

Fiziksel Egzersize İmmün Cevap: Olası Etki Mekanizmaları

IMMUNE RESPONSE TO PHYSICAL EXERCISE: POSSIBLE MECHANISMS OF ACTION

Mitat KOZ*, Gülfem ERSÖZ**, Aydan BABÜL***

* Araş.Gör.Dr.Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu,

** Yrd.Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu,

*** Prof.Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, ANKARA

Klasik yaklaşıma göre düzenli olarak egzersiz yapmak faydalı kabul edilmektedir. Düzenli egzersizin koroner arter hastalığı riskini azalttığı, bozulmuş kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunduğu, psikolojik streslere karşı direnci artırdığı, yaşlanmayı geciktirdiği ve yaşam süresini uzattığı kabul edilmektedir (1-3).

Egzersizin immün sistem üzerindeki etkileri son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak "Egzersiz immün sistemi geliştirerek enfeksiyonlara direnci artırır mı, yoksa tam tersine immün baskılayarak enfeksiyonlara yakalanmayı kolaylaştırır mı?" sorusu çözüm beklemektedir (4).

Pek çok bilim adamı yaklaşık 20 yılı aşkın bir süredir bu konu üzerinde çalışmaktadır. Üstelik son yıllarda rekorların sürekli egale edilmesi sonucu atletlerin eğitim sürelerinin uzayıp, antrenmanların ağırlaşması, ayrıca egzersizin pek çok hastalığın tedavisinde bir terapi yöntemi olarak kullanılması konunun önemini daha da artırmıştır (4).

BİR SEFERLİK AKUT EGZERSİZE İMMÜN CEVAP

Stressör olarak bilinen akut bir egzersiz immün fonksiyonları etkileyebilir (5). Egzersizin immün fonksiyonlar üzerindeki etki düzeyi, egzersizin yoğunluğu, süresi, şiddeti ve bireyin fiziksel uygunluk düzeyi gibi pek çok değişkene bağlıdır (6-11). Genelde yüksek şiddetteki bir egzersizden hemen sonra total lökosit sayısı %50-100 oranında artar. Bu artış başlıca nötrofil ve lenfositler nedeniyle, az miktarda monositlerin katkısı olur. Maraton gibi uzun süreli bir egzersizden sonra artışlar %200-300'lere çıkabilir (8,12-16). Bununla birlikte egzersizden sonraki 30 dakika içerisinde lenfosit miktarları egzersiz öncesinin de altına düşer, 3-6 saat kadar bu düzeyde

kalır, nötrofil sayıları artmaya devam eder (11,15). Orta şiddetteki bir egzersiz daha az lökosit, lenfosit, nötrofil ve lenfositopeniye yol açmaktadır (6,8,11,13).

Lenfosit alt grupları tek tek incelendiğinde, egzersize en fazla cevap veren grubun natural killer (NK) hücre grubu olduğu görülmektedir. Egzersizin başlaması ile birlikte NK hücreleri tipik olarak artarlar ve genel lenfositoya katılırlar. T8 hücreleri de artar, fakat T4 ve B hücreleri nisbeten etkilenmezler. Bununla birlikte bu artışlar geçicidir, egzersizden sonraki 30 dakika içinde her 3 lenfosit alt grubu da dolaşımdan ayrılırlar ve böylece kandaki miktarları düşer (6,8,9,12,15,17-19).

Yüksek şiddetteki egzersizden sonra mitojenlerle uyarılmış lenfositlerde proliferasyon cevabı düşer ve egzersizden sonraki iki saat içinde egzersiz öncesi değerlere geri döner (8,11,15,16,20-22). Bu azalmanın en olası nedeni şiddetli egzersiz sonrası NK hücre sayılarında meydana gelen büyük artıştır. İn vitro ölçümlerde egzersiz öncesi ve sonrası kullanılan hücre sayısı sabit olduğu için T hücrelerine oranla NK hücre sayısındaki büyük artışlar mitojenlere cevap verecek hücre sayısını düşürür. Çünkü NK hücreleri mitojenlere cevap olarak bölünmezler (23). Bununla birlikte T hücre fonksiyonlarının verilen uyarana bağlı olarak değiştiği; IL-2 ve lipopolisakkarit (LPS) ile arttığı, Concanavalin A (Con A) ve phytohemaglutinin (PHA) ile azaldığı bildirilmektedir (21,22,24,25). Bu farklı sonuçların lenfosit alt gruplarının bileşimindeki değişimler ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (26). B hücre fonksiyonları ve egzersiz arasındaki ilişki yeterince çalışılmamıştır. Bununla birlikte dayanıklılık kaygıçlarında tükrük IgA'sının yarış sonrası azaldığını (27), yüksek şiddetteki bisiklet egzersizi sonrası B lenfosit fonksiyonlarının en azından 2 saat süreyle baskılandığını (24) ve 2 saatlik yüksek şiddetteki bisiklet egzersizi sonrası pokeweed-mitojen (PWM) ile stimule periferik kan lenfositleri tarafından üretilen immünglobulinlerin değişmediğini (28) bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Egzersize cevaptaki Natural Killer Aktivitesi (NKHA)'nın düzenlenmesi pek çok çalışmada geniş bir şekilde araştırılmıştır (8,9,11-13,15,29). Yüksek şiddetteki bir egzersizde NKHA %40-100 oranında artarken, sonraki dönemlerde (toparlanmanın 1-2. saatlerinde) egzer-

Geliş Tarihi: 02.12.1995

Yazışma Adresi: Dr.Mitat KOZ
Ankara Üniversitesi Beden Eğitimi
ve Spor Yüksekokulu
06100, Tandoğan, ANKARA

siz öncesinin %25-35 altına düşer (9,12,15,18,19). Araştırmacıların çoğu egzersizden hemen sonra NKHA'da gözlenen artmanın NK hücrelerindeki sayısal değişiklikler nedeni ile olduğu görüşündedirler, buna karşın, sonraki geçici baskılanma ile ilgili olarak çeşitli teoriler ileri sürülmektedir (23). Bu teoriler arasında; baskılanmayı NK hücre sayısındaki değişmelere (15), aktive olmuş monosit ve nötrofillerden kaynaklanan prostaglandinlere, özellikle de Prostaglandin E₂'ye (11,18,19,29,30) ve NKHA'yı baskılayabilecek yüksek stres hormon düzeylerine (8,12,16) atfeden görüşler bulunmaktadır. Bütün bunların yanında araştırmacıların çoğu, NK hücrelerinin başka dokulara geçişi nedeniyle, ağır bir egzersizden sonraki birkaç saatte kan NKHA'sının anlamlı bir şekilde azaldığı konusunda görüş birliğindedir (9).

KRONİK EGZERSİZE İMMÜN CEVAP

Düzenli egzersizin dolaşımdaki lökosit konsantrasyonlarına veya lökosit alt gruplarına etkisini araştıran çoğu çalışma bu egzersiz tipinin lökosit sayıları üzerinde herhangi önemli bir etkisini göstermede yetersiz olmuştur (6,31-35). Bununla birlikte insan ve deney hayvanlarında yapılan pek çok çalışmada düzenli egzersizin NKHA'da anlamlı iyileşmelere yol açtığı saptanmıştır (35-39).

Görüldüğü gibi akut egzersiz immün sistemin hemen hemen bütün elemanlarını etkilemekte, bu etki en çok NK hücreleri üzerinde olmaktadır. Düzenli egzersiz ise yalnızca NKHA üzerinde belirgin, uzun süreli değişikliklere neden olmaktadır.

OLASI ETKİ MEKANİZMALARI

Akut ve kronik egzersizin immün sistem üzerindeki etkilerinin oluşmasında sitokinler, adrenalin, Büyüme Hormonu (BH), beta endorfinler, kortizol gibi stres hormonları, glutamin ve serbest yağ asitleri gibi metabolik faktörler önemli rol oynamaktadır (23,40-43).

Sitokinler

İnterlökin, monokin, lenfokin ve interferonun ortak ismi olan sitokinler lenfosit, monosit ve çeşitli immünoinflamatuvar cevaplara katılan diğer hücre tipleri tarafından üretilen polipeptid ürünlerdir. Sitokinler immün sistem elemanları arasında moleküler bir haberci olarak görev yaparak, immün cevapta rol alan bütün hücrelerin büyümesini, farklanmasını ve fonksiyonel aktivasyonunu koordine ederler (41,43,44).

Kas boyunun uzayarak kasıldığı ve iskelet kasında hasarın olduğu eksentrik egzersizlerde kas dokusunda interlökin 1 β miktarlarının arttığı ve egzersizden sonraki 5. günde de yüksek kaldığı gösterilmiştir (45). Pek çok çalışmada akut bir egzersiz sonrası plazma IL-1, IL-6 ve plazma Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α)'sının arttığı gösterilmiştir (46-49). IL-1, IL-6 ve TNF- α akut faz protein sentezinin primer mediatörleridir ve ayrıca TNF- α ve IL-1'in kas proteolizisine yol açtığı düşünülmektedir (43). Bununla birlikte daha az kas hasarının olduğu konstantrik kas kontraksiyonlarından oluşan aerobik egzersizin sitokin üretimini etkileyip etkilemediği şüphelidir.

Teorik olarak monosit miktarlarındaki artış nedeniyle dinamik egzersize monokin cevabının artması beklenmektedir (33,43). LPS ile stimüle edilmiş kan mononükleer hücre süpernatantlarında invitro IL-1, IL-6 ve TNF- α üretiminde 2 saatlik bisiklet egzersizi sonrası artış bildirilirken (48), bir başka çalışmada %75 VO₂ maksimumda 1 saatlik bisiklet egzersizinin plazma IL-6 düzeylerini anlamlı bir şekilde artırdığı fakat IL-1 ve TNF- α düzeylerini etkilemediği bildirilmektedir (43).

Diğer bir sitokin olan IL-2 immün sistem hücreleri üzerindeki efektör fonksiyonları nedeni ile yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Aktive T helper ve NK hücreleri tarafından üretilen IL-2'nin biyolojik fonksiyonları arasında timosit matürasyonunun uyarılması, T ve B hücreleri üzerindeki IL-2 reseptör ekspresyonunun hızlandırılması, interferon gibi diğer sitokinlerin salınması, NK hücrelerinin, monosit ve makrofajların sitotoksitesite ve proliferasyonunun stimülasyonu sayılabilir (50). İnsan ve hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda şiddetli bir egzersiz takiben invitro IL-2 üretiminin azaldığı, plazma düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (13,21,22,48,51,52). Akut bir egzersiz IL-2 reseptör tip ve yapısında da değişikliklere yol açmaktadır. Özellikle NK hücrelerinde bol miktarda bulunan ve IL-2'ye son derece duyarlı olan reseptör grubunda akut bir egzersiz ile %200'lere varan artışlar meydana gelmektedir (50).

Endurans egzersizinin sitokinler üzerine etkilerini göstermeye yönelik çalışmalarda, bu tür egzersizden özellikle IL-2 reseptörlerinin etkilendiği saptanmıştır. Bu araştırmalarda IL-2 reseptör alt gruplarında birisini sergileyen CD25+ hücre yüzdesinin, antrene bireylerde antrene olmayanlardan düşük olduğu ve diğer bir reseptör alt grubu olan beta reseptörlerinin atletlerde sedanterlerin iki katı olduğu gösterilmiştir. Aerobik güç ile beta reseptör zincir ekspresyonu arasında da yakın bir ilişki bulunmuştur. Beta reseptörlerinin artması yüksek NK düzeylerini göstermektedir (50,53,54).

Sitokinler ile ilgili sonuç olarak: Akut bir egzersizde küçük doku yaralanmaları ve buna eşlik eden inflamatuvar reaksiyonlara cevap olarak çeşitli sitokinler salınmaktadır. Sorumlu hücre alt grupları tam olarak belirlenememekle birlikte birlikte salınan bu sitokinlerin egzersizin yol açtığı immün değişikliklerin düzenlenmesinde rol almadığı bilinmemektedir. Bütün bunların yanında IL-1, IL-6, TNF- α ve IL-2'nin NKHA'yı artırdığı gösterilmiştir ve özellikle orta şiddetteki endurans egzersizi NK/IL-2 sistemi aracılığı ile NKHA'da olumlu etkiler ortaya çıkarmaktadır.

Stres Hormonları

Egzersiz gibi fiziksel stresler adrenalin, noradrenalin, BH, beta endorfinler ve kortizol gibi çeşitli stres hormonlarının kandaki konsantrasyonlarını artırır (42). Artan bu hormon düzeyleri egzersizin indüklediği immün sistem düzenlenmesinde rol alır.

Adrenalin

Katekolaminler lökositlerin damar duvarındaki endotele yapışmasını azaltırlar ve beta adrenoreseptör antagonistleri ile indüklenen lökositozu bir dereceye kadar

önleyebilirler. Ayrıca dalak, lenf nodları, karaciğer ve timus adreno reseptörler ihtiva ederler. Egzersiz ile stimülasyon bu organlardan lökosit salınımını artırır. Bundan başka katekolaminler, CD3+, CD4+ ve CD8+ lenfositlerin proliferasyonunu alfa adrenerjik stimülasyon ile artırırken, beta adrenerjik impulsar ile inhibe eder, bu etki CD4+ hücrelerde CD8+'lerden daha belirgindir. Akut egzersizde, iş yüküne bağlı olarak katekolamin artışı beta adreno reseptörler aracılığıyla lökositozun başlangıcında ve lenfosit proliferasyonunda önemli rol oynar. Katekolaminlerin etkileri yalnızca kandaki konsantrasyonlarına değil, aynı zamanda lenfositler üzerindeki beta adreno reseptör sayısına da bağlıdır. Örneğin CD56+ NK hücreleri de beta adrenerjik reseptör açısından zengindirler. Bu reseptörlerin sayısı yapılan çalışmanın tipine ve süresine bağlı olmakla birlikte, çoğu zaman ağır bir egzersiz sonrasında artar (55-59). Ayrıca adrenal infüzyonu ile oluşturulan akut sempatik aktivasyonun, akut egzersizin ve psikolojik streslerin benzer yollar ile dolaşımdaki NK hücrelerinin sayısını artırdığı da gösterilmiştir (29,16).

Uzun süreli akut egzersiz esnasında arteriyel plazma katekolamin konsantrasyonları egzersizin yoğunluğu ile paralel olarak artar ve egzersiz bitiminden hemen sonra düşmeye başlar. Egzersiz eğitimi yaptırıldığında ise bireyin aynı iş yüküne verdiği hormonal cevaplar azalır. Yine benzer şekilde antrene bireyler sedanter bireyler ile aynı iş yükünde egzersiz yaptıklarında, oluşan cevaplar daha düşüktür (60).

Endurans egzersizlerinin lenfositler üzerindeki beta reseptörlerinin sayısını azaltarak (down regulation), onları katekolamin stimülasyonuna daha az duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir (61).

Kortizol

Kortizol immün regülasyonda immünsupressiv ve antienflamatuvar etkilere sahip bir hormondur. Kortizolün bu etkileri sitokinler ile karşılıklı ilişki sonucu oluşmaktadır. Kortizol IL-1'i inhibe eder, CD4+ hücrelerin stimülasyonunu ve IL-2 reseptör ekspresyonunu azaltarak IL-2 oluşumunu da azaltır ve lenfosit proliferasyonunu etkiler. B, NK ve memory hücrelerinin aktivasyonu, CD4+ hücrelerinin monosit IL-1'i ve otokrin IL-2 stimülasyonuna bağlı olduğundan, kortizolün yalnızca T hücre sistemini etkilemesi beklenmez. Kortizol kemik iliğinden lökosit salınımını ve kandan lenfosit çıkışını artırırken, dolaşıma lenfosit girişini inhibe eder (58,62). Kortizol cevapları egzersizin süresine ve yoğunluğuna bağlıdır. Akut kısa süreli bir egzersizde kortizol konsantrasyonlarında minimum artışlar görülür ve bu hormonun diürenal ritimleri ile açıklanabilmektedir (33,63,64). Orta ve hafif şiddette yapılan egzersizlerde gözlenen değişikliklerin immünmodülasyonda rolü olup olmadığına dair fikir söylemek güçtür, fakat uzun süreli ve yüksek yoğunluktaki egzersizlerde kortizolün immünmodülasyonda rol oynaması beklenir. Çünkü ılımlı, orta şiddetteki bir egzersiz kortizolü %11 oranında artırırken, şiddetli egzersiz, egzersizden hemen sonra %46, 1 saat sonra da %27 oranlarında anlamlı artışlara yol açmak-

tadır (8). Şiddetli egzersizde ve sonrasında yüksek kortizol düzeyleri immünsupresyona neden olurken orta ve hafif şiddetteki egzersizlerde bu tür bir etki görülmemektedir (8).

Büyüme Hormonu (BH)

İnsan mononükleer hücreleri üzerinde yüksek konsantrasyonlarda BH reseptörü bulunduğu, bunun yaklaşık olarak her hücrede 7000 membrana bağlı reseptörden oluştuğu ileri sürülmektedir (65,66). BH'nin immün sistemin gelişmesinde, fonksiyonların gerçekleşmesinde ve devamlılığının sağlanmasında önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (67). Ayrıca lenfositlerin kültür ortamında 2-5 saat bekletildiğinde kendiliklerinden BH sentezlemeye başladıkları ve bu hormonun lenfositler için edojen otokrin büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (68-70). Bütün bunlara karşılık egzersizde BH'nin immün-modülatuvar rolü yeterince açık değildir. Örneğin insanlarda egzersiz dönemindeki hormon değişikliklerine benzer şekilde, in vivo BH uygulandığında; kandaki mononükleer hücre alt gruplarında önemli bir değişiklik olmadığı, nötrofil konsantrasyonlarında ise anlamlı artış meydana geldiği gösterilmiştir (29).

Beta Endorfinler

İmmün sistem fonksiyonlarında, (özellikle de NKHA'daki) egzersiz nedeni ile oluşan ani yükselme ve sonrasında düşmede rolü olabilecek faktörlerden bir tanesi de β endorfinlerdir. β endorfinler de tıpkı NKHA gibi egzersizin hemen başlangıcında artmaya başlayıp, egzersizden sonraki 20-30 dakikalık toparlanma döneminde normale dönmektedir (72).

β endorfinler monosit, lenfosit, granülositlere bağlanabilirler ve invitro şartlarda NK hücreleri üzerinde çeşitli etkilere sahiptirler (73). Ayrıca makrofajların, lenfositlerin ve plazma hücrelerinin, duyu nöronlarının periferik terminalleri üzerindeki opioid reseptörleri etkileyen β endorfin ürettiği de gösterilmiştir (74).

Maksimal bisiklet egzersizi yapan genç kadınlara naloksan verildiğinde NKHA'daki yükselmenin önlenmediği, hücre sayısının ise plasebo verilen gruptan farklı olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada egzersiz sonrası alınan kan hücreleri β endorfinler ile stimüle edildiklerinde, NKHA'daki yükselmenin inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle β endorfinlere aşırı maruz kalındığında opioidlerin akut uyarıcı etkilerinin tersine dönebileceği ileri sürülmüştür (75). Bir başka çalışmada ise egzersiz anındaki β endorfin ve ACTH artışları epidural anestezi ile önlenildiğinde NKHA'da, hücre yüzdesinde ve konsantrasyonlarında anlamlı artışlar gözlenmiştir (42). Bulguları çelişkili olan bu iki çalışma, β endorfinler ile ilgili daha fazla incelemenin yapılması gerektiğini göstermektedir.

Metabolik Faktörler

Bugün lenfositler ve monositler için en az iki enerji kaynağı olduğu kabul edilmektedir ki bunlar: glukoz ve glutamindir. Bu nedenle insülin T hücre sisteminin metabolizmasında, B hücrelerinin antikor oluşturmasında, monosit ve makrofajların metabolizmasında esansiyeldir.

Çünkü immün hücrelerin enerji kaynağı insülinin aracılık ettiği ve glukoz taşıyıcılarının akitvasyonuna yol açan glukoz girişi ile sağlanmaktadır. Ayrıca insülin lenfositlerde amino asit alımını ve protein metabolizmasını da kolaylaştırır (58). Egzersizde kan glukozu ve insülin düzeyleri değişmektedir, fakat kan glukozunun başka faktörler tarafından da sürekli kontrol ediliyor olması, egzersizde lenfositlere glukoz desteğini sağlayabilmektedir.

Glukoza ilaveten immün sistem hücreleri metabolizmaları için en az glukoz kadar, hatta ondan daha hızlı bir şekilde glutamini de kullanılabilmektedirler. Glutaminin bir bölümü glutamat, laktat, alanin ve aspartata çevrildiği için, pürin ve adenin nükleotidlerinin sentezinde de gereklidir. Hipoglisemide glutamin glukoz dengesinin sağlanmasında glukoz öncüsü olarak kullanılmaktadır ve bu nedenle lenfositlere glutamin desteği azalmaktadır (76). Glutamini üreten ana doku iskelet kası olduğundan immün hücrelerin glutamin kullanımında iskelet kası önemli rol oynar (76). Maksimal akut egzersiz ve endurans egzersizi anında immün hücreler fonksiyonlarını devam ettirecek yeni hücrelere ve hücrelerin de yüksek miktarda enerjiye ihtiyaçları vardır. Bu nedenle yoğun fiziksel egzersizde, yanıklarda, yaralanmalarda ve sepsiste lenfoid sistem bir glutamin yetersizliğine maruz kalabilir ve fonksiyonları etkilenebilir (33).

Bir diğer etkili faktör de plazma yağ asitleridir. Bugün için fizyolojik düzeylerdeki yağ asitlerinin, özellikle de doymamış yağ asitlerinin lenfosit proliferasyonunu inhibe edebildiğine dair kayda değer bulgular bulunmaktadır. Bunun *invivo* şartlarda immün supresyona neden olabileceği tahmin edilmektedir. Stresin plazma yağ asidi konsantrasyonlarını, özellikle uzun, ağır egzersiz sezonlarından hemen sonra yeterince karbonhidrat alınmadığı durumlarda yükselttiği iddia edilmektedir. Lenf bezleri genellikle yağ dokusu ile yakın ilişkide bulunmaktadır, bu nedenle yağ dokusu hücrelerinden yağ asitleri mobilize olduğunda lenf dokuları yüksek miktarlarda yağ asidine maruz kalmaktadırlar. Bu durum lenf bezlerinde, lenfosit proliferasyonunun inhibisyonuna yol açmaktadır (76).

Sonuç olarak egzersiz, özellikle yoğun egzersiz immün sistem hücreleri için gerekli olan glukoz ve glutamini tüketip, lenfositlerin serbest yağ asitlerine maruz kalmalarına neden olabilir. Bu olumsuz tablo özellikle yoğun egzersiz yapanların diyetlerine glutamin veya karbonhidrat ilavesi ile veya yeterli egzersiz arası dinlenmelerle glikojen depolarının restorasyonu sağlanarak önlenir.

SONUÇ

Bir seferlik akut, yüksek şiddetteki egzersiz immün sistem hücreleri üzerinde belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler geçici olmakla birlikte orta şiddetteki egzersiz eğitimi (endurans egzersizi) özellikle NKHA üzerinde kalıcı, anlamlı, olumlu etkiler yapmaktadır. Bu cevabın oluşmasında sitokinler, BH, katekolaminler, β endorfinler, yeterli glutamin ve karbonhidrat desteği önemli rol oynamaktadır. Etkili mekanizmaların

tam olarak anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bununla birlikte mevcut literatür bilgileri; yüksek şiddetteki egzersiz mesleki bir zorunluluk olarak yapan bireyler için şiddetli egzersizin olumsuz etkilerinden korunmada egzersiz sonrasında da önemini göstermekte, özellikle besin alımının ve dinlenmenin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca egzersizden sonraki toparlanma dönemlerinde kandaki sitotoksik kapasitesinin azalmış olması sebebiyle enfeksiyonlara karşı dikkat edilmesi gerekmektedir. Sağlıklı yaşam amacıyla egzersiz yapanların da orta şiddette ve strese yol açmayacak egzersiz tiplerini seçmeleri daha uygun görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Holloszy JO. Exercise, health, and aging: a need for more information. *Med Sci Sports Exerc* 1983; 15(1):1-5.
- North TC, McCullagh P, Tran ZV. Effect of exercise on depression. *Exerc Sport Sci Rew* 1989; 17:379-415.
- ACMS's. Guidelines for exercise testing and prescription, 5th ed. Williams and Wilkins, Media, PA, USA, 1995.
- Koz M, Ersöz G. Egzersiz ve immün sistem. *MN Doktor* 1995; 3(6):412-5.
- Maezzo RS. The influence of exercise and aging on immune function. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26(5):586-92.
- Kendall AL, Hoffman-Goetz L, Houston M, Macneil B, Arumugam Y. Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration and subject fitness effects. *J Appl Physiol* 1960; 69:251-60.
- Mahan MP, Young MR. Immune parameters of untrained or exercise trained rats after exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1989; 66(1):282-7.
- 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.
- Nieman DC, Miller AR, Henson A et al. Effect of high versus moderate intensity exercise on natural killer cell activity. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25(10):1126-34.
- Simpson JR and Hofmann-Goetz L. Exercise stress and murine natural killer cell function. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 195:129-35.
- Tvede N, Kappel M, Kristiansen JH, Galbo H, Pedersen BK. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukine 2 production. *Int J Sports Med* 1993; 14(5):275-82.
- Berk LS, Nieman DC, Younberg WS et al. The effect of long endurance running on natural killer cells in marathoners. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22(2):207-12.
- Lin YS, Jan MS, Chan HI. The effect of chronic and acute exercise on immunity in rats. *Int J Sports Med* 1993; 14(2):6-92.
- Nieman DC, Berk LS, Simpson-Wesetberg M et al. Effects of long endurance running on immune system parameters and lymphocyte function in experienced marathoners. *Int J Sports Med* 1989; 10:317-28.
- Shinkai S, Shore S, Shek PN, Shephard RJ. Acute exercise and immune function. Relationship between lymphocyte activity and changes in subset counts. *Int J Sport Med* 1992; 13(6):452-61.

16. Tvede N, Kappel M, Klarlund K et al. Evidence that the effect of bicycle exercise on blood mononuclear cell proliferative responses and subsets is mediated by epinephrine. *Int J Sports Med* 1994; 15:100-4.
17. Grazi L, Salmaggi A, Dufour A et al. Short and medium term influence of physical activity on immune parameters. *Int J Neuroscience* 1993; 71:267-76.
18. Pedersen BK, Tvede N, Hansen FR et al. Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise. *Scand J Immunol* 1988; 27:673-8.
19. Pedersen BK, Tvede N, Klarlund K et al. Indomethasine in vitro and in vivo abolishes post exercise suppression of natural killer cell activity in peripheral blood. *Int J Sports Med* 1990; 11(2):127-31.
20. Field CJ, Gougeon R, Marliss EB. Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1991; 71:1089-97.
21. Fry RW, Morton AR, Crawford GPM, Keast D. Cell numbers and in vitro responses of leucocytes and lymphocyte subpopulations following maximal exercise and interval training sessions of different intensities. *Eur J Appl Physiol* 1992; 64:218-27.
22. Fry RW, Morton AR, Keast D. Acute intensive interval training and T lymphocyte function. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:339-45.
23. Nieman DC. Exercise, infection and immunity. *Int J Sports Med* 1994; 15:131-41.
24. Tvede N, Heilmann C, Kristensen JH et al. Mechanisms of B lymphocyte suppression induced by acute physical exercise. *J Clin Lab Immunol* 1989; 30:169-73.
25. Tvede N, Pedersen BK, Hansen FR et al. Effect of physical exercise on blood mononuclear cell subpopulations and in vitro proliferative responses. *Scand J Immunol* 1989; 29:383-9.
26. Hoffman-Goetz L, Keir R, Thorne R, Houston ME, Young C. Chronic exercise stress in mice depress splenic T lymphocytes mitogenesis in vitro. *Clin Exp Immunol* 1986; 66:551-7.
27. Tomasi TB, Trudea FB, Cizerwinski ID, Erredge S. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol* 1982; 2:173-8.
28. Mackinnon LT, Chick TW, VanAs A et al. The effect of exercise on secretory and natural immunity. *Adv Exp Med Biol* 1987; 216:869-76.
29. Kappel M, Tvede N, Galbo H et al. Evidence that the effect of physical exercise on NK cell activity is mediated by epinephrine. *J Appl Physiol* 1991; 70(6):2530-34.
30. Pedersen BK. Influence of physical activity on the cellular immune system: Mechanisms of action. *Int J Sports Med* 1991; 12(Suppl 1):23-9.
31. Blank SE, Johansson JO, Origines MM, Meadows GG. Modulation NK cell activity by moderate intensity endurance training and chronic ethanol consumption. *J Appl Physiol* 1992; 72(1):8-14.
32. Blank SE, Johansson JO, Pifister LJ et al. Mechanistic differences in NK cell cytolytic activity in treadmill trained and chronic ethanol-consuming mice. *J Appl Physiol* 1994; 76(5):2031-36.
33. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system. A model of the stress response. *Immunology Today* 1994; 15(8):382-7.
34. Nielsen-Canarella SL, Nieman DC, Balk-Lamberton AJ et al. The effects of moderate exercise training on immune response. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23(1):64-70.
35. Nieman DC, Hehlsen-Canarella SL, Markoff PA et al. The effect of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med* 1990; 11(6):467-73.
36. Kusaka Y, Kondou H, Morimoto K. Healthy lifestyle is associated with higher natural killer cell activity. *Prev Med* 1992; 21:602-215.
37. Macneil B and Hoffman-Goetz L. Chronic exercise enhances in vivo and in vitro cytotoxic mechanisms of natural immunity in mice. *J Appl Physiol* 1983; 74(1):388-95.
38. 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.
39. Pedersen BK, Tvede N, Kristensen LD et al. Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained persons. *Int J Sports Med* 1989; 10:129-31.
40. Fitzgerald L. Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int J Sports Med* 1991; 12(Suppl 1):55-8.
41. Northoff H, Weinstock C, Berg A. The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1994; 15:167-71.
42. Pedersen BK, Kappel M, Kokker M, Nielsen HB, Secher NH. The immune system during exposure to extreme physiologic conditions. *Int J Sports Med* 1994; 15:116-21.
43. Pedersen BK, Ulum H. NK cell response to physical activity: Possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26(2):140-66.
44. Dinarillo CA, Mier JM. Lymphokines. *N Eng J Med* 1987; 317:940-5.
45. Cannon JG, Fielding RA, Fiatarone MA et al. Increased interleukin 1 beta in human skeletal muscle after exercise. *Am J Physiol* 1991; 260:1235-40.
46. Evans WJ, Meredith CN, Cannon GG et al. Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. *J Appl Physiol* 1986; 61:1864-68.
47. Cannon JG, Meydani SN, Fielding RA et al. Acute phase response in exercise. II. Associations between vitamin E, cytokines and muscle proteolysis. *Am J Physiol* 1991; 260:1235-40.
48. Haar PM, Pedersen BK, Fomsgaard A et al. Effect of physical exercise on in vitro production of interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-2 and interferon- α . *Int J Sports Med* 1991; 12:223-7.
49. Northoff H, Berg A. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 1991; 12:9-15.
50. Shephard RJ, Rhind, Shek PN. Exercise training. Influences on cytotoxicity, interleukin-1, interleukin-2 and receptor structures. *Int J Sports Med* 1994; 15:154-66.
51. Nasrullah I, Maezzo RS. Age related immunosenescence in fischer 344 rats: influence of exercise training. *J Appl Physiol* 1992; 73(5):1932-38.
52. Pahlavani MA, Chung TH, Chesky CA, Richardson A. Influence of exercise immune function of rats of various ages. *J Appl Physiol* 1988; 64(5):1997-2001.
53. Gray AB, Smart YC, Telford RD, Weidmann Mj, Roberts TK. Anaerobic exercise causes transient changes in leucocyte subsets and IL-2R expression. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:1332-38.
54. Papa S, Vitale M, Mazotti G. Impaired lymphocyte stimulation induced by long-term training. *Immunol Letters* 1989; 22:29-33.

55. Crary B, Borysenko M, Sutherland DC et al. Decrease in mitogen responsiveness of mononuclear cells from peripheral blood after epinephrine administration in humans. *The J Immunology* 1983; 130(2):694-7.
56. Maisel AS, Harris T, Rearden CA, Michel MC. β -adrenergic receptors in lymphocyte subsets after exercise. *Circulation* 1990; 82:2003-10.
57. Murray DR, Irwin M, Rearden CA et al. Sympathetic and immune interaction during dynamic exercise. Mediation via beta-2-adrenergic-dependent mechanism. *Circulation* 1992; 86:203-12.
58. Weicker H, Werle E. Interaction between hormones and immune system. *Int J Sports Med* 1991; 12(Suppl 1):30-7.
59. Van Tits LJH, Michel MC, Grosse-Wilde H et al. Catecholamines increase lymphocyte beta-2-adrenergic receptors via a beta-2-adrenergic, spleen-dependent process. *Am J Physiol* 1990; 258:191-202.
60. Boone JM, Sheraden T, Pierchala K et al. Plasma met-enkephalin and catecholamine responses to intense exercise in humans. *J Appl Physiol* 1992; 73(1):388-92.
61. Butler J, Brien O, Pidgenon F. Relationship of beta adrenoceptor density to fitness in athletes. *Nature* 1982; 298:60-2.
62. Dantzer R, Kelley KW. Stress and immunity: An integrated view of relationship between the brain and the immune system. *Life Sciences* 1989; 44:1995-2008.
63. Gray AB, Telford RD, Collins M, Weidemann MJ. The response of leukocyte subsets and plasma hormones to interval exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25(11):1252-58.
64. Schwarz L, Kinderman W. Beta endorphin, catecholamines and cortisol during exhaustive endurance exercise. *Int J Sports Med* 1989; 10(5):324-8.
65. Kiess W, Butenandt O. Specific growth hormone receptors on human peripheral mononuclear cells. *J Clin Endocrinol and Metab* 1985; 60:740-6.
66. Lesniak MA, Gordon P, Roth J, Gavin RJ. Binding of 125 I-human growth hormone to specific receptors in human cultured lymphocytes. *J Biol Chem* 1974; 249:1661-67.
67. Snow EC, Feldbush TL, Oaks JA. The effect of growth hormone and insulin upon MLC responses and the generation of cytotoxic leukocytes. *J Immunol* 1981; 126:161-4.
68. Hattori N, Shimatsu A, Sugita M et al. Immunoreactive growth hormone (GH) secretion by human lymphocytes: Augmented release by exogenous GH. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168(2):396-401.
69. Weigent DA, Baxter JB, Wear WE et al. Production of immunoreactive growth hormone by mononuclear leukocytes. *FASEB J* 1988; 2:2812-18.
70. Weigent DA, Blalock JE, LeBoeuf RD. An antisense oligodeoxynucleotide to growth hormone messenger ribonucleic acid inhibits lymphocyte proliferation. *Endocrinology* 1991; 128:2053-57.
71. Kappel M, Hansen MB, Diamont M et al. Effect of acute bolus growth hormone infusion on the human immune system. *Hormone and Metabolic Research* 1993; 11:593-602.
72. Carr DB, Bullen BA, Skrine GS et al. Physical conditioning facilitates the exercise induced secretion of beta-endorphin and beta-lipoprotein in women. *N Eng J Med* 1981; 305:560-3.
73. Chappelli F, Yamashita N, Faisal M et al. Differential effect of beta-endorphin on the three human cytotoxic cell populations. *Int J Immunopharmac* 1991; 13:293-7.
74. Blalock JE. The syntax of immune neuroendocrine communication. *Immunology Today* 1994; 15(11):504-11.
75. Fiatarone MA, Morley JE, Bloom ET et al. Endogenous opioids and the exercise induced augmentation of natural killer cell activity. *J Lab Clin Med* 1988; 112:544-52.
76. Newsholme EA. Biochemical mechanisms to explain immunosuppression in well-trained and overtrained athletes. *Int J Sports Med* 1994; 15:142-7.