

13-15 Yaş Grubu Kız Basketbol Oyuncularında Egzersiz Eğitiminin Doğal Öldürücü (Natural Killer) Hücre Sitotoksik Aktivitesine Etkisi

EFFECT OF EXERCISE TRAINING ON NKCA IN GIRL BASKETBALL PLAYERS AGED BETWEEN 13-15 YEAR-OLD

Mithat KOZ*, Gülfem ERSÖZ**, Saied MIRSHAHIDI***, Şehri ÇELEN****, Turgut İMİR*****, Aydan BABÜL*****

* Arş.Gör. Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu,
** Yard.Doç. Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu,
*** Arş.Gör. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı,
**** Arş.Gör. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD,
***** Prof.Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı,
***** Prof.Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Doğal öldürücü (NK) hücrelerinin sayısı ve işlevi egzersiz, cerrahi, akut MI; hipoksi ve hipovolemik şok gibi çeşitli olgulardan etkilenmektedir. NK hücre sitotoksik aktivitesi (NKSA) düzenli aerobik egzersiz ile artabilmektedir. 13-15 yaşlarındaki bireylerde düzenli aerobik egzersizin bazal NKSA üzerine etkileri açık değildir. Bu çalışmada 13-15 yaşlarındaki 8 antrene kız basketbol oyuncusu ile aynı yaş ve cinsteki sedanter kontrollerinin bazal NKSA, plazma kortizol ve büyüme hormonu (BH) düzeyleri araştırıldı. Çalışma sonunda iki grup arasında NKSA'de anlamlı farklılıklar olmadığı ($P > 0.05$), egzersiz grubu plazma BH ve kortizolünün kontrol grubundan daha yüksek olduğu ($P < 0.05$), kortizol ile NKSA arasında kuvvetli negatif ilişki olduğu gözlemlendi ve 13-15 yaşlarında yapılan yüksek şiddetteki düzenli aerobik egzersizin kız basketbol oyuncularında NKSA'ni arttırmadığı, egzersizden beklenen olumlu etkiyi yüksek kortizolün baskılayabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz eğitimi, natural killer hücre sitotoksik aktivitesi, NKSA, büyüme hormonu, kortizol

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:267-271

NK hücreleri uygun tümör hücrelerine virüsle bulaşmış hücrelere ve kemik iliği 4 hücrelerine karşı önceden duyarlılaştırmayı gerektirmeden in-vitro ve invivo sitotoksikite ifade edebilen bir lenfosit alt grubudur (1,2). Diğer immün sistem elemanları gibi NK hücrelerinin işlevleri ve sayısı fiziksel egzersiz, cerrahi akut MI,

Geliş Tarihi: 01.06.1995

Yazışma Adresi: Arş.Gör.Mithat KOZ
Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor
Yüksekokulu
06100 Tandoğan-ANKARA

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16

SUMMARY

Function and numbers of natural killer (NK) cells are affected by exercise training, surgery, acut myocardial infarction, hypoxia and hypovolemic shock. NK cell cytotoxic activity (NKCA) may be enhanced by regular aerobic exercise. Effect of such an exercise on NKCA is not clear in 13-15 age grup. In this study growth hormone, basal NKCA and basal cortisol levels in 13-15 year-old athletes and sedantary controls were investigated. We found no significant difference with respect to NKCA, however plasma growth hormone and cortisol levels were found to be higher in study grup than control grup. We suggest that regular exercise does not enhance NKCA and high level cortisol decrease the effect of exercise on NKCA.

Key Words: Exercise training, natural killer cytotoxic activity, growth hormone, cortisol

hipoksi ve hipovolemik şok gibi çeşitli streslerden etkilenmektedir (3).

Egzersiz eğitiminin immün sisteme etkisini araştırmak amacıyla atletlerin ve atlet olmayanların birbiri ile veya egzersiz programına alınan sedanter deneklerin egzersiz ve öncesi ve sonrası immün fonksiyonlarının kontrolleri ile karşılaştırıldığı pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir (3-20). Bu çalışmaların çoğunluğunda düzenli egzersiz eğitiminin dolaşımdaki lökosit, lenfosit veya lenfosit alt gruplarına herhangi bir önemli etkisi olmadığı gösterilmiştir. Diğer yandan insanda ve hayvanlarda yapılan çok sayıda çalışmada, düzenli egzersiz eğitimi-

nin NKSA de anlamlı artışlara yol açtığı (10-13), diğer bir kısım çalışmada ise böyle bir artışın söz konusu olmadığı (9,10,14-17) ifade edilmektedir.

Egzersizin yol açtığı immün değişikliklerin düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülen faktörler arasında glukokortikoidler ve büyüme hormonu (BH) da bulunmaktadır. Glukokortikoid olan kortizol immün sistemi baskılayıcı etkiler sergilerken, BH tam tersine immün sistemi geliştirici etkilere sahiptir. Bu iki hormonun kan konsantrasyonları egzersizin süresine, şiddetine ve tipine bağlı olarak değişmekle birlikte uzun süreli egzersiz eğitiminden de etkilenmektedir (21,22).

İmmün sistem ve egzersiz ilişkisini araştırmak amacıyla insanlarda ve deney hayvanlarında yapılan pek çok çalışmada genç yetişkin ya da yaşlı denekler kullanılmıştır (9,12-20). Buna karşın büyüme döneminde ya da puberte döneminde yapılan aerobik egzersiz eğitiminin NKSA'ne etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada 13-15 yaşlarında yapılan egzersiz eğitiminin bazal NKSA'ne egzersizin yol açtığı immün modülasyon ve büyümede rol oynadığı düşünülen BH ve kortizol düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Denekler

Çalışmaya yaşları 13-15 arasında değişen ve puberte döneminde olan 8 antrene kız basketbolcu (Egzersiz Grubu) ile aynı yaş ve cinsteki 8 sedanter denek (Kontrol Grubu) katıldı. Egzersiz grubunu oluşturan denekler en az 2 yıldır haftada 3 gün günde 2 saat süren ağırlık, düz koşu, hızlı koşu, teknik-taktik çalışmalardan oluşan düzenli antrenmanlar yapan ve bölgesel ligde oynayan oyuncular arasından seçildiler. Kontrol grubu ise düzenli bir antrenman programına katılmayan benzer yaş ve cinsteki kişilerden oluşturuldu. Tüm deneklerin puberte dönemlerinin sınıflandırılması Tanner (23) kriterlerine göre yapıldı. Tanner sınıflamasına göre 2-4. basamakta olanlar çalışmaya dahil edildiler. Bütün deneklere ve velilerine çalışmanın amaçları, detayları ve olası riskleri anlatıldı ve herbirinden izin formu alındı.

Deney Düzenliği

Antrene basketbolcular ve sedanter kontrolleri ekim ayı içerisinde 12 saatlik açlık döneminde ve dinlenmiş olarak sabah 8.00'de laboratuvara çağrıldılar. Deneklerin sağlıklı olup olmadığı ve herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu geçirip geçirmediği incelendi. Herhangi bir sağlık problemi ya da semptomu olanlar o gün çalışmaya alınmadılar. 10-15 dk.lık dinlenme ve adaptasyon döneminden sonra NKSA, plazma BH ve kortizol ölçümleri için tüm deneklerin ön kol veninden 15 ml kan alındı.

Farklı bir günde tüm deneklerin boy, kilo, vücut kompozisyonu ölçümleri ve aerobik fiziksel uygunluk düzeylerinin değerlendirilmesi yapıldı. Vücut kompozisyonu Jackson-Pollack yöntemine göre (24), skinfold

kaliper (Holtain Ltd. I.K.) ile deri kıvrım kalınlıkları ölçülerek yapıldı. Deneklerin aerobik fiziksel uygunluk düzeyleri bisiklet ergometresinde (Monark 814E, Sweden) PWC 170 testi ile submaksimal kalp hızından indirekt olarak hesaplandı (25). Dinlenme ve submaksimal kalp atım hızı Polar kalp atım hızı ölçüm monitörü (Polar, USA) ile ölçüldü.

NK Sitotoksik Aktivitesinin Ölçümü

NKSA'nin ölçümü için periferik kan mononükleer hücreleri Ficoll (Histopaque-1077, Sigma Diagnostics, USA)-Hypaque Dansite Gradient Santrifügasyon yöntemi ile heparinize kandan ayrıldılar (26). NKSA krom51 (Sodium Chromate in aqueous solution, Amersham International Pic. Amersham, U.K.) salınım yöntemi ile ölçüldü (27). Özet olarak krom -51 ile işaretlenmiş K562 hedef hücreleri (insan eritrosit lösemi hücresi, ATCC) 50:1 ve 12.5:1 Etkin/Hedef (E:T) hücre oranı olacak şekilde V tabanlı mikroplaklarda (Grainer, Germany) karıştırıldı. Mikroplaklar 37°C de %5 CO₂ li etüvde 4 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun sonunda süpernatantlar toplandı, gamacounter (LKB) 1275 minigamma counter, LKB Wallac, Finland) ile salınan radyoaktivite ölçüldü. Her bir E:T oranı için % litik aktivite aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\% \text{ Litik Aktivite} = \frac{\text{Deneysel Salınım O.D.} - \text{Spontan Salınım O.D.}}{\text{Maksimal Salınım O.D.} - \text{Spontan Salınım O.D.}} \times 100$$

Hormon Ölçümleri

Heparinize kandan elde edilen plazmada, total kortizol ve BH'nun her ikisi de ticari olarak mevcut RIA kitleri (Kortizol: DPC, Diagnostic Product Corporation, L.A., USA, Lot Numarası 510309, Büyüme Hormonu: Kallestad, Germany, Lot numarası 510309) ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Egzersiz ve kontrol grupları arasındaki NKSA ve plazma hormon düzeylerinin farklılıkları iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile incelendi. Ayrıca her bir gruptaki çeşitli değişkenlerin birbiri ile olan ilişkileri de analize tabi tutuldu. Anlamlılık düzeyi olarak p< 0.05 kabul edildi.

SONUÇLAR

Sekiz basketbolcu ve 8 sedanter kontrolün fiziksel ve fizyolojik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Tablo da da görüldüğü gibi egzersiz ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin yaşları ve vücut ağırlıkları birbirine benzerdir. Sedanter kontrol grubunun vücut yağ oranı, BMI, dinlenme nabızı ve submaksimal nabızı egzersiz grubundan, sırasıyla %19, %15, %13 ve %7 daha yüksek, boy %7, PWC 170 %35 daha düşüktür. Boydaki fark istatistiksel olarak anlamsız (P> 0.05), diğerleri anlamlı (P< 0.05) bulunmuştur.

Tablo 1. Deneklerin fiziksel ve fizyolojik özellikleri (Aritmetik ortalama ± SD).

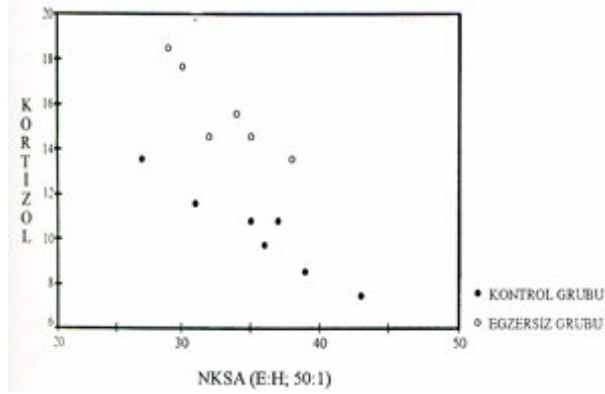
	Egzersiz Grubu (N= 8)	Kontrol Grubu (N= 8)
Yaş (yıl)	13.87 ± 0.83	14.25 ± 0.88
Boy (m)	160.25 ± 11.13	149.50 ± 6.92
Vücut Ağırlığı (kg)	52.37 ± 7.75	52.35 ± 7.87
PWC-170 (Watt/Kg)	3.39 ± 0.70*	2.20 ± 0.35
BMI (Kg/m2)	20.30 ± 0.61*	23.33 ± 2.25
Vücut Yağ Oranı (%yağ)	17.21 ± 2.26*	20.50 ± 3.0
Dinlenim Nabızı (Atım/dak)	78.75 ± 5.80*	88.62 ± 7.55
Submax. Nabız (Atım/dak)	151.87 ± 4,15*	162.62 ± 5.26

*P< 0.05 ile kontrol grubundan farklı.

Tablo 2. Egzersiz ve kontrol grubu plazma hormon düzeyi ve immün fonksiyonları (Aritmetik Ortalama ± SD).

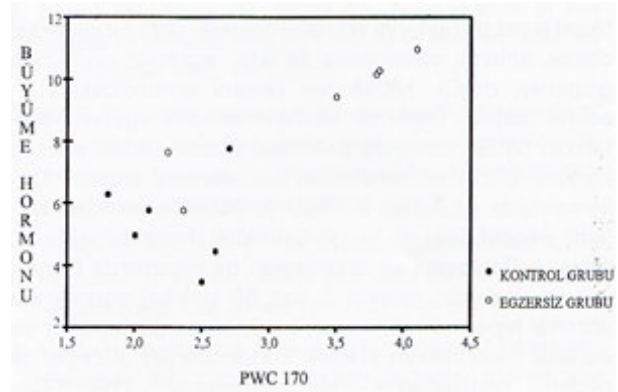
	Egzersiz Grubu (N= 8)	Kontrol Grubu (N= 8)
NKSA, E:T, % Lizis		
50:1	33.00 ± 2.87	35.87 ± 4.99
25:1	25.87 ± 3.44	29.37 ± 4.86
12.5:1	18.62 ± 2.57	22.25 ± 3.28
Kortizol (µg/dl)	15.61 ± 1.68*	10.17 ± 1.96
Büyüme Hormonu (µg/dl)	9.27 ± 1.71*	5.62 ± 1.30

*P< 0.05 ile kontrol grubundan farklı



Şekil 1. Kontrol ve egzersiz gruplarının kortizol (mgr/dl) ile NKSA (% litik aktivite) değerleri arasındaki ilişkiler, sırasıyla: $r = -0.82$, $r = -0.96$ ($P < 0.05$).

Deneklerin plazma hormon düzeyleri ve 3 farklı E:T oranlarındaki NKSA Tablo 2'de görülmektedir. Tablo 2'de de görüldüğü gibi egzersiz grubunun plazma hormon düzeyleri kontrol grubundan daha yüksektir (BH %65, kortizol %53). Her iki hormon düzeyindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$). Egzersiz grubunun NKSA değerleri 3 E:T oranında da kontrol grubundan daha düşüktü fakat fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$).



Şekil 2. Kontrol ve egzersiz gruplarının büyüme hormonu (mgr/dl) ve PWC 170 (Watt/kg) değerleri arasındaki ilişkiler, sırasıyla; $r = -0.13$ ($P > 0.05$), $r = 0.94$ ($P < 0.05$).

Egzersiz ve kontrol grupları kendi içlerinde incelendiğinde kortizol ile NKSA arasında her iki grupta da anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi (Sırasıyla $r = -0.82$, $r = -0.96$, $P < 0.05$) (Şekil 1). BH ile NKSA arasında ise her iki grupta da anlamlı bir ilişki bulunamadı (Sırasıyla, $r = -0.30$, $r = -0.19$, $P > 0.05$). Egzersiz grubunda PWC 170 ile BH arasında anlamlı ilişki ($r = 0.94$, $P < 0.05$) gözlenirken, kontrol grubunda böyle bir ilişki gözlenmedi ($r = -0.13$, $P > 0.05$) (Şekil 2). NKSA ile PWC 170 ve vücut yağ oranı arasında hiçbir grupta anlamlı ilişki gözlenmedi.

TARTIŞMA

13-15 yaş dönemindeki kız basketbol oyuncularını ile sedanter kontrollörlerinin kortizol, BH ve NKSA etkileşimlerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, iki grup arasında NKSA'da anlamlı farklılıklar olmadığı, egzersiz grubunun plazma BH ve kortizolünün ise anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Her iki grupta da kortizol ile NKSA arasında anlamlı negatif ilişki bulunurken (Şekil 1), NKSA ile aerobik kapasite (PWC 170), vücut yağ oranı ve plazma BH arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Bu sonuçlar endurans eğitilmiş bireylerdeki yükselmiş NKSA bildiren pek çok çalışma ile çelişkilidir (6, 10, 18, 28). Deney hayvanlarında yapılan birkaç çalışmada ise endurans egzersizinin NKSA'da anlamlı iyileşmelere yol açtığı gösterilmiştir (12, 13). İlaveten meme kanseri ve romatoid artrit gibi çeşitli özel çalışma grupları, halterciler ile genç ve yaşlı sıçanlarda egzersiz çalışmasının NKSA'ni arttırmadığı bildirilmektedir (9,14,16).

Çalışmamızda gözlenen yüksek plazma kortizol konsantrasyonları NKSA ile kuvvetli ilişkilidir (Şekil 1). Kortizolün monosit/makrofaj, T ve NK hücre işlevlerini, B-hücre cevaplarını ve nötrofil mikrobisidal aktivitesini bozduğu iyi bilinmektedir. Egzersizin şiddeti arttıkça kortizol salınımı da artar (21). Strese yol açan bir ajan olarak uzun süreli egzersiz çalışması plazma kortikos-

teroid düzeylerini arttırabilmektedir (29). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, egzersiz grubunda gözlenen düşük, NKSA nin nedeni kortizoldeki yükselme olabilir. Diğer bir ifadeyle aerobik egzersiz eğitiminin NKSA üzerinde beklenen pozitif etkileri yüksek kortizol düzeyleri tarafından baskılanmış olabilir. Çalışmamızda gözlenen kortizol ile NKSA arasındaki anlamlı negatif ilişki de bu görüşümüzü desteklemektedir. Nitekim Pahlavani ve ark.da sıçanlarda 6 aylık yüzme egzersizi (günde 2 kez 60 dk.) sonrasında adrenal hipertrofi ve immün baskılanma gözlemlenmiş ve adrenal hipofizinin yüksek kortikosteroid düzeylerine neden olabileceğini vurgulamışlardır (19). Çalışmamızda deneklerin antrenman programları ile ilgili elimizde objektif veriler (% kalp atım hızı, % VO₂ max gibi) olmamakla birlikte yüksek kortizol düzeyleri antrenman şiddetini oldukça fazla olduğunu göstermektedir. Çünkü plazma kortizolü egzersiz şiddeti %50-60 VO₂ max. u aştığı zaman artmaktadır (30). Bu nedenlerden dolayı sürekli yüksek şiddetteki egzersiz, kronik strese ve beraberinde de yüksek kortizol düzeylerine neden olabilmektedir.

BH konsantrasyonlarında egzersiz grubunda gözlenen anlamlı yükselme egzersiz eğitiminin etkisi açısından incelendiğinde pek çok çalışma ile uyumludur. BH daki yükselmeden beklenen olumlu etki NKSA üzerinde görülmemiştir (31,32). Örneğin Mondoukas ve ark. haftada 3 kez yapılan 3 aylık fiziksel egzersiz eğitiminin pubertal deneklerin bazal BH düzeylerinde anlamlı artışlara yol açtığını göstermişlerdir (31). BH immün sistemin gelişimi ve devamlılığı, özellikle de timus gelişimi için gereklidir. BH lenfosit proliferasyonunu, T-hücre sitotoksitesini ve NKSA de arttırmaktadır. BH yetmezliği olanlarda NKSA'nın baskılandığı ve uzun süreli BH verilmesi ile NKSA'nın yeniden düzeldiği bildirilmektedir (22,23). Buna karşın in-vivo rekombinant BH verilmesinin plazma BH düzeylerini yükselttiği, fakat NKSA, lenfosit proliferasyon cevapları ve sitokin üretiminde anlamlı iyileşmelere yol açmadığı, infüzyondan 2 saat sonra ise nötrofilie neden olabildiği gösterilmiştir (34). Çalışmamızda da yüksek BH düzeylerinin NKSA'ni etkilemediği gözlenmiştir ve BH'nun immün sistemin düzenlemesindeki rolü daha detaylı araştırılmalıdır.

Daha önceki çalışmalarda gözlenen, NKSA ile vücutyağ oranı arasındaki negatif (9,18) ve aerobik kapasite arasındaki pozitif ilişki (18) Nieman ve ark.nın (11) çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterilememiştir. Çalışmalar arasındaki bu çelişkilerin nedenlerinin anlaşılabilmesi için bu ilişkilerin araştırıldığı ilave çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇ

13-15 yaş dönemlerinde yapılan yüksek şiddetteki aerobik egzersiz eğitimi, artmış bazal kortizol düzeyleriyle de gösterildiği gibi hipotalamus-hipofiz-adrenal bez eksenini aktive ederek, NKSA üzerine

egzersiz eğitiminden beklenen olumlu etkiyi baskılayabilmekte, hatta, sedanter kontroller ile kıyaslandığında bazal düzeylerin de altına düşürebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Herberman RB. Natural killer cells and their possible roles in host resistance against tumors. *Transplantation Proceedings* 1984;16:476-8.
2. Grossman Z, Herberman RB. Cell lineage of NK and related effector cells. NK and Other Natural Effector Cells. In: Ronald, B.Herberman eds. New York Academic Press; 1982. p.229-38.
3. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: Possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:140-6.
4. Macneil B, Hoffman-Goetz L, Kendall A, Hoastan AM, Arumugam Y. Lymphocyte proliferation responses after exercise in men. Fitness, intensity, and duration effects. *J Appl Physiol* 1991;70:179-185.
5. Nieman DC, Tan SA, Lee JW, Berk LS. Complement and immunoglobulin levels in athletes and sedentary controls. *Int J Sports Med* 1989;10:124-8.
6. Pedersen BK, Tvede N, Cristensen LD, Klarlund K, Kragbæk S, Kristensen JH. Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. *Int J Sports Med* 1989;10:129-31.
7. Watson RR, Mariguchi S, Jackson JC, Werner L, Wilmore JH, Freund BJ. Modification of cellular immune functions in humans by endurance exercise training β -adrenergic blockade with atenolol or propranolol. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:95-100.
8. Nehlsen-Canarella SL, Nieman DC, Balk-Lamberton AJ, et al. The effects of moderate exercise training on immune response. *Med Sci Sport Exerc* 1991;23(1):64-70.
9. Nieman DC, Cook VD, Henson DA, Suttles J, Rejeski WJ. Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxicity in breast cancer patients. *Int. J Sports Med* 1995;16:334-7.
10. Nieman DC, Henson DA, Gussewict G, et al. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports and Exerc.* 1993;25:823-31.
11. Nieman D.C, Brendle D, Henson DA, et al. Immune function athletes versus nonathletes. *Int J Sports Med* 1995;16:329-33.
12. Simpson J.R, Hoffman-Goetz L. Exercise stress and murine natural killer cell function. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990;195:129-35.
13. Macneil B, Hoffman-Goetz L. Chronic exercise enhances in vivo and in vitro cytotoxic mechanisms of natural immunity in mice. *J Appl Physiol* 1993;7(1):389-95.

14. Baslund B, Lynberg K, Andersen V, et al. Effect of 8 week of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol* 1993;75:1692-5.
15. Bbrahmi Z, Thomas JE, Park M, Dowdeswell IAG. The effect of acute exercise on natural killer cell activity of trained and sedentary human subjects. *J. Clin. Immunol.* 1985;5:321-8.
16. Nasrullah I, Maezzo RS. Age related immunosenescence in Fischer 344 rats: Influence of exercise training. *J Appl Physiol* 1992;73:1932-8.
17. Fiatarone M.A, Morley JE, Bloom ET, et al. The effects of exercise on natural killer cell activity in young and old subjects. *J Geronotol* 1989;44:M37-45.
18. Nieman D.C, Buckley KS, Henson DA, et al. Immune function in marathon runner versus sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:986-92.
19. Pahlavani MA, Cheung TH, Chesky JA, Richardson A. Influence of exercise on the immune functions of rats of various ages. *J Appl Physiol* 1988;64:1997-2001.
20. Laperriere A, Antoni MH, Ironson G, et al. Effects of aerobic exercise training on lymphocyte subpopulations. *Int J Sports Med* 1994;15:127-30.
21. Smith JA, Weidemann MJ. The exercise and immunity paradox: A neuroendocrine/cytokine hypothesis. *Med Sci Res* 1990;18:749-53.
22. Crist D, Peako, GT, Mackinno, LT, Sibbitt WL, Kranner JC. Exogenous growth hormone treatment alters body composition and increases natural killer cell activity in women with impaired endogenous growth hormone secretion. *Metabolism* 1990;39:1320-4.
23. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.
24. Jackson AS, Pollock ML, Word A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc* 1980;12(3):175-82.
25. Durant RH, Dover EV, Alpert BS. An evaluation of five indices of physical working capacity in children. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15(1):83-7.
26. İmir T, Sibbitt W, Bankhurst AD. The relative resistance of lymphokine activated killer cells to suppression by prostaglandins and glucocorticoids. *Prostaglandins Leukotriens and Medicine* 1987;28:11-8.
27. Bankhurst AD, İmir T. The mechanisms involved in the activation of human natural killer cells by staphylococcal enterotoxin B. *Cell Immun* 1982;112:108-21.
28. Tvede N, Steensberg J, Baslund B; Halkjaer J-Kristensen, Pedersen BK. Cellular immunity in highly trained elite racing cyclist and controls during periods of training with high and low intensity *Scan J Sports Med* 1991;1:163-6.
29. Lin YS, Jan MS, Chen HI. The effect of chronic and acute exercise on immunity in rats. *Int J Sports Med* 1993;14:86-92.
30. Nieman DC, Miller AR, Henson DA, et al. Effect of high versus moderate exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Int J Sports Med* 1994;15(4):199-206.
31. Mondroukas ZK, Karamouzis A, Panagiotopoulou G. Physical training, growth hormone and testosterone levels and blood pressure in prepubertal, pubertal and adolescent boys. *Scan J Med Sci Sports* 1994;4:113-8.
32. Bunt JC, Boileau RA, Bahr JM, Nelson RA. Sex and training differences in human growth hormone levels during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1986;62(5):1796-801.
33. Bozzola M, Cisternio M, Valtorta A, et al. Effects of biosynthetic metionyl growth hormone (GH) therapy on the immune function in GH deficient children. *Horm Res* 1989;31:151-6.
34. Kappel M, Hansen MB, Diamont M, et al. Effects of acute bolus growth hormone infusion on the human immune system. *Horm Metab Res* 1993;25:575-85.