

EGZERSİZ VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Seher Çağdaş ŞENİŞİK*

ÖZET

Egzersiz bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Akut ve kronik egzersiz sonrası oluşan bağışıklık sistemi yanıtları farklıdır. Egzersizin bağışıklık sistem fonksiyonları üzerindeki etki düzeyi; egzersizin yoğunluğu, süresi, şiddeti ve bireyin fiziksel uygunluk düzeyi gibi pek çok değişkene bağlıdır. Hafif ve orta şiddette egzersiz ile bağışıklık sistemi fonksiyonları artarken; yoğun uzamış egzersizi takiben bağışıklık sistemi baskılanır. Şiddetli egzersizi takiben lenfosit konsantrasyonu düşer ve hücrelerin çoğalma yeteneği, orta düzeydeki sitotoksik aktivite ve immünoglobülin üretimi azalır. Egzersiz sonrasında bağışıklığın zayıfladığı, “açık pencere” dönemi olarak adlandırılan 3-72 saatlik sürede; mikroorganizmalar, özellikle de virüsler vücuda girebilir ve enfeksiyonlara yol açabilir. Bu nedenle, özellikle sporcularda yarış ve yoğun antrenman dönemlerinde şiddetli egzersizin olumsuz etkilerinden korunmada, egzersiz sonrası özellikle besin alımı ve yeterli dinlenme önemlidir. Ayrıca egzersizden sonraki toparlanma dönemlerinde kandaki sitotoksik kapasitenin azalmış olması nedeniyle enfeksiyonlara karşı dikkat edilmesi gerekmektedir. Sağlıklı yaşam amacıyla egzersiz yapanların da orta şiddette ve strese yol açmayacak egzersiz tiplerini seçmeleri daha uygun görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Bağışıklık sistemi, nötrofil, lenfosit, egzersiz

SUMMARY

EXERCISE AND THE IMMUNE SYSTEM

The effects of exercise on the immune system are under investigation in recent years. Immune system responses that occur following acute and chronic exercise are different. The effects of exercise on immune system functions depend on many variables such as exercise intensity, duration, severity and individuals' physical fitness level. Immune system functions increase when performing mild or moderate intensity exercise, but in

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

contrast they are suppressed following prolonged high intensity exercise. Following high intensity exercise; lymphocyte concentration, proliferation ability of the cells, moderate cytotoxic activity and immunoglobulin production all decrease. During the period of immune impairment that lasts for 3-72 hours following exercise, which is referred to as the “open window” period; microbial agents, especially viruses may invade the host and infections may occur. Therefore, to defend athletes from the negative effects of high intensity exercise, especially during the periods of intense training and racing, it is important to provide adequate food and rest. Furthermore, because of diminishment of the cytotoxic capacity in blood during the recovery period after exercise, one should pay attention to infections. It seems to be preferable for people who exercise for health, to perform moderate intensity exercise of the type that does not cause stress.

Key words: *Immune system, neutrophiles, lymphocytes, exercise*

GİRİŞ

Egzersiz bağımsızlık sistemi üzerindeki etkileri son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Egzersizin bağımsızlık sistemini geliştirerek enfeksiyonlara direnci mi arttırdığı, yoksa bağımsızlık sistemini baskılayarak enfeksiyonlara yakalanmayı kolaylaştırdığı sorularına yanıt aranmaktadır. Son yıllarda rekorların sürekli geliştirilmeye çalışılması sonucu atletlerin antrenman süreçlerinin uzayıp şiddetlerinin artması; ayrıca egzersizin pek çok hastalığın tedavisinde bir tedavi yöntemi olarak kullanılması ve egzersizin sadece sporcuların değil, toplumun sağlığının korunması ve gelişiminin sağlanmasındaki rolleri nedenleriyle konunun önemi daha da artmıştır (18).

Akut ve kronik egzersiz sonrası oluşan bağımsızlık sistemi yanıtları farklıdır. Egzersizin bağımsızlık sistem fonksiyonları üzerindeki etki düzeyi; egzersizin yoğunluğu, süresi, şiddeti ve bireyin fiziksel uygunluk düzeyi gibi pek çok değişkene bağlıdır (17,40).

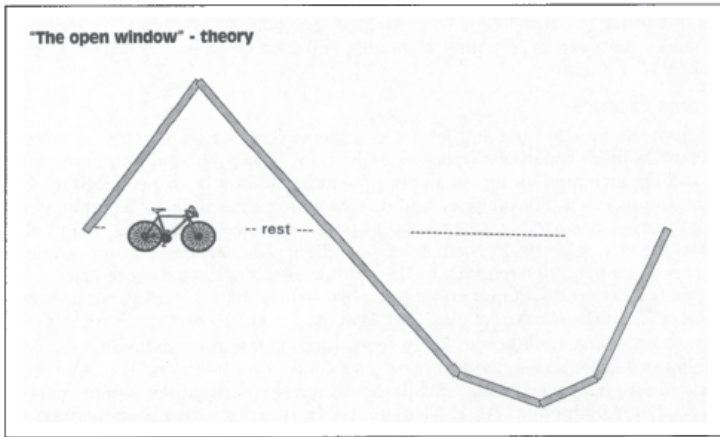
Tek seferlik akut egzersize bağımsızlık yanıtı

Bir sefer yapılan akut kısa süreli ve yüksek şiddetteki egzersizden hemen sonra lökosit konsantrasyonu artar ve bu artış daha çok nötrofiller tarafından gerçekleştirilir. Egzersiz sonrasında da nötrofil miktarındaki artış devam eder (20). Uzun süren egzersizi takiben lenfosit konsantrasyonu artışı kısa süreli egzersizden sonra oluşan artıştan neredeyse iki kat daha fazladır (2,40,41). Lenfosit konsantrasyonundaki artış tüm lenfosit alt gruplarından (CD4T, CD8T, CD19B, CD16NK ve CD56NK) kaynaklanır ve egzersizi takiben en geç bir saat içinde egzersiz öncesi değerlerinin de

altına düşer; 3-6 saat kadar bu düzeyde kalır, nötrofil sayıları ise artmaya devam eder (36,40).

Tek seferlik uzun süren şiddetli egzersiz sonrası tümör hücrelerine karşı vücudun temel koruyucu sistemi olan NK hücreleri ve B hücreleri de baskılanır (38) ve dolaşımdaki antikor üretimi ve mukozadaki lokal IgA üretimi durur (37). Bundan başka, şiddetli egzersiz IL-1, IL-6, TNF α R1-2, IL-8 ve MIP-1b gibi sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerinde artışa neden olur (11,25,27). Bruunsgaard ve ark. (4), konsantrik ve eksantrik egzersizi karşılaştırmışlar ve CK (kreatin kinaz) ile değerlendirilen kas hasarındaki artışla IL-6 seviyesindeki artış arasında ilişki saptamışlardır. Ostrowski ve ark. (28) bir maraton koşusundan sonra koşucuların kas biopsilerinde lokal IL-6 mRNA'sı ve kandaki mononükleer hücrelerde IL-1 ra-mRNA'sı saptamışlardır. Bu, lokal üretilen IL-6'nın sistemik bir antienflamatuar yanıtı neden olduğunu göstermektedir.

Egzersiz sonrası oluşan sitokin yanıtı travma sonrası oluşan yanıtı benzemektedir ve bu, egzersizin bir travma modeli olduğunu düşündürmektedir. Egzersizle ilişkili immün değişiklikler ve enfeksiyonlara duyarlılık arasındaki bağlantı "açık pencere" dönemi olarak adlandırılmıştır (22,25). Bu dönem egzersizin tipi, şiddeti, süresi ve bağışıklık düzeyine göre 3-72 saatte sonlanır. Şiddetli egzersizi takiben lenfosit konsantrasyonu düşer ve hücrelerin çoğalma yeteneği, orta düzeydeki sistotoksik aktivite ve immünooglobulin üretimi azalır. Bağışıklığın kötüleştiği bu açık pencere döneminde (Şekil 1), mikroorganizmalar vücuda girebilir ve enfeksiyonlara yol açabilir (22,25).



Şekil 1. Egzersiz sonrası "açık pencere" kuramı

Hafif-orta şiddetteki egzersizi takiben akut dönemde NK hücrelerinin etkinliği artar, nötrofil işlevleri uyarılır, makrofoj fonksiyonları, T ve B lenfosit hücre sayı ve etkinlikleri artar (7,22,23,26,35). Özellikle Th hücrelerden salgılanan sitokinler hücrel bağışıklığın etkinleşmesinde önemlidir. Th1 hücrelerden salgılanan TNF α ve INF γ , makrofaj ve NK hücre aktivitesini arttırırken; Th2 hücrelerden salgılanan IL4, IL5, IL10, IL13 ile antikor üretimi ve eozinofili sağlanır. Egzersiz Th1/Th2 dengesini etkileyen bir faktördür (11).

Kronik egzersize bağışıklık yanıtı

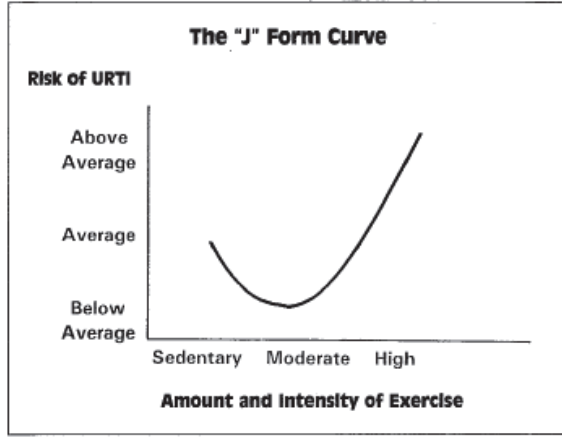
Sporcu olmayanlarla karşılaştırıldığında; sporcularda dinlenme döneminde bağışıklık sistemi fonksiyonları farklılıktan çok benzerlikler göstermektedir. Genel olarak, edinilmiş (adaptif) immün sistem yoğun ve uzamış egzersiz antrenmanı ile büyük ölçüde etkilenmiyor gibidir (1,39). Doğal immün sistemin ise kronik egzersiz stresine yanıtı farklıdır (25,39). Özellikle nötrofil fonksiyonları baskılanırken; NK hücre aktivitesi artış eğilimindedir (14,25,30,39). İnsan ve hayvanlarda yapılan pek çok çalışmada, düzenli yapılan hafif-orta şiddetteki egzersizin NK hücre aktivitesinde belirgin, uzun süreli ve anlamlı iyileşmelere yol açtığı saptanmıştır (19,35,39). Ayrıca orta şiddette düzenli egzersizin yaşlılık ve stres ile oluşan immün sistemdeki baskılanmayı ve kanser insidansını azalttığı gösterilmiştir (35).

Nieman ve ark.'nın yaptığı üç randomize çalışmadan (22,23,25) elde edilen verilerde 12-15 hafta yürüyüş yapan kadınlar ile sedanterler karşılaştırıldığında; düzenli yürüyüş yapanlarda hastalıklı gün sayısında düşüş olduğu gözlenmiştir. Genel olarak, düzenli orta şiddette yapılan egzersiz üst solunum yolu enfeksiyonlarına (ÜSYE) karşı direnci arttırırken; özellikle mental stresin de eşlik ettiği şiddetli eforun sporcularda artmış ÜSYE riski ile ilişkili olduğu görüşü söz konusudur. (10,24). Epidemiyolojik çalışmalar egzersiz ve immün sistem arasındaki ilişkiyi "J" formunda bir eğri modeli ile (Şekil2) göstermiştir (10,14,24,25). Bu modele göre orta şiddetteki egzersiz ÜSYE riskini azaltırken, yüksek şiddetteki egzersiz bu riski arttırabilir. Bu nedenle sporcularda yarış dönemi öncesinde ve sonrasında antrenmanın ağırlaşması ile NK hücreleri, nötrofil, monosit, T ve B lenfosit işlevlerinde baskılanma sonucu ÜSYE vb enfeksiyonlara yatkınlık artar.

Olası etki mekanizmaları

Egzersizle ilişkili bağışıklık sistemi değişikliklerinin altında yatan mekanizmalar çok faktörlüdür. Adrenalin, noradrenalin, büyüme hormonu, kortizol, β -endorfinler, sitokinler gibi nöroendokrinolojik faktörler; vücut

ısısı, oksijen desatürasyonu gibi fizyolojik faktörler; glutamin, glüköz ve serbest yağ asidi düzeyleri gibi metabolik faktörler; egzersizin başışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin oluşmasında önemli rol oynamaktadır (10,16,25,31).



Şekil 2. Egzersizin miktar ve şiddeti ile ÜSYE (URTI) arasında "J" modeli.

Uzun süreli akut egzersiz sırasında 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 yanıtlar azalır. Yine benzer şekilde, antrene bireyler sedanter bireyler ile aynı iş yükünde egzersiz yaptıklarında, oluşan yanıtlar daha düşüktür (3). Endürans egzersizlerinin lenfositler üzerindeki β -reseptörlerin sayısını azaltarak (down regulation), onları katekolamin stimülasyonuna daha az duyarlı hale getirdiği de gösterilmiştir (5).

Kortizol, başışıklığın düzenlenmesinde immünsüpressif ve anti-enflamatuvar etkilere sahip bir hormondur. Kortizolün bu etkileri sitokinler ile karşılıklı ilişki sonucu oluşmaktadır. Kortizol kemik iliğinden lökosit salınımını ve kandan lenfosit çıkışını uyarırken, dolaşıma lenfosit girişini baskılar (8,42). Kortizol yanıtları egzersizin süresine ve yoğunluğuna bağlıdır. Akut kısa süreli bir egzersizde kortizol konsantrasyonlarında minimum artış gözlenir ve bu hormonun diürenal ritimleri ile açıklanabilmektedir (13,15,33). Şiddetli egzersizde ve sonrasındaki yüksek kortizol düzeyleri immünsüpresyona neden olurken, görece orta ve hafif şiddetteki egzersizlerde bu tür bir etki gözlenmemektedir (24).

Egzersiz nedeni ile oluşan bağışıklık sistemi aktivitesindeki (özellikle de NK hücrelerdeki) ani yükselişte ve sonrasındaki düşüşte rolü olabilecek faktörlerden biri de β -endorfinlerdir. Bunlar da tıpkı NKHA (“Natural killer” hücre aktivitesi) gibi egzersizin hemen başlangıcında artmaya başlayıp, egzersizden sonraki 20-30 dakikalık toparlanma döneminde normale dönmektedir (6).

Maksimal bisiklet egzersizi yapan genç kadınlara naloksan verildiğinde NKHA’daki yükselişin önlendiği, hücre sayısının ise plasebo verilen gruptan farklı olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada egzersiz sonrası alınan kan hücreleri β -endorfinler ile uyarıldıklarında, NKHA’daki yükselişin baskılandığı belirlenmiştir. Bu nedenle β -endorfinlere aşırı maruz kalındığında, opioidlerin akut uyarıcı etkilerinin tersine dönebileceği ileri sürülmüştür (9).

Sitokinler bağışıklık sistemi elemanları arasında moleküler bir haberci olarak görev yaparak, bağışıklık yanıtında rol alan bütün hücrelerin büyümesini, farklanmasını ve fonksiyonel aktivasyonunu koordine ederler (27,32). Akut egzersizde, küçük doku yaralanmaları ve buna eşlik eden enflamatuvar reaksiyonlara yanıt olarak çeşitli sitokinler salgınmaktadır (27,31). IL-1, IL-6, TNF- α ve IL-2’nin NKHA’yı arttırdığı gösterilmiştir ve özellikle orta şiddetteki dayanıklılık egzersizi NK/IL-2 sistemi aracılığı ile NKHA’da olumlu etkiler ortaya çıkarmaktadır (27).

Endürans egzersizinin sitokinler üzerine etkilerini göstermeye yönelik çalışmalarda, bu tür egzersizden özellikle IL-2 reseptörlerinin etkilendiği saptanmıştır (34). Bu araştırmalarda IL-2 reseptör alt gruplarından birisini sergileyen CD25⁺ hücre yüzdesinin, antrene bireylerde antrene olmayanlardan düşük olduğu ve diğer bir reseptör alt grubu olan β reseptörlerinin atletlerde sedanterlerin iki katı olduğu gösterilmiştir. Aerobik güç ile β reseptör zincir sunumu arasında da yakın bir ilişki bulunmuştur. Beta reseptörlerinin artması yüksek NK düzeylerine işaret etmektedir (12,13,29,34).

Bugün lenfositler ve monositler için en az iki enerji kaynağı olduğu kabul edilmektedir, ki bunlar glüköz ve glutamindir (15,21,42). Bu nedenle insülin T hücre sisteminin metabolizmasında, B hücrelerinin antikor oluşturmada, monosit ve makrofajların metabolizmasında esansiyeldir. Çünkü immün hücrelerin enerji kaynağı insülinin aracılık ettiği ve glüköz taşıyıcılarının akitvasyonuna yol açan glüköz girişi ile sağlanmaktadır. Ayrıca insülin lenfositlerde amino asit alımını ve protein metabolizmasını da kolaylaştırır (42). İmmün sistem hücreleri glüköze ek

olarak, metabolizmaları için en az onun kadar, hatta ondan daha hızlı bir şekilde glutamini de kullanabilmektedir. Glutamini üreten ana doku iskelet kası olduğundan, immün hücrelerin glutamin kullanımında iskelet kası önemli rol oynar (21). Maksimal akut egzersiz ve endürans egzersizi sırasında immün hücreler fonksiyonlarını devam ettirecek yeni hücrelere ve bu hücrelerin de yüksek miktarda enerjiye gereksinimi vardır. Bu nedenle yoğun fiziksel egzersizde, lenfoid sistem bir glutamin yetersizliğine maruz kalabilir ve fonksiyonları etkilenebilir (15).

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 vardır. Bunun in vivo 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 (21).

Özetlenecek olursa; bir seferlik akut, yüksek şiddetteki egzersiz bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler geçici olmakla birlikte, orta şiddetteki (endürans) antrenmanı özellikle NKHA üzerinde anlamlı kalıcı, olumlu etkiler yaratmaktadır. Bu yanıtın oluşmasında sitokinler, BH, katekolaminler, β-endorfinler, yeterli glutamin ve karbonhidrat desteği önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, özellikle sporcularda yarış ve yoğun antrenman dönemlerinde şiddetli egzersizin olumsuz etkilerinden korunmada egzersiz sonrası özellikle besin alımı ve yeterli dinlenme önemlidir. Ayrıca egzersiz sonrası toparlanma dönemlerinde kandaki sitotoksik kapasitesinin azalmış olması nedeniyle enfeksiyonlara karşı dikkat edilmesi gerekmektedir. Sağlıklı yaşam amacıyla egzersiz yapanların da orta şiddette ve strese yol açmayacak egzersiz tiplerini seçmeleri daha uygun görünmektedir.

Tek bir akut egzersiz dolaşıma lenfosit akımına neden olur. Yoğun şiddette bir egzersizi takiben ise; lenfosit konsantrasyonu, hücrelerin çoğalması ve orta düzey sitotoksik aktivite azalır ve immünglobülin üretimi bozulur. Egzersiz sonrası bağışıklığın baskılandığı bu dönemde, mikroorganizmalar vücuda girebilir ve enfeksiyonlar oluşabilir.

KAYNAKLAR

1. Baj Z, Kantorski J, Majewska E, Zeman K, Pokoca L, Fornalczyk E, et al. Immunological status of competitive cyclists before and after the training season. *Int J Sports Med.* 1994;15:319-24.

2. Berk LS, Nieman DC, Youngberg WS, Arabatzis K, Simpson-Westerberg M, Lee JW, et al. The effect of long endurance running on natural killer cells in marathoners. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22:207-12.
3. Boone JB Jr, Sherraden T, Pierzchala K, Berger R, Van Loon GR. Plasma met-enkephalin and catecholamine responses to intense exercise in humans. *J Appl Physiol (1985).* 1992;73:388-92.
4. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol.* 1997;499:833-41.
5. Butler J, O'Brien M, O'Malley K, Kelly JG. Relationship of beta-adrenoreceptor density to fitness in athletes. *Nature.* 1982;298:60-2.
6. Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS, Arnold MA, Rosenblatt M, Beitins IZ, 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.
7. Costa Rosa LF. Exercise as a time-conditioning effector in chronic disease: a complementary treatment strategy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004;1:63-70.
8. Dantzer R, Kelley KW. Stress and immunity. An integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sci.* 1989;44:1995-2008.
9. Fiatarone MA, Morley JE, Bloom ET, Benton D, Makinodan T, Solomon GF. Endogen opioids and the exercise-induced augmentation of natural killer cell activity. *J Lab Clin Med.* 1988;112:544-52.
10. Fitzgerald L. Overtraining increases the susceptibility to infection. *Int J Sports Med.* 1991;12(Suppl 1):S5-8.
11. Gleeson M. Immune function in sport and exercise (Review). *J Appl Physiol (1985).* 2007;103:693-9.
12. Gray AB, Smart YC, Telford RD, Weidemann MJ, Roberts TK. Anaerobic exercise causes transient changes in leukocyte subsets and IL-2R expression. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24:1332-8.
13. Gray AB, Telford RD, Collins M, Weidemann MJ. The response of leukocyte subsets and plasma hormones to interval exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:1252-8.
14. Hack V, Strobel G, Weiss M, Weicker H. PMN cell counts and phagocytic activity of highly trained athletes depend on training period. *J Appl Physiol (1985).* 1994;77:1731-5.
15. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today.* 1994;15:382-7.
16. Kappel M, Tvede N, Galbo H, Haahr PM, Kjaer M, Linstow M, et al. Evidence that the effect of physical exercise on NK cell activity is mediated by epinephrine. *J Appl Physiol (1985).* 1991;70:2530-4.
17. 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 (1985).* 1990;69:251-60.
18. Koz M, Ersöz G. Egzersiz ve immün sistem. *MN Doktor.* 1995;3:412-5.

19. 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.
20. Mc Carty DA, Dale MM. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med.* 1988;6:333-63.
21. Newsholme EA. Biochemical mechanisms to explain immunosuppression in well-trained and overtrained athletes. *Int J Sports Med.* 1994;15(Suppl 3):S142-7.
22. Nieman DC, Hehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DB, et al. The effect of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med.* 1990;11:467-73.
23. Nieman DC, Miller AR, Henson DA, Warren BJ, Gusewitch G, Johnson RL, et al. Effects of high- versus moderate- intensity exercise on natural killer cell activity. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25:1126-34.
24. Nieman DC, Miller AR, Henson DA, Warren BJ, Gusewitch G, Johnson RL, et al. Effect of high versus moderate exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Int J Sports Med.* 1994;15:199-206.
25. Nieman DC. Exercise, infection, and immunity. *Int J Sports Med.* 1994;15(Suppl 3):S131-41.
26. Nieman DC, Henson DA, Garner EB, Butterworth DE, Warren BJ, Utter A, et al. Carbohydrate affects natural killer cell redistribution but not activity after running. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29:1318-24.
27. Northoff H, Weinstock C, Berg A. The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med.* 1994;15(Suppl 3):S167-71.
28. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol.* 1998;508:949-53.
29. Papa S, Vitale M, Mazzotti G, Neri LM, Monti G, Manzoli FA. Impaired lymphocyte stimulation induced by long-term training. *Immunol Lett.* 1989;22:29-33.
30. Pedersen BK, Tvede N, Christensen LD, Klarlund K, Kragbak S, Halkjaer-Kristensen J. Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. *Int J Sports Med.* 1989;10:129-31.
31. Pedersen BK, Kappel M, Klokke M, Nielsen HB, Secher NH. The immune system during exposure to extreme physiologic conditions. *Int J Sports Med.* 1994;15(Suppl 3):S116-21.
32. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26:140-6.
33. Schwarz L, Kindermann W. Beta-endorphin, catecholamines and cortisol during exhaustive endurance exercise. *Int J Sports Med.* 1989;10:324-8.
34. Shephard RJ, Rhind S, Shek PN. Exercise and training: influences on cytotoxicity, interleukin-1, interleukin-2 and receptor structures. *Int J Sports Med.* 1994;15(Suppl 3):S154-66.
35. Shephard RJ, Shek PN. Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports Med.* 1999;28:177-95.

36. 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;13:452-61.
37. Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D, Erredge S. Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *J Clin Immunol.* 1982;2:173-8.
38. Tvede N, Heilmann C, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Mechanisms of B-lymphocyte supression induced by acute physical exercise. *J Clin Lab Immunol.* 1989;30:169-73.
39. Tvede N, Steensberg J, Baslund B, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Cellular immunity in highly trained elite racing cyclists during periods of training with high and low intensity. *Scand J Med Sci Sports.* 1991;1:163-6.
40. Tvede N, Kappel M, Halkjaer-Kristensen J, 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 interleukin 2 production. *Int J Sports Med.* 1993;14:275-82.
41. Tvede N, Kappel M, Klarlund K, Duhn S, Halkjaer-Kristensen J, Kjaer M, 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.
42. Weicker H, Werle E. Interaction between hormones and the immune system. *Int J Sports Med.* 1991;12(Suppl 1):S30-7.

Yazışma için e-mail: cagdassnsk@gmail.com