels after exercise challenge in asthmatic children. *J Asthma* 2007; 44(7):569–573.
- Hilberg T. Etiology of exercise-induced asthma: physical stress-induced transcription. *Current Allergy and Asthma Reports* 2007;7:27-32.
- Hodge L¹, Salome CM, Hughes JM, Liu-Brennan D, Rimmer J, Allman M, Pang D, Armour C, Woolcock AJ. Effect of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *The European Respiratory Journal.* 1998; 11:361-365.
- Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:374-380.

- Holzer K, Anderson SD, Chan HK, Douglass J. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:534-537.
- Holzer K, Brukner P. Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clin J Sport Med* 2004;14:134-138.
- Huss M, Völp A, Stauss-Grabo M. Supplementation of polyunsaturated fatty acids, magnesium and zinc in children seeking medical advice for attention-deficit/hyperactivity problems - an observational cohort study. *Lipids in Health and Disease.* 2010; 105.
- Hwang I, Cha A, Lee H, Yoon H, Yoon T, Cho B, Lee S, Park Y. N-3 polyunsaturated fatty acids and atopy in Korean preschoolers. *Lipids.* 2007; 42: 345-349.
- Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging.* 2010; 7: 45-61.
- Jones SL, Herbison P, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, Taylor DR. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *Eur Respir J* 2002;20:601-608.
- 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.
- Kanazawa H. Microvascular theory of exercise-induced bronchoconstriction in asthma: potential implications of vascular endothelial growth factor. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007; 6:133-137.
- Kanazawa H, Tochino Y, Asai K. Angiotensin-2 as a contributing factor of exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:390-5.
- Kaplan TA, Montana E. Exercise-induced bronchospasm in nonasthmatic obese children. *Clin Pediatr (Phila).* 1993;32(4):220-5.
- Khan DA. Exercise-induced bronchoconstriction: burden and prevalence. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1):1-6.
- Keskin O, Keskin M, Kucukosmanoglu E, et al. Exhaled RANTES and interleukin 4 levels after exercise challenge in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(5):303-8.
- Kim JH, Lee SY, Kim HB, Kim BS, Shim JY, Hong TJ, Hong SJ. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(2):162-166.
- Kivity S, Ben Aharon Y, Man A, Topilsky M. The effect of caffeine on exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 1990;97:1083-1085.
- Kris-Etherton PM, Taylor DS, Zhao G. Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient? *Journal of Cardiovascular Risk.* 2000; 7(5): 333-337.
- Kyle JM. Exercise-induced pulmonary syndromes. *Med Clin North Am.* 1994;78(2):413-21.
- Malmberg LP, Makela MJ, Mattila PS, Hammarén-Malmi S, Pelkonen AS. Exercise induced changes in respiratory impedance in young wheezy children and nonatopic controls. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:538-544.
- Mannix ET, Farber MO, Palange P, Galassetti P, Manfredi F. Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest* 1996;109:312-5.
- Mannix ET, Roberts M, Fagin DP, Reid B, Farber MO. The prevalence of airways hyperresponsiveness in members of an exercise training facility. *The journal of asthma* 2003; 40 (4): 349-55.
- Mannix ET, Roberts MA, Dukes HJ, Magnes CJ, Farber MO. Airways hyperresponsiveness in high school elite athletes. *The journal of asthma* 2004; 41 (5): 567-574.

- Mashalane MB, Stewart A, Feldman C, Becker P, de Charmoy S. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in Thokoza schoolchildren. *S Afr Med J* 2006;96:67-70.
- Mathe AA, Hedqvist P. Effect of prostaglandins F2 alpha and E2 on airway conductance in healthy subjects and asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111:313-320.
- McFadden ER Jr, Pichurko BM, Bowman HF, Ingenito E, Burns S, Dowling N, Solway J. Thermal mapping of the airways in humans. *J Appl Physiol.* 1985;58(2):564-70.
- McKenney JM, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(5): 715-728.
- McNeill RS, Nairn JR, Millar JS, Ingram CG. Exercise-induced asthma. *The Quarterly journal of medicine.* 1966;35(137):55-67.
- Mickleborough TD, Cordain L, Gotshall RW, Tucker A. A low sodium diet improves indices of pulmonary function in exercise-induced asthma. *J Exerc Physiol* 2000;3:46-54.
- Mickleborough TD, Gotshall RW, Kluka EM, Miller CW, Cordain L. Dietary chloride as a possible determinant of the severity of exercise-induced asthma. *Eur J Appl Physiol* 2001a; 85:450-456.
- Mickleborough TD, Gotshall RW, Rhodes J, Tucker A, Cordain L. Elevating dietary salt exacerbates hyperpnea-induced airway obstruction in guinea pigs. *J Appl Physiol* 2001b;91:1061-1066.
- Mickleborough TD, Muarray RL, Ionescu AA, Lindley MR. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1181-1189.
- Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:904-914.
- Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1335-1346.
- Mickleborough TD, Fogarty A. Dietary sodium intake and asthma: an epidemiological and clinical review. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60:1616-1624.
- Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* 2006;129:39-49.
- Mickleborough TD. A nutritional approach to managing exercise-induced asthma. *Exercise and Sports Science Reviews* 2008;17:135-144.
- Mickleborough TD, Lindley MR, Montgomery GS. Effect of fish oil-derived omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on exercise-induced bronchoconstriction and Immune function in athletes. *The Physician and Sports Medicine* 2008; 36(1):1-7.
- Mickleborough TD, Tecklenburg SL, Montgomery GS, Lindley MR. Eicosapentaenoic acid is more effective than docosahexaenoic acid in inhibiting proinflammatory mediator production and transcription from LPS-induced human asthmatic alveolar macrophage cells. *Clinical Nutrition.* 2009; 28(1): 71-77.
- Mickleborough TD, Vaughn CL, Shei RJ, Davis EM, Wilhite DP. Marine lipid fraction PCSO-524 (lyprinol/omega XL) of the New Zealand green lipped mussel attenuates hyperpnea-induced bronchoconstriction in asthma. *Respiratory Medicine.* 2013; 107(8): 1152-1163.
- Minns LM, Kerling EH, Neely MR, Sullivan DK, Wampler JL, Harris CL, Berseth CL, Carlson SE. Toddler formula supplemented with docosahexaenoic acid (DHA) improves DHA status and respiratory health in a randomized, double-blind, controlled trial of US children less than 3 years of age. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids.* 2010; 82(4-6): 287-293.
- Mihirshahi S, Peat JK, Webb K, Oddy W, Marks GB, Mellis CM; CAPS Team. Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2004; 15(6): 517-522.
- Mohsenin A, Blackburn M. Adenosine signaling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:54-9.

- Molphy J, Dickinson J, Hu J, Chester N, Whyte G. Prevalence of bronchoconstriction induced by eucapnic voluntary hyperpnoea in recreationally active individuals. *J Asthma*, 2014; 51(1): 44–50.
- Murphy JD, Ferguson CS, Brown KR, Harms CA. The effect of dietary antioxidants on lung function in exercise-induced asthmatics. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:155.
- Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *The European Respiratory Journal*. 2000; 16:861-865.
- Nanson CJ, Burgess JL, Robin M, Bernard AM. Exercise alters serum pneumoprotein concentrations. *Respir Physiol* 2001;127:259-65.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expertpanel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics; 2002. 2002;110:141-219.
- Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Prevention of exercise-induced asthma by a natural isomer mixture of beta-carotene. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:549-553.
- Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy* 2000;55:1184-1189.
- Nishio K, Odajima H, Motomura C, Nakao F, Nishima S. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchospasm assessed by FEV₁, FEF_{%25-75} in childhood asthma. *J Asthma* 2007;44:475–478.
- Ogston J, Butcher JD. A sport-specific protocol for diagnosing exercise-induced asthma in cross-country skiers. *Clin J Sport Med* 2002;12:291-5.
- Öztürk A, Borlu A, Çicek B, Altunay C, Ünalın D, Horoz D, Balcı E, Üstünbaş HB, Bayat M, Mazıcıoğlu MM, Hatipoğlu N, Kurtoğlu S, Kesim S, Őenol V. 0-18 yaş çocuk ve adölesanlarda büyüme eğrileri. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*.2011; 15(3): 112-129.
- Page S, Ammit AJ, Black JL, Armour CL. Human mast cells and airway smooth muscle cell interactions: implications for asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:1313-23.
- Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. 2005;128:3966-3974.
- Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastronarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med Sci Sports Exerc*.2007;39(9):1487-1492.
- Parsons JP, Baran CP, Phillips G, Jarjoura D, Kaeding C, Bringardner B, Wadley G, Marsh CB, Mastronarde JG. Airway inflammation in exercise induced bronchospasm occurring in athletes without asthma. *J Asthma* 2008;45(5):363-367.
- Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009;15:25-28.
- Parsons JP, Craig TJ, Stoloff SW, et al. Impact of exercise-related respiratory symptoms in adults with asthma: Exercise-Induced Bronchospasm Landmark National Survey. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(6):431–7.
- Pohjantahti H, Laitinen J, Parkkari J. Exercise-induced bronchospasm among healthy elite cross country skiers and non-athletic students. *Scand J Med Sci Sports* 2005;15:324-328.
- Pongdee T and Li J. T. Exercise induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110: 311-315.
- Provost-Craig MA, Arbour KS, Sestili DC, Chabalko JJ, Ekinci E. The incidence of exercise-induced bronchospasm in competitive figure skaters. *The Journal of Asthma* 1996; 33 (1): 67-71.
- Rahman I. Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002; 1(3) 291-315.
- Randolph C. An update on exercise-induced bronchoconstriction with and without asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2009;9:433-438.

- Randolph C. Pediatric exercise-induced bronchoconstriction: contemporary developments in epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013; 13(6): 662-671.
- Rastogi D, Bhalani K, Hall CB, Isasi CR. Association of pulmonary function with adiposity and metabolic abnormalities in urban minority adolescents. *Ann Am Thorac Soc*.2014;11(5):744-52.
- Rio-Navarro B, Cisneros-Rivero M, Berber-Eslava A, Espinola-Reyna G, Senra-Monge J. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. *Allergologia et Immunopathologia*. 2000; 28(1): 5-11.
- Romano C, Cucchiara S, Barabino A, Annese V, Sferlazzas C. Usefulness of omega-3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *World Journal of Gastroenterology*. 2005; 11(45): 7118-7121.
- Rorke S, Jennison S, Jeffs JA, Sampson AP, Arshad H, Holgate ST. Role of cysteinyl leukotrienes in adenosine 5'-monophosphate induced bronchoconstriction in asthma. *Thorax* 2002;57:323-7.
- 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.
- Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:208-213.
- Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA, Judelson DA. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004;125:909-15.
- Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br J Sports Med*.2005;39(4):232-6.
- Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:238-246.
- Rupp NT, Brudno DS, Guill MF. The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 1993;70:339-342.
- Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: A review of human studies. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2010; 82: 305-314.
- Santamaria F, Montella S, Greco L, Valerio G, Franzese A, Maniscalco M, Fiorentino G, Peroni D, Pietrobelli A, De Stefano S, Sperli F, Boner AL. Obesityduration is associated to pulmonary function impairment in obese subjects. *Obesity*. 2011; 19(8): 1623- 1628.
- Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71(1 supply): 393-396.
- Sekhon-Loodu S, Catalli A, Kulka M, Wang Y, Shahidi F, Rupasinghe RP. Apple flavonols and n-3 polyunsaturated fatty acid-rich fish oil lowers blood C-reactive protein in rats with hypercholesterolemia and acute inflammation. *Nutrition Research*. 2014; 34(6): 535-543.
- Shapiro GS, Yegen U, Xiang J, Kottakis J, Della Cioppa G. A randomized, double-blind, single-dose, crossover clinical trial of the onset and duration of protection from exercise-induced bronchoconstriction by formoterol and albuterol. *Clin Ther* 2002;24:2077-2087.
- Souza AC, Pereira CA. Bronchial provocation tests using methacholine, cycle ergometer exercise and free running in children with intermittent asthma. *J Pediatr* 2005;81:65-72.
- Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):383-389.
- Storms WW. Asthma associated with exercise. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005;25:31-43.

- Sue-Chu M, Karjalainen E-M, Laitinen A, Larsson L, Laitinen LA, Bjermer L. Placebo-controlled study of inhaled budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration*. 2000; 67(4): 417-425.
- Şekir U, Akova B, Gür H. Sporcularda egzersizle indüklenen bronkospazm. *Toraks Dergisi* 2004;5(1):39-46.
- Tahan F, Saraymen R, Gumus H. The role of lipoxin A4 in exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *J Asthma* 2008; 45:161-164.
- Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, Bai Y, Stager JM. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med* 2007;101: 1770-1778.
- Tecklenburg-Lund S, Mickleborough TD, Turner LA, Fly AD, Stager JM, Montgomery GS. Randomized controlled trial of fish oil and montelukast and their combination on airway inflammation and hyperpnea-induced bronchoconstriction. *PLoS One*. 2010; 5(10): e13487.
- Terada A, Fujisawa T, Togashi K, Miyazaki T, Katsumata H, Atsuta J, Iguchi K, Kamiya H, Togari H. Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1879-84.
- Ülger Z, Demir E, Tanaç R, Gökşen D, Gülen F. The Effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2006; 48: 43-50.
- VanHaitsma TA, Mickleborough T, Stager JM, Koceja DM, Lindley MR, Chapman R. Comparative effects of caffeine and albuterol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. *Int J Sports Med* 2010;31:231-236.
- Van Leeuwen JC, Hoogstrate M, Duiverman EJ, Thio BJ. *Pediatr Pulmonol.* Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children. 2013; Oct 25. doi: 10.1002/ppul.22932. [Epub ahead of print]
- Van Rensen ELJ, Hiemstra PS, Rabe KF, Sterk PJ. Assessment of microvascular leakage via sputum induction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1275-9.
- Voy RO. The U. S. Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm, 1984. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1986; 18 (3): 328-330.
- Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, Passali D, Randolph C, Storms W. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1349-1358.
- Weiler J, Anderson SD, Randolph CC, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105: 1-47.
- Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(4):732-737.
- Wilson BA, Bar-Or O, O'Byrne PM. The effects of indomethacin on refractoriness following exercise both with and without a bronchoconstrictor response. *Eur Respir J* 1994;7:2174-2178.
- Wright A, Lavoie KL, Jacob A, Rizk A, Bacon SL. Effect of body mass index on self-reported exercise-triggered asthma. *Phys Sportsmed*. 2010;38(4):61-6. doi: 10.3810/psm.2010.12.1826.
- Ye ZH, Huang Y, Wang Y, Wang DJ. Association between body mass index and lung function in children with asthma after corticosteroids inhalation. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013;15(11):983-6.
- Zietkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak M, Bodzenta-Lukaszyk A. Endothelin-1 in exhaled breath condensate of allergic asthma patients with exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Res* 2007; 8:76.

Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Skiecko R, Mroczko B, Szmitkowski M. Changes in RANTES and beta-thromboglobulin after intensive exercise in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:31-40.

7. EKLER


EK-A

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
ERAM TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

Toplantı Sayısı:05	Toplantı Tarihi: 31.03.2011
---------------------------	------------------------------------

Karar Sayısı:2011/101:Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Nilsel OKUDAN' ın "Astımı bulunmayan obez ve obez olmayan çocuklarda omega-3 yağ asitlerinin egzersize bağlı bronkospazm üzerine etkileri" başlıklı doktora tez çalışması ile ilgili 28.03.2011 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, doktora tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Nilsel OKUDAN' ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR
31.03.2011


Prof.Dr. Rahmi ÖRS
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EK-B

AYDINLATILMIŞ ONAM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Fizyolojisi Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek “*Astımı bulunmayan obez ve obez olmayan çocuklarda omega-3 yağ asitlerinin egzersize bağlı bronkospazm üzerine etkileri*” adlı bu araştırmayla ilgili bana Sayın Dr. Sevil Arı Yuca tarafından ayrıntılı bilgi aktarıldı. Bu bilgilerden sonra araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygıyla yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında araştırmadan çekilme hakkımın olduğunu biliyorum (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim*). Ayrıca, araştırmacılar tarafından da araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunuyla karşılaşırsam herhangi bir saatte, hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda, adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Tel:

İmza:

Katılımcıyla görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Doç. Dr. Sevil Arı Yuca

Tel:

İmza:

EK-C

AYDINLATILMIŞ ONAM (Veli)

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Fizyolojisi Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek “*Astımı bulunmayan obez ve obez olmayan çocuklarda omega-3 yağ asitlerinin egzersize bağlı bronkospazm üzerine etkileri*” adlı bu araştırmayla ilgili bana Sayın Dr. Sevil Arı Yuca tarafından ayrıntılı bilgi aktarıldı. Bu bilgilerden sonra kızım/oğlum araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildi.

Hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygıyla yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında araştırmadan çekilme hakkımın olduğunu biliyorum (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim*). Ayrıca, araştırmacılar tarafından da araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunuyla karşılaşsam herhangi bir saatte, hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda, adı geçen bu araştırma projesinde kızım/oğlum “katılımcı” olarak yer alma kararını aldı. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Tel:

İmza:

Katılımcıyla görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Doç. Dr. Sevil Arı Yuca

Tel:

İmza:

8. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Erzurum'da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Antalya ilinin Manavgat ilçesinde tamamladı. 2000 yılında girdiği Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği bölümünden 2005 yılında mezun oldu. 2005 yılında Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Öğretmenliği bölümünde yüksek lisansa başladı. 2008 yılında yüksek lisans eğitimini tamamlayarak aynı yıl içerisinde Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı. 7 Şubat 2011 tarihinde Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında öğretim görevlisi olarak işe başladı. Halen aynı Anabilim Dalında görev yapmaktadır.