



**FARKLI EGZERSİZ MODALİTELERİNİN
BAĞIŞIKLIK FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Melih ÇALIŞIR

BEDEN EĞİTİMİ VE SPOR ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Muhammed Emin KAFKAS**

Doktora Tezi – 2023

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARKLI EGZERSİZ MODALİTELERİNİN BAĞIŞIKLIK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Melih ÇALIŞIR

**Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Muhammed Emin KAFKAS**

**MALATYA
2023**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Prof. Dr. Muhammed Emin KAFKAS” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Farklı Egzersiz Modalitelerinin Bağışıklık Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 22/06/2023

Melih ÇALIŞIR

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bağışıklık Sistemine Genel Bakış.....	5
2.2. Bağışıklık Sisteminin Yapı ve Fonksiyonları	5
2.2.1. Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi	7
2.2.2. Sonradan Kazanılmış Bağışıklık Sistemi.....	21
2.3. Bağışıklık Sistemini Etkileyen Faktörler	24
2.4. Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi Paradoksu.....	34
2.4.1. Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi ve Egzersiz.....	36
2.4.2. Sonradan Kazanılan Bağışıklık Sistemi ve Egzersiz	42
2.5. Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki İlişki.....	47
2.5.1. J Eğri, Açık Pencere, S Eğri ve Doku Hasarı Teorileri	47
2.6. İskelet Kasında Miyokin (Sitokin) Yanıtlar ve Bağışıklık Sistemi	50
2.6.1. İnterlökin-6'nın Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Rolü	52
2.6.2. İnterlökin-6 ve Egzersiz.....	54
3. MATERYAL VE METOT	56
3.1. Araştırma izni ve Etik Kurul Onayı	56
3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi	56
3.3. Araştırmanın Deneysel Dizaynı.....	57
3.4. Biyometrik Ölçümlerin Alınması	59
3.5. Egzersiz Alışma Fazının Uygulanması.....	60
3.6. Performans Ölçümleri.....	60
3.7. Katılımcıların Uyguladıkları Egzersizler	62
3.8. Kan Numunelerinin Alımı ve Biyokimyasal Analizler	68
3.9. Besin Tüketim Kaydı	69
3.10. İstatiksel Analiz	69
4. BULGULAR.....	71

5. TARTIŞMA	107
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	124
KAYNAKLAR	127
EKLER.....	164
Ek-1. Özgeçmiş.....	164
Ek-2. Fakülte İzin yazısı	165
Ek-3. Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurul Raporu	166
Ek-4. Bilgilendirilmiş Onam Formu	169
Ek-5. 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı Formu.....	170



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, güvenlerini ve desteklerini her zaman hissettiğim, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Muhammed Emin KAFKAS'a minnetle teşekkürü borç bilirim.

Doktora tez izleme komitesinde yer alan, planlama evresinde ve sonraki süreçlerinde bilimsel görüşlerini aktaran ve eşsiz katkılarını sunan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Serkan DÜZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Fatma KIZILAY'a en içten dileklerimle şükranlarımı sunarım.

Biyokimyasal ölçümlerin sağlıklı bir şekilde yürütülmesi ve analizinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Çağatay TAŞKAPAN'a ve Gülşen YALÇIN'a teşekkür ederim.

Doktora tezimin tüm aşamalarında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, beni cesaretlendiren, dürüstlüğü, çalışkanlığı ve açık sözlülüğü ile örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Armağan ŞAHİN KAFKAS'a teşekkür ederim.

Tezin gerçekleşmesinde ölçüm prosedürleri ve veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Özgür EKEN'e, Doç. Dr. Fahri Safa ÇINARLI'ya, Dr. Nurkan YILMAZ'a, Araştırma Gör. Ilgın Ali COŞKUN'a teşekkür ederim.

Tezin gerçekleştirilmesi için araştırmaya gönüllü olarak katılan ve samimiyet göstererek en zor zamanlarda devamlılık sağlayan çok kıymetli İnönü Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi öğrenci arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman manevi desteği ile yanımda ve üzerimde emeği olan değerli büyüklerim Prof. Dr. Ali TEKİN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Gülcan TEKİN'e teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim anneme, babama ve kardeşime sevgi, ilgi ve anlayışları için teşekkür ederim.

Ve fazlasıyla desteğini hissettiğim, varlığıyla huzur bulduğum sevdiğim ve eşim Dr. Öğr. Üyesi İrem KAPTANGİL ÇALIŞIR'a çok teşekkür ederim.

Bu tez, vatan uğruna gözlerini kırpmadan şehadete yürüyen haklarını ödeyemeyeceğimiz aziz tüm şehitlerimize, gazilerimize ve 6 Şubat 2023 tarihinde ülkemizde meydana gelen depremlerde hayatını kaybeden tüm insanlara adanmıştır.

Melih ÇALIŞIR

ÖZET

Farklı Egzersiz Modalitelerinin Bağışıklık Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Amaç: Bu araştırmanın amacı, farklı egzersiz modalitelerinin bağışıklık fonksiyonları üzerine etkilerinin incelenmesidir.

Materyal ve Metot: Araştırmanın evrenini İnönü Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesinde lisans eğitimi gören erkek öğrenciler oluşturmaktadır. Örneklem ise belirlenen dâhil etme kriterlerini karşılayan 30 erkek katılımcıdan oluşmaktadır. Katılımcılar, randomize yöntemle YYAE-TV, OYSE ve kontrol olmak üzere üç ayrı gruba atanmışlardır. YYAE-TV grubu, MKAH'nın %85-90 aralığındaki bir yoğunlukla belirlenen 8 hareketi, 3 set halinde 20 saniyelik yüklenme ve 20 saniyelik dinlenme periyotlarıyla gerçekleştirmiştir. OYSE grubu ise MKAH'nın %60-70 aralığındaki bir yoğunlukla 30 dakika boyunca sürekli koşu egzersizi yapmıştır. Alınan kan örnekleri üzerinde ACTH ve kortizol hormonları, IL-6 sitokini, toplam lökosit, nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil, lenfosit, CD3⁺ T-lenfosit analiz edilmiştir. Gruplar arasında egzersizin parametreler üzerindeki etkisini belirlemek için karışık desen iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Anlam düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiş olup, güven aralığı ise %95 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: YYAE-TV ve OYSE gruplarına yönelik olarak ACTH parametresinde zaman etkisi, etkileşim etkisi (egzersiz x zaman) ve grup etkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Toplam lökosit, nötrofil, lenfosit, CD3⁺ T-lenfosit, IL-6 ve kortizol parametrelerinde ise sadece zaman etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). OYSE grubunda ACTH ve kortizol hormonlarıyla birlikte toplam lökosit ve nötrofil parametrelerinde ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). YYAE-TV grubunda ise ACTH, kortizol hormonu, IL-6 sitokini ve toplam lökosit, nötrofil, lenfosit, CD3⁺ T-lenfosit parametrelerinde ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Genç, aktif erkek katılımcılar üzerinde gerçekleştirilen bu araştırma, YYAE-TV ve OYSE modalitelerinin bağışıklık fonksiyonları üzerinde benzer etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Adrenokortikotrofik Hormon, Bağışıklık Yanıtı, Egzersiz, Kortizol, İnterlökin-6

ABSTRACT

Examination of the Effects of Different Exercise Modalities on Immune Functions

Aim: The aim of this research is to examine the effects of different exercise modalities on immune functions.

Material and Method: The population of the research consists of male students studying at the Faculty of Sports Sciences of İnönü University. The sample consisted of 30 male participants who fulfilled the determined inclusion criteria. The participants were randomly assigned to three different groups as YYAE-TV, OYSE and control. The YYAE-TV group performed 8 movements with an intensity of 85-90% of MKAH in 3 sets with 20-second loading and 20-second rest periods. The OYSE group, on the other hand, performed continuous jogging exercise for 30 minutes at an intensity between 65-70% of the MKAH. ACTH and cortisol hormones, IL-6 cytokine, total leukocytes, neutrophils, monocytes, eosinophils, basophils, lymphocytes, CD3⁺ T-lymphocyte were analyzed on blood samples taken. Mixed design two-way ANOVA test was used to determine the effect of exercise on parameters between groups. The significance level was determined as $p < 0.05$, and the confidence interval was accepted as 95%.

Results: YYAE-TV and OYSE groups, a statistically significant difference was found in the time effect, interaction effect (exercise x time) and group effect in the ACTH parameter. Only time effect was statistically significant in total leukocyte, neutrophil, lymphocyte, CD3⁺ T-lymphocyte, IL-6 and cortisol parameters ($p < 0.05$). Statistically significant difference was observed between the measurement times in total leukocyte and neutrophil parameters together with ACTH and cortisol hormones in the OYSE group ($p < 0.05$). In the YYAE-TV group, a statistically significant difference was found between the measurement times in ACTH, cortisol hormone, IL-6 cytokine and total leukocyte, neutrophil, lymphocyte, CD3⁺ T-lymphocyte parameters ($p < 0.05$).

Conclusion: This study on young, active male participants demonstrates that the YYAE-TV and OYSE modalities have similar effects on immune function.

Keywords: Adrenocorticotrophic hormone, Immune Response, Exercise, Cortisol, Interleukin-6

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotrofik Hormon
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
DKAH	: Dinlenim Kalp Atım Hızı
EÖ	: Egzersiz Öncesi
ES	: Egzersiz Sonrası
GAS	: Genel Adaptasyon Sendromu
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HHa	: Hipotalamik-Hipofiz Adrenal
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HKAH	: Hedef Kalp Atım Hızı
IFN-γ	: İnterferon- γ
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
IL-1β	: İnterkökin-1 Beta
IL-6	: İnterkökin-6
ILC	: Doğuştan Gelen Lenfoid Hücre
İÜSBF	: İnönü Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi
KG	: Kontrol Grubu
KT	: Kareler Toplamı
M1	: Pro-İnflamatuar Makrofaj
M2	: Anti-İnflamatuar Makrofaj
MKAH	: Maksimum Kalp Atım Hızı
Maks	: Maksimum
Min	: Minimum
N	: Frekans
NO	: Nitrik Oksit
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler
OF	: Ortalamalar Farkı
OK	: Ortalamaların Karesi
OYSE	: Orta Yoğunluklu Sürekli Aerobik Egzersiz
RKAH	: Rezerv Kalp Atım Hızı

SD	: Serbestlik Derecesi
SH	: Standart Hata
SS	: Standart Sapma
Th1	: Tip 1 Yardımcı Hücreler
Th2	: Tip 2 Yardımcı Hücreler
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VA	: Vücut Ağırlığı
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
VO_{2maks}	: Maksimum Oksijen Tüketim Kapasitesi
VYO	: Vücut Yağ Oranı
WBC	: Beyaz Kan Hücrelerini
$\bar{X}$	: Aritmetik Ortalama
YYAE-TV	: Tüm Vücut Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz
η^2p	: Kısmi Eta Kare

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Doğuştan Gelen ve Sonradan Kazanılan Bağışıklığın Temel Mekanizmaları .	6
Şekil 2.2. Bağışıklık Sisteminin Ana Hücre Tipleri	7
Şekil 2.3. Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi Bileşenleri	9
Şekil 2.4. Doğuştan Gelen Bağışıklıkta Epitelin İşlevleri	11
Şekil 2.5. Lökosit Alt Tipleri.....	12
Şekil 2.6. Sonradan Kazanılmış Bağışıklık Sistemi Bileşenleri	22
Şekil 2.7. Bağışıklık Sistemini Etkileyen Faktörler	26
Şekil 2.8. Bağışıklık Sisteminin Farklı Bileşenleri Tarafından Bağışıklık Fonksiyonunun Modülasyonu ve Egzersizin Bağışıklık Fonksiyonunu Modüle Edebileceği Olası Mekanizmalar	36
Şekil 2.9. Egzersize Bağlı Lökositozda Yer Alan Mekanizmalar	38
Şekil 2.10. Sonradan Kazanılan Bağışıklık: Akut ve Kronik Egzersizin Etkilediği Potansiyel Mekanizmalar	46
Şekil 2.11. Üst Solunum Yolu Enfeksiyon (Üsye) Riski İle Egzersiz Hacmi ve Yoğunluğu Arasındaki İlişkinin J Şeklinde Modeli.....	48
Şekil 2.12. Açık Pencere Teorisi	48
Şekil 2.13. Egzersiz Yoğunluğu ve Hacmi ile Enfeksiyon Risk Oranı Arasındaki S- Şekli İlişki Modeli	49
Şekil 3.1. Araştırmancının Deneysel Dizaynı	58
Şekil 3.2. Jumper Jack	63
Şekil 3.3. Lunge.....	64
Şekil 3.4. Push-Up Tap.....	64
Şekil 3.5. Mountain Climbing	65
Şekil 3.6. High Knee.....	66
Şekil 3.7. Squat.....	66
Şekil 3.8. Bench Dips	67
Şekil 3.9. Prone Plank.....	68
Şekil 4.1. ACTH Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim.....	76
Şekil 4.2. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre ACTH Değişim Yüzdeleri	77
Şekil 4.3. Kortizol Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim	78
Şekil 4.4. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Kortizol Değişim Yüzdeleri	79

Şekil 4.5.	IL-6 Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim.....	80
Şekil 4.6.	Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre IL-6 Değişim Yüzdeleri	81
Şekil 4.7.	WBC Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim.....	82
Şekil 4.8.	Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre WBC Değişim Yüzdeleri	83
Şekil 4.9.	Nötrofil Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim	84
Şekil 4.10.	Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Nötrofil ($10^3\mu\text{l}$) Değişim Yüzdeleri..	85
Şekil 4.11.	Nötrofil (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim	86
Şekil 4.12.	Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Nötrofil (%) Değişim Yüzdeleri	87
Şekil 4.13.	Monosit ($10^3\mu\text{l}$) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim ..	88
Şekil 4.14.	Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Monosit ($10^3\mu\text{l}$) Değişim Yüzdeleri..	89
Şekil 4.15.	Monosit (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim	90
Şekil 4.16.	Bazofil ($10^3\mu\text{l}$) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim...	91
Şekil 4.17.	Bazofil (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim	92
Şekil 4.18.	Eozinofil ($10^3\mu\text{l}$) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim	93
Şekil 4.19.	Eozinofil (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim.....	94
Şekil 4.20.	Lenfosit ($10^3\mu\text{l}$) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim ..	95
Şekil 4.21.	Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Lenfosit ($10^3\mu\text{l}$) Değişim Yüzdeleri..	96
Şekil 4.22.	Lenfosit (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim	97
Şekil 4.23.	Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Lenfosit (%) Değişim Yüzdeleri	98
Şekil 4.24.	CD3⁺ (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim.....	99
Şekil 4.25.	Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre CD3⁺ (%) Değişim Yüzdeleri	100

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 3.1. MKAH'a Göre Antrenman Yoğunluğu Bölgeleri	59
Tablo 3.2. Grupların Egzersiz Protokolleri	62
Tablo 3.3. Kan Numunelerinin Alım Zamanlaması	69
Tablo 4.1. Katılımcılara Ait Tanımlayıcı Bilgiler	71
Tablo 4.2. Gruplara Göre Sabah Egzersiz Oturumu Öncesi Yaklaşık 24 Saatlik Besin Tüketim Değerleri Tanımlayıcı İstatistikleri	72
Tablo 4.3. Gruplara Göre Sabah Egzersiz Oturumu Öncesi Yaklaşık 24 Saatlik Besin Tüketim Değerlerinin Karşılaştırılması (Tek Yönlü Varyans Analizi)	73
Tablo 4.4. Gruplara Göre Egzersiz Sonrası Yaklaşık 24 Saatlik Besin Tüketim Değerleri Tanımlayıcı İstatistikleri	74
Tablo 4.5. Gruplara Göre Egzersiz Sonrası Yaklaşık 24 Saatlik Besin Tüketim Değerlerinin Karşılaştırılması (Tek Yönlü Varyans Analizi)	75
Tablo 4.6. Gruplardaki Egzersize Bağlı ACTH (pg/ml) Hormonu Değişimi	76
Tablo 4.7. Gruplardaki Egzersize Bağlı Kortizol (pg/ml) Değişimi	78
Tablo 4.8. Gruplardaki Egzersize Bağlı IL-6 (pg/ml) Değişimi	80
Tablo 4.9. Gruplardaki Egzersize Bağlı WBC ($10^3\mu\text{l}$) Değişimi	82
Tablo 4.10. Gruplardaki Egzersize Bağlı Nötrofil ($10^3\mu\text{l}$) Değişimi	84
Tablo 4.11. Gruplardaki Egzersize Bağlı Nötrofil (%) Değişimi	86
Tablo 4.12. Gruplardaki Egzersize Bağlı Monosit ($10^3\mu\text{l}$) Değişimi	87
Tablo 4.13. Gruplardaki Egzersize Bağlı Monosit (%) Değişimi	90
Tablo 4.14. Gruplardaki Egzersize Bağlı Bazofil ($10^3\mu\text{l}$) Değişimi	91
Tablo 4.15. Gruplardaki Egzersize Bağlı Bazofil (%) Değişimi	92
Tablo 4.16. Gruplardaki Egzersize Bağlı Eozinofil ($10^3\mu\text{l}$) Değişimi	93
Tablo 4.17. Gruplardaki Egzersize Bağlı Eozinofil (%) Değişimi	94
Tablo 4.18. Gruplardaki Egzersize Bağlı Lenfosit ($10^3\mu\text{l}$) Değişimi	95
Tablo 4.19. Gruplardaki Egzersize Bağlı Lenfosit (%) Değişimi	97
Tablo 4.20. Gruplardaki Egzersize Bağlı CD3^+ (%) Değişimi	99
Tablo 4.21. OYSE Grubu Açısından Parametrelerin Zamansal Değişimi	101
Tablo 4.22. OYSE Grubu Açısından Parametrelerin Çoklu Karşılaştırmaları	102
Tablo 4.23. YYAE-TV Grubu Açısından Parametrelerin Zamansal Değişimi	103
Tablo 4.24. YYAE-TV Grubu Açısından Parametrelerin Çoklu Karşılaştırmaları	104
Tablo 4.25. Kontrol Grubu Açısından Parametrelerin Zamansal Değişimi	106

1. GİRİŞ

İnsanoğlu erken dönemlerden itibaren yaşamını sürdürmek veya hayatta kalabilmek amacıyla hareket etme güdüsü sergilemiştir. Ancak, günümüzde hızla ilerleyen teknolojik gelişmelerle birlikte endüstrileşmenin artması ve kentleşme toplumdaki tüm bireyleri özellikle gençleri hem olumlu hemde olumsuz yönde etkileyen bir unsur haline gelmiştir. Teknolojik araçlar (telefon, tablet, bilgisayar vb.) ve internet (sosyal medya uygulamaları) kullanımı, bireylerin hareket etme güdüsünü azaltmıştır. Özellikle refah seviyesi ve alım gücündeki artışlar bireylerin günlük yaşam davranışlarında, hareket etme eylemlerinde, beslenme alışkanlıklarında ve yaşam kalitelerinde bazı değişimlere sebep olmuştur. Dahası aynı dönemde insanların enerji alımı oransal olarak sabit kalmasına rağmen günlük enerji harcaması önemli ölçüde azalmıştır. Bu süreçlerin sonucu olarak artan hareketsizlikle birlikte bazı sistemik hastalıkların görülme oranlarında dramatik artışlar görülmüştür (1). Bu nedenle egzersiz sağlığın korunması ve geliştirilmesi için en önemli unsurların başını çekmiş ve insanoğlu için yaşamın önemli bir parçası haline gelmiştir (2). Bu bağlamda, fiziksel egzersizin fiziksel uygunluk, fiziksel performans ve sağlıkla ilişkili birçok parametreyi iyileştirdiği iyi dökümanite olmuş bir konudur. Bununla birlikte bireye özgü olarak planlanmış, yapılandırılmış ve tekrarlayıcı şekilde uygulanan egzersiz reçetelerinin, fiziksel yararlarının yanında psikolojik olarak da insan sağlığını olumlu etkileme potansiyeli olduğu bilimsel literatürde ifade edilmiştir (3, 4). Ancak, bu olumlu etkilerin hangi fizyolojik mekanizmalar üzerinden ve nasıl gerçekleştiğine dair belirsizlikler ve tartışmalar devam etmektedir. Aynı zamanda, egzersizin vücudun çoğu organ sistemi üzerinde özellikle de kardiyovasküler ve pulmoner fonksiyon üzerindeki etkisine vurgu yapılırken (5-9) bağışıklık sistemi üzerindeki hem akut hem de kronik etkilerinin altında yatan muhtemel mekanizmalar da açıklanmaya çalışılmıştır (10-13). Fiziksel egzersizin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine yönelik ilk görüşler Antik Yunan dönemine kadar uzanan bir tarihe sahip olmasına rağmen (14), egzersizin hem nöroendokrin hem de bağışıklık (immünolojik) yanıtı ile ilişkisi ilk kez 1946 yılında “Hans SELYE” tarafından “Genel Adaptasyon Sendromu (GAS)” başlığı altında açıklanmıştır (15). Devam eden süreçte ise sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri arasında birbirini etkilediği düşünülen potansiyel mekanizmaları açıklamaya yönelik araştırmalar gerçekleştirilmiştir (16). Ayrıca, 1980'lerin ortalarına kadar egzersiz immünolojisi

olarak tanımlanabilecek bir çalışma alanı olmamasına rağmen, konuyla ilgili ilk makaleler 19. yüzyılın sonlarından itibaren batı bilimsel literatüründe ortaya çıkmıştır (14). Bu bağlamda, egzersiz immünolojisi üzerine yürütülen erken dönem (son 20 yıl içinde) araştırmalar hem sayı hem de çeşitlilik açısından oldukça kısır bir dönem geçirmiş olmasına rağmen, egzersiz süresinin ve yoğunluğunun üst solunum yolu enfeksiyonları riskleri (Açık pencere sendromu) ve “J tipi eğrilerin” varlığı gibi konular ilk kez “Dr. David Nieman” tarafından ortaya konulmuştur (17-19). Aynı zamanda, literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda düzenli olarak ılımlı-orta yoğunlukta gerçekleştirilen egzersizlerin vücudumuz ve bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkiler oluşturduğu gözlemlenmesine rağmen (örneğin; kendi kendine bildirilen solunum semptomları riskinin azalması), uzun ve yoğun egzersiz modalitelerinin bağışıklık fonksiyonlarını baskılayabileceğine dair görüşler de mevcuttur (20-23). Ancak, optimal bağışıklık modülasyonu açısından bakıldığında özellikle egzersiz akut değişkenleri konusunda (egzersiz yoğunluğu, hacmi, süresi, sıklığı, dinlenme aralığı) tam bir görüş birliği oluşmamakla birlikte egzersiz akut değişkenlerinin bağışıklık hücrelerinin dolaşıma yeniden dağılımını etkilediği düşünülmektedir (24). Bununla birlikte, performans ve sağlığın iyileştirilmesi açısından egzersiz katılımcısının cinsiyet farklılıkları, beslenme durumu, güncel fiziksel uygunluk seviyesi gibi özelliklerinin de bağışıklık tepkisini etkileyebileceği varsayılmaktadır (25-27). Ayrıca egzersiz immünolojisi alanında, farklı popülasyonlarda (rekreasyonel egzersiz katılımcısı, sporcu, özel popülasyonlar) hangi egzersiz modalitesinin bağışıklık fonksiyonlarını nasıl etkileyebileceği tartışılan sıcak konuların başında gelmektedir. Dahası akut ve kronik egzersizin bağışıklık tepkileri üzerindeki etkileri ve egzersiz sonrası bağışıklık fonksiyonunu optimize etmek için stratejilerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar hala devam etmektedir (28, 29). Bununla birlikte, 2019 yılında Çin’in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve günümüzde hala kısmen de olsa devam eden, Dünya Sağlık Örgütü tarafından koronavirüs hastalığı (Covid-19) olarak adlandırılan (30) ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri de tartışılmaya devam edilen bu pandemik salgın, bağışıklık fonksiyonlarını etkileme potansiyeli olan egzersiz özelinde de değerlendirilme ihtiyacını doğurmuştur. Görüldüğü gibi egzersiz ve bağışıklık sistemi arasındaki potansiyel mekanizmalar üzerine birçok araştırma yapılmasına rağmen, günümüzde birçok soru bilimsel kanıta dayalı araştırmalar ışığında cevaplanmayı beklemektedir.

Bu araştırmanın amacı, farklı egzersiz modalitelerinin bağışıklık fonksiyonları üzerine etkilerinin incelenmesidir. Bu bağlamda farklı egzersiz modalitelerinin

bağışıklık fonksiyonları ile birlikte ACTH, Kortizol ve IL-6 parametrelerini nasıl etkilediği değerlendirilmeye çalışılmıştır. Farklı egzersiz modaliteleri olarak ise; yüksek yoğunluklu aralıklı tüm vücut egzersiz (YYAE-TV) ve orta yoğunluklu sürekli aerobik egzersiz (OYSE) protokolleri uygulanmıştır. Literatür incelendiğinde, orta yoğunluklu uzun süreli olmayan aerobik egzersiz modalitelerinin bağışıklık fonksiyonlarını etkileyebilme potansiyeli açısından optimal bir seçenek olduğu düşünülmesine rağmen tartışmalar sürmektedir. Aynı zamanda farklı egzersiz modalitelerinin bağışıklık fonksiyonları, sitokin ve hormonal parametrelerin birlikte ele alındığı bilimsel kanıta dayalı çalışmaların sınırlılığı ve konu hakkında tartışmaların hala sürmesi araştırmanın önemini arttırmakta ve alana katkı sağlaması açısından önem arz etmektedir. Aynı zamanda, bağışıklık konusu üzerine artan ilgi, egzersiz uygulamalarının olası bağışıklık yanıtı üzerine etkileri konusunda profesyonel spor takımlarında, bireysel spor branşlarında, egzersiz reçetelendirme süreçlerinde ve hatta askeri alanlarda merak edilen konular arasında yerini almıştır. Bu bakımdan, hangi egzersiz modalitesinin optimal bağışıklık yanıtı açısından efektif olduğu veya ne tür egzersiz uygulamalarının bağışıklık yanıtını baskılama (suprese) edebilme potansiyelinin olduğunu belirlemek son derece önemlidir. Bununla birlikte literatürde, YYAE-TV modalitelerinin bağışıklık yanıtı üzerine etkilerini inceleyen bugüne kadar yapılmış bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Ayrıca literatürde, hem OYSE modalitesinin hem de YYAE-TV modalitesinin birlikte ele alındığı araştırmalara da rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında, araştırma kapsamında literatür örneklerinde kullanılan yöntem içeriklerinde karşılaşılan eksiklikler ve standardizasyon sorunları giderilerek muhtemel sınırlılıklar minimize edilecektir. Ayrıca, katılımcıların güncel fitness seviyelerinin birbirine benzer olmasına, sigara ve alkol kullanımı gibi durumlar optimum düzeyde kontrol edilmeye çalışılacaktır. Bununla birlikte, araştırma çıktıları sayesinde rekreatif amaçlı egzersiz yapanların güncel fitness seviyelerine özgü olarak bağışıklık yanıtları açısından bilimsel kanıta dayalı olarak en optimal egzersiz reçetelerinin hazırlanmasına da yardımcı olunacaktır. Aynı zamanda araştırma sonuçları hem egzersiz reçetelendirilmesi hem de sağlıklı yaşam konusunda önemli bilgiler sunma potansiyeline sahip olacaktır. Bu bağlamda araştırma bulgularının literatüre önemli derecede katkı sağlayacağı ve araştırma sonuçlarının ise konu ile ilgili gerçekleştirilecek araştırmalar için bir veri seti oluşturacağı düşünülmektedir.

Araştırmanın hipotezleri aşağıda gösterilmiştir.

- YYAE-TV ve OYSE modalitelerinin ACTH, kortizol, IL-6 ve bağışıklık yanıtları üzerinde farklı etkileri vardır.
- YYAE-TV modalitesinde ölçüm zamanları arasında (egzersiz öncesi, egzersiz sonrası, 2 saat sonra, 24 saat sonra) ACTH, kortizol, IL-6 ve bağışıklık yanıtlarında anlamlı fark vardır.
- OYSE modalitesinde ölçüm zamanları arasında (egzersiz öncesi, egzersiz sonrası, 2 saat sonra, 24 saat sonra) ACTH, kortizol, IL-6 ve bağışıklık yanıtlarında anlamlı fark vardır.
- YYAE-TV, OYSE'ye kıyasla ACTH, kortizol, IL-6 ve bağışıklık yanıtlarında daha büyük değışiklikler ortaya çıkarır.

Araştırmanın sınırlılıkları aşağıda gösterilmiştir.

- Araştırma İnönü Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesinde öğrenim gören fiziksel olarak aktif erkek öğrenciler ile sınırlıdır.
- Araştırma, çalışmada kullanılan ölçüm araçlarının ölçüm gücü ve ölçtüğü niteliklerle sınırlıdır.
- Araştırma, egzersiz öncesi, egzersizden hemen sonra, egzersizden 2 saat sonra ve egzersizden 24 saat sonra ölçülen bağışıklık parametreleri, IL-6 sitokini, ACTH ve kortizol hormonu ölçümleri ile sınırlıdır.
- Isınma (5 dakika) ve soğuma (5 dakika) fazları dahil olmak üzere YYAE-TV modalitesinin süresi 34 dakika, OYSE modalitesinin süresi 40 dakidadır. Bu durum araştırmamızın sınırlılıklarındandır.

2. GENEL BİLGİLER

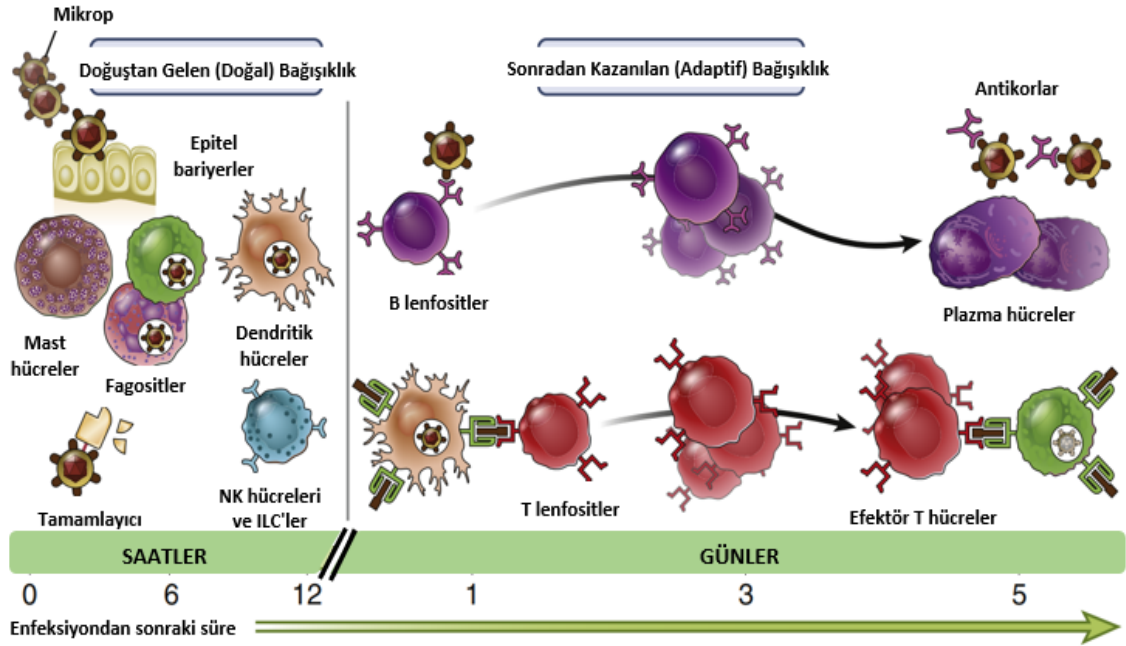
2.1. Bağışıklık Sistemine Genel Bakış

Bağışıklık kelimesi Antik Roma'da vergi, yargı ve askerlikten muaf (korunmuş) asiller için kullanılan, Orta Çağ'da Kilise'nin mülklerinin ve personelinin sivil denetimden muaf tutulması anlamına gelen, Latince “immunitas ve immunis” kelimelerinin kökeni olan “bir şeyden muaf-serbest” kavramına dayanmaktadır (31, 32). Ancak, bağışıklık (immun) kavramı güncel literatürde, genel olarak hastalık ve enfeksiyonlara karşı direnç veya yabancı ajanlardan vücudu koruyan tüm mekanizmaların ortak adı olarak kabul edilmektedir (33). Vücut virüsler, bakteriler ve parazitler tarafından sürekli saldırı altındadır. Solunan hava, içilen su, tüketilen besinler, cildimize veya organlarımıza zarar veren yaralanmalar sonucunda vücudumuz hem patojenik hem de patojenik olmayan, aynı zamanda normal homeostazın tehdit eden çeşitli bulaşıcı mikroorganizmalara da maruz kalabilmektedir. Bununla birlikte, evrimsel süreç içerisinde organizma bu saldırılara direnebilecek çok sayıda karmaşık ve güçlü savunma mekanizmaları geliştirebilme yeteneğine sahiptir. Bu noktada organizmanın iç dengesinin sürdürülmesi ve enfeksiyonlara karşı koruma görevi bağışıklık sistemi tarafından yürütülmektedir (34). Bağışıklık sistemi, vücudu yabancı mikroorganizmalara, hücrelere ve hücre parçalarına karşı korur, tanır, saldırır ve yok eder (35). Aynı zamanda bağışıklık sistemi dış dünyadan gelen veya gelebilecek ajanlara veya enfeksiyona karşı savunmada özel rollere sahip hücre ve moleküllerden oluşan bir organizasyondur (36). Bununla birlikte bağışıklık sistemi, lenfoid organlar, hücreler, humoral faktörler ve sitokinlerden oluşan potansiyel olarak birbirlerini etkileme özelliğine sahip veya birbiriyle ilişkili mekanizmaların ortaklaşa çalışmasını içeren bir süreç olarak da değerlendirilmektedir (37).

2.2. Bağışıklık Sisteminin Yapı ve Fonksiyonları

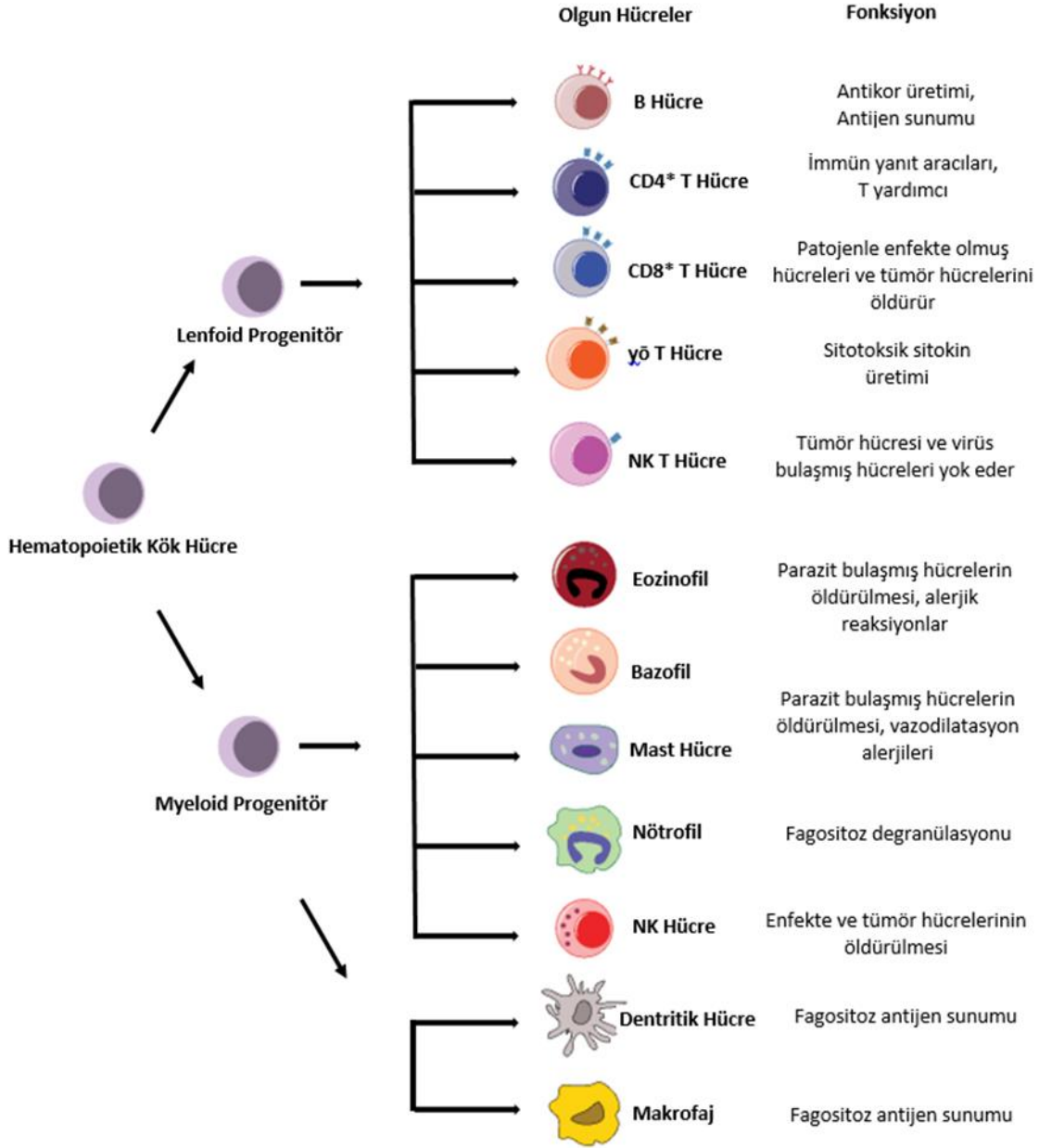
Genel olarak bağışıklık sistemi farklı efektör fonksiyonları yerine getiren özel hücre tiplerinden oluşan, doğuştan gelen (doğal) ve sonradan kazanılmış (uyarılabilir veya adaptif) olmak üzere birbiriyle bağlantılı iki alt sisteme ayrılır ve her iki sistem birlikte işbirliği içinde çalışır (33, 38-40). Doğuştan gelen bağışıklığın mekanizmaları, enfeksiyonlara karşı ilk savunmayı sağlama potansiyeline sahiptir. Bazı mekanizmalar (örneğin epitel bariyerler) enfeksiyonların önlenmesinde görev alırken diğer mekanizmalar ise (örneğin; fagositler, doğal öldürücü (Natural Killer (NK)) hücreler, diğer doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC'ler), tamamlayıcı sistem) mikropların

ortadan kaldırılmasından sorumludur. Sonradan kazanılmış (adaptif) bağışıklık yanıtlar ise doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarından sonra lenfositler ve yan ürünleri tarafından gelişir. Antikorlar kandaki enfeksiyon ürünlerini yakalayıp mikropu yok ederler. T lenfositler ise hücre içi mikropu yok ederek etkisiz hale getirirler. Bununla birlikte, doğuştan gelen ve sonradan kazanılan bağışıklık tepkilerinin kinetiği birbirlerine benzer olmasına rağmen farklı enfeksiyonlara karşı değişiklik gösterebilir (33).



Şekil 2.1. Doğuştan Gelen ve Sonradan Kazanılan Bağışıklığın Temel Mekanizmaları

Bağışıklık sistemi birçok farklı hücre tipi ve alt tipinden oluşur (Şekil 2.1). Kemik iliği hematopoietik kök hücresi, lenfoid ve miyeloid progenitör hücrelere farklılaşabilir. Lenfoid kök hücreler, lenfoblast aktivitesi ile özellikle “T-Lenfosit” (hücre sel bağışıklıktan sorumludur) ve “B-Lenfosit” (sıvısal bağışıklıktan sorumludur) üretimini gerçekleştirmektedir. Mieloid kök hücreler tüm kan hücrelerinin formasyonunu sağlamaktadır. Başka bir ifadeyle kan içinde bulunan tüm kan hücrelerinin üretiminden sorumlu bölümdür. Mieloid kök hücreler granülositlerin (nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve bazofiller), NK hücreleri ve fagositik hücrelerin (dendritik hücreler ve makrofajlar) üretiminden sorumludur (33) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Bağışıklık Sisteminin Ana Hücre Tipleri

2.2.1. Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi ilk olarak evrimle ortaya çıkmış ve omurgalılarla sınırlı olmasına rağmen, hem omurgalılarda ve omurgasızlarda hem de bitkilerde doğuştan gelen bağışıklık tepkileri bulunmuştur (41, 42). Dolayısıyla, çok hücreli canlılar evrimleri süresince mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı kendilerini korumak ve zararlı hücrelerden kurtulmak amacıyla savunma mekanizmaları geliştirmişlerdir. Çok hücreli organizmaların hayatta kalması, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmaları, hasarlı ve nekrotik hücrelerin ortadan kaldırılmasını gerektirir. Daha önce de belirtildiği gibi ilk olarak

omurgasızlarda gelişen ve tüm yüksek omurgalılarda varlığını sürdüren mekanizmalar, organizma içinde her zaman mevcuttur ve işlevseldir, mikropları ve ölü hücreleri tanımaya ve ortadan kaldırmaya hazırdır. Bu nedenle, bu tür konak savunması, doğuştan gelen bağışıklık veya doğal bağışıklık olarak ta bilinir. Doğuştan gelen bağışıklıktan sorumlu olan hücreler ve moleküller ise, doğuştan gelen bağışıklık sistemini oluşturur (33).

Doğumdan ve yaşamın çok erken dönemlerinden itibaren insan vücudunda çeşitli etkili savunma mekanizmaları gelişmiştir. Vücudun önceden herhangi bir mikroorganizmaya maruz kalmasına bağlı olmadan savunma mekanizmalarının potansiyel olarak zararlı enfeksiyon maddelerine karşı koyması doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından gerçekleştirilmektedir. Doğuştan gelen bağışıklık, vücudun istilacı mikrobiyal patojenlere veya mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını oluşturan evrimsel olarak korunmuş bir sistemdir (43). Başka bir deyişle, doğuştan yani doğal bağışıklık tamamen bireyin ebeveynlerinden miras aldığı genler tarafından belirlenmektedir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi bazı önemli mekanizmadan oluşmaktadır. Bu mekanizmalar fiziksel bariyerler, hücresel bileşenler, doğal hücre öldürücüler ve fagositik hücrelerdir (nötrofiller ve makrofaj/monositler) (35, 44). Doğuştan gelen bağışıklık sistemi vücudun fiziksel ve kimyasal bariyerleri aşıldığında ilk tepkiyi verir. Önceden var olan bu mekanizma, patojenlerin girişini önlemek ve izinsiz giren istilacıları ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Yukarıda belirtilen engeller doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır ve buna ek olarak beyaz kan hücreleri yani lökositler organizma savunmasına katılırlar (45, 46). Doğal bağışıklık, makrofajlar, dendritik hücreler ve monositler gibi mononükleer fagositlere ve nötrofiller, bazofiller ve eozinofiller dahil polimorfonükleer fagositlere bağlıdır (47). Ek olarak, mast hücreleri ve NK hücreler de germline ile kodlanmış tanıma reseptörleri taşır ve doğuştan gelen bağışıklık savunmasına katkıda bulunur (43). Vücudu enfekte etmeye çalışan patojenler bu mekanizmalar tarafından etkisiz hale getirilir. Aşağıdaki diyagramda (Şekil 2.3) doğuştan gelen bağışıklık sistemi bileşenleri gösterilmiştir (35, 44).



Şekil 2.3. Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi Bileşenleri

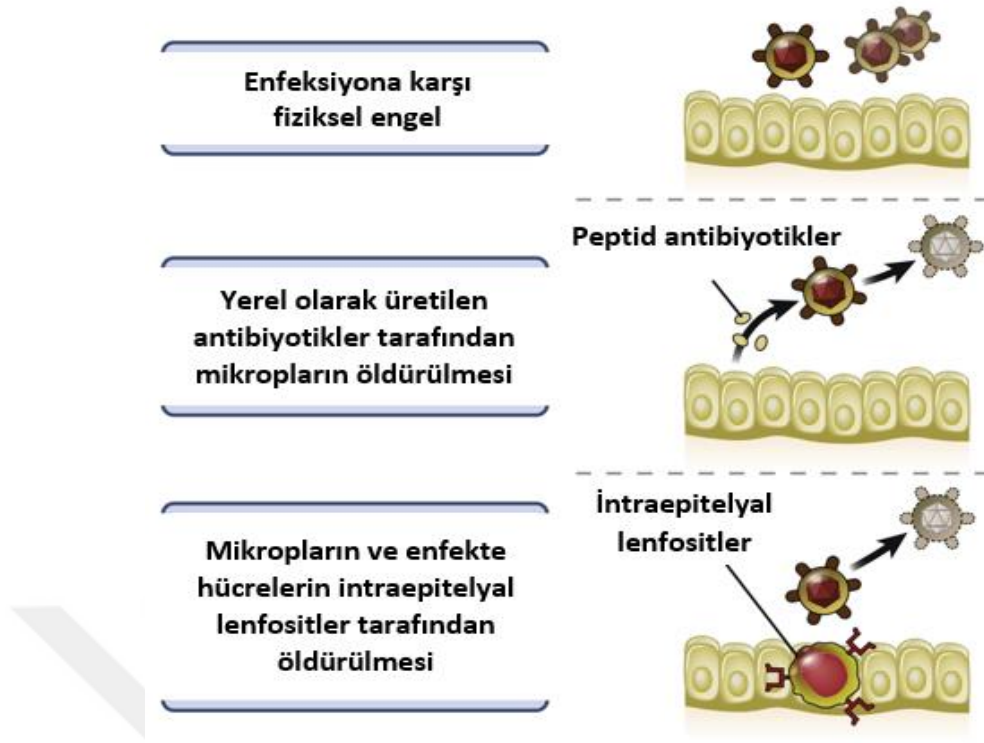
Patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık savunması, tanıma ve yok etme olarak iki bölümden oluşur. İlk olarak patojenin varlığının tanınması gerekir ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminde tanımanın gerçekleşmesi, patojenlerde ortak olan ancak konakçıda bulunmayan belirli moleküllere bağlıdır. Kandaki çözünür reseptörler, tamamlayıcı üyeleri ve Toll benzeri reseptör ailesinin üyeleri gibi hücre yüzeyi reseptörleri, patojene veya değişmiş kendi hücrelerine bağlanır (41, 45). Patojenin saptanması, enfekte bölgenin iltihabı olarak ifade edilen bir bağışıklık tepkisini tetikler. İnflamatuar yanıt sırasında doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hücreleri aktive olur, efektör hücreler farklılaşır ve istilacıyı ortadan kaldırmaya çalışır (43). Doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından ortaya çıkan inflamatuvar yanıt, enfeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, sıcaklık ve şişme gibi semptomları oluşturur (41). Genellikle gerekli olan bu semptomlar, patojenin neden olduğu enfeksiyon kaynaklı değil, organizmanın buna tepkisinden kaynaklanmaktadır (45).

Makrofajlar, nötrofiller ve monositler gibi fagositik hücreler ise yutma yoluyla patojeni ortadan kaldırır (36). Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bileşenleri, inflamatuvar yanıtta katkıda bulunan sitokinler ve interferonlar gibi sinyal moleküllerini serbest bırakır. Patojen fagosit edildikten sonra, onu öldürmek için fagozom adı verilen hücre içi keseciğe toksik maddeler salınır (41). Enfeksiyonların çoğu doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından etkin bir şekilde temizlenir ve hastalığa yol açmaz. Doğuştan gelen bağışıklıktan kaçan patojenler ise, üçüncü bir savunma hattıyla, yani adaptif bağışıklık sistemiyle karşı karşıya kalır (45).

Fiziksel ve Kimyasal Bariyerler

Dışarıdan vücuda girebilecek ajanların ilk karşılandığı savunma hatlarıdır ve bu etkenlerin vücuda girişini engeller. Fiziksel bariyerler; ağız, burun, göz, mide, deri,

epitel doku ve bunların salgılarından oluşur. Ayrıca, vücudun sağlam deri ve mukoza zarları hem patojenik olmayan hem de patojenik organizmalara karşı etkili bir koruma sağlar (48, 49). Dış çevrede bulunan mikroorganizmalar solunum, fiziksel dış temas, yutma, beslenme veya cinsel aktivite yoluyla konağa girerler. Bununla birlikte bu giriş bölgeleri fiziksel olarak mikroorganizmaların girişini engellemeye çalışan veya mikroplara karşı mekanik bir bariyer oluşturan birbirine sıkıca yapışan epitel hücreleri ile kaplanmıştır. Başka bir deyişle, vücut ve dış çevre arasındaki ana arayüzler cilt, gastrointestinal sistem, solunum yolu ve genitoüriner sistem enfeksiyona karşı fiziksel ve kimyasal bariyerler sağlayan epitel hücre katmanları tarafından korunmaktadır. Mikropların giriş yerinde bulunan epitel, keratin (deride) veya salgılanan mukus (gastrointestinal, bronkopulmoner ve genitoüriner sistemlerde) ve epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar yoluyla fiziksel bariyerleri meydana getirir. Cildin yüzeyindeki keratin ve mukozal epitel hücreleri tarafından salgılanan mukus ise, çoğu mikroorganizmanın epitel ile etkileşime girmesini ve epiteli enfekte etmesini veya geçmesini engeller. Epitel hücreler, bakterilerin ve bazı virüslerin dış zarlarını parçalama potansiyeli olan defensinler ve katelisidinler dâhil antimikrobiyal peptitler de üretebilirler. Böylece antimikrobiyal peptitler enfeksiyona karşı kimyasal bir bariyer sağlar. Ek olarak, epitel, T hücre soyuna ait olan ancak sınırlı çeşitlilikteki antijen reseptörlerini eksprese eden intraepitelyal T lenfositleri adı verilen lenfositleri içerir. İntraepitelyal lenfositler genellikle mikrobiyal lipidleri ve diğer yapıları tanır. İntraepitelyal T lenfositleri muhtemelen epiteli kırmaya çalışan enfeksiyöz ajanlara karşı reaksiyona girer, ancak bu hücrelerin özgüllüğü ve işlevleri tam olarak anlaşılamamıştır (Şekil 2.4.) (33).

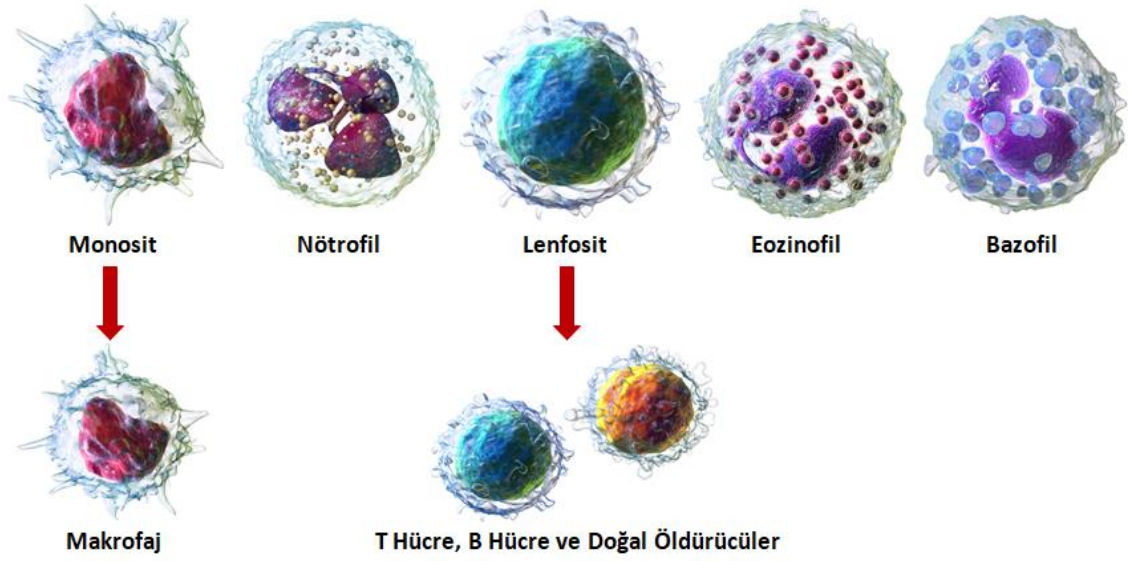


Şekil 2.4. Doğuştan Gelen Bağışıklıkta Epitelin İşlevleri

Hücresel Bileşenler

Organizmayı enfeksiyonlardan koruma potansiyeli olan oldukça fazla bağışıklık hücresi bulunmaktadır. Ancak, bağışıklık sisteminde koruma yeteneği açısından bazı hücreler oldukça önemlidir. Bu nedenle, yaygın bir şekilde bağışıklık yanıtını oluşturan en önemli hücreler olarak “lökositler” gösterilmektedir (35, 44).

Tüm beyaz kan hücreleri “lökositler” olarak adlandırılmaktadır ve temel görevi organizmaya dışardan gelen zararlıları veya istilacıları tanımak ve uzaklaştırmaktır. Tüm kan hücreleri gibi lökositler kemik iliğinde üretilir. Kan ve lenfe ek olarak vücuttaki çeşitli lenfoid organ ve dokularda bulunurlar (35, 44). Lökositler, belirli bir organ veya doku ile sıkı bir şekilde ilişkili olmadıkları için vücudun diğer hücrelerinden farklıdır; bu nedenle bağımsız, tek hücreli organizmalara benzer şekilde işlev görürler. Dolayısıyla, lökositler serbestçe hareket edebilme, etkileşime girebilme ve hücre kalıntıları veya istilacı mikroorganizmaları yakalayabilme potansiyeline sahiptirler. Bununla birlikte vücuttaki diğer birçok hücrenin aksine, doğuştan gelen immün lökositlerinin çoğu kendi başlarına bölünemez veya çoğalamazlar, ancak kemik iliğinde bulunan hemopoietik kök hücrelerin ürünleridir (41). Lökositler kendi içinde çok farklı türlere sahiptir. Bunlar; mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler, eozinofiller, bazofiller; ve fagosit hücreler olarak bilinen makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücrelerdir (50).



Şekil 2.5. Lökosit Alt Tipleri (Blausen Medical 2014'ten uyarlanmıştır)

Fagosit kelimesi Latince “yiyen-yutan hücre” anlamına gelir ve bağışıklık sisteminde var olan spesifikleşmiş bazı hücreler bakterileri yutma veya emme potansiyeline sahiptirler. Dolayısıyla söz konusu özellikleri nedeniyle bu hücelere fagositik hücreler denir. Bağışıklık sisteminin ana fagositik hücreleri nötrofiller, monositler, makrofajlar ve dendritik hücrelerdir. Nötrofiller ve monositler kanda bulunur ve enfeksiyon veya doku hasarı olduğunda dolaşımdan dokulara geçebilir. Makrofajlar ve dendritik hücreler ise vücudun çoğu dokusunda bulunurlar (lenf düğümleri, dalak ve bademcikler gibi lenfoid dokularda çok sayıda bulunur). Fagositik hücreler, tüm bakteriler de dâhil olmak üzere yabancı maddeleri yutma ve emme özelliğine sahiptir. Bu sürece de fagositoz adı verilmektedir (35, 44). Bu bağlamda organizmanın yabacılara karşı savunmasında fagositik hücreler son derece önemlidir. Fagositler genellikle vücuttaki patojenleri bulmak için sürekli devriye gezerler, aynı zamanda sitokinler olarak adlandırılan diğer hücreler tarafından üretilen moleküler sinyallere de tepki verme potansiyeline sahiptirler (50). Virüs veya hastalık yapıcı madde ile enfekte olan hücreler (konakçı hücre) programlanmış hücre ölümünü içeren süreçler tarafından dâhili olarak indüklendiğinde veya bir enfeksiyona bağlı hücre hasarından dolayı öldüğünde, fagositik hücreler, etkilenen bölgeden uzaklaştırılmalarından sorumludur. Bu duruma ise apoptoz denir. Bununla birlikte, fagositoz doku yaralanmasını takiben iyileşme sürecinin önemli bir parçasıdır ve yeni sağlıklı hücrelerin büyümesi ve gelişmesinden önce ölü hücrelerin yok edilmesini sağlarlar (41).

Monosit ve Makrofajlar; monositler 16-26 saat boyunca farklılaşp olgunlaştıkları kemik iliğinde monoblast adı verilen hematopoietik sert hücre öncüllerinden üretilirler. Kemik iliğinde birkaç gün boyunca dolaştıktan sonra periferik dolaşıma salınırlar. Normal monosit hacmi, periferik dolaşımdaki tüm lökositlerin %5-15'ini oluşturur (51). İnsanlarda günde yaklaşık 3×10^{11} monosit dolaşıma salınır (52). Kararlı durum sırasında ise, dolaşımdaki monositlerin yaklaşık bir ila üç günlük bir yarı ömrü vardır (53, 54). Monositler, oval veya böbrek şeklinde bir çekirdek ve bol veziküller içeren büyük bir sitoplazma hacmi sergiler (52). Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak monositler, antijen sunma, inflamatuvar sitokinler üretme, fagositoz yapma yeteneğine sahiptir ve dokulara girmelerine izin veren kemokin ve adezyon reseptörleri ile donatılmıştır (55, 56). Monositler ayrıca antikor aracılı hücrel sitotoksizite olarak adlandırılan antikorlar yoluyla enfekte olmuş konakçı hücreleri öldürebilirler. Monositler tarafından üretilen tipik sitokinler tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-12'dir (35, 44). Enflamasyon sırasında, dolaşımdaki monositler dokulara göç ederek makrofajlara ve dendritik hücrelere farklılaşır (57).

Monositlerin birincil rolü olarak, çevresel değişiklikleri algılaması, doku makrofajları ve dendritik hücreler havuzunu yenilemesi kabul edilmesine rağmen, güncel immünoloji araştırmalarında, monositlerin heterojenik olduğu, fenotip, boyut, morfoloji ve transkripsiyonel profillerde farklılık gösterdiği, belirli yüzey belirteçlerine dayalı olarak çok yönlü ve dinamik dengede dolaşan üç alt gruba (klasik, orta ve klasik olmayan) ayrılabilceği, her alt kümenin ise belirli işlevlere sahip olduğu gösterilmektedir (58-60). Bu monosit alt kümeleri ise, insanlarda CD14 ve CD16'nın ekspresyonu ile ayırt edilebilir (61). Ayrıca, sitokin üretimi, yüzey reseptörü ifadesi ve işlevi bakımından farklılık gösterir (54, 62-64).

Makrofajlar ise ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında Ilya Metchnikoff tarafından keşfedilmiştir. Makrofajlar, 500 milyon yıldan daha uzun bir süre önce evrimleşen ve evrimsel olarak korunmuş fagositlerdir (65-67). Antik Yunanda etiyolojik açıdan “makros = büyük; phagein = yemek” “büyük yiyici” anlamına gelen makrofajlar, kılcal damarların hücre zarı boyunca hareket ederek ve istilacı patojenlerin peşinde hücreler arasındaki alanlara girerek vasküler sistemin dışına hareket edebilen büyük fagositik lökositlerdir. Makrofajlar, bağışıklık sisteminin ana beyaz kan hücrelerinin ana gruplarından biri olan monositlerin farklılaşması ile oluşur. İnsanlarda bulunan makrofajların çapı yaklaşık 21 mikrometredir. Bağışıklık hücrelerini, özellikle

nötrofilleri enfeksiyon bölgesine çeken kemotaktik maddeleri sentezler ve serbest bırakırlar (47). Makrofajların dokuda yerleşik fagositik hücreler olarak, apoptotik hücreleri ve kalıntılarını temizlemekten, sitokinler ve büyüme faktörleri üretmekten ve adaptif bağışıklık sisteminin hücrelerine antijen sunmaktan sorumlu oldukları düşünülmektedir (68, 69).

Makrofajlar, karaciğer, dalak, akciğer, bağırsak ve beyin gibi organlarda morfolojik ve fenotipik olarak farklılık göstermelerinin yanında matris ve diğer hücre tipleri ile etkileşime girebilme potansiyelleri vardır. Biyosentezde aktiftirler ve normal-anormal hücreleri konakçı kaynaklı ürünleri tanıyan reseptörleri olduğu kadar, yabancıyı da tanıyan geniş bir reseptör yelpaze ağına sahiptirler. Yapısal ve uyarılmış endositoz, fagositoz ve sitokinler, büyüme faktörleri ve metabolitler dâhil olmak üzere çeşitli ürünlerin salgılanması yoluyla hem trofik hem de toksik işlevleri yerine getirirler, gelişim sırasında ve yetişkin yaşamı boyunca geniş çapta dağılmış bir mononükleer fagosit sistemi olarak hizmet ederler. Dokuların yeniden şekillenmesine, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklıkta konak savunmasına ve birçok hastalık sürecine katkıda bulunurlar (70, 71).

Dokularda organa özgü makrofajlar, kanda monosit adı verilen fagositik hücrelerden ayrılır. Makrofajlar en verimli fagositlerdir ve önemli sayıda bakteri veya diğer hücre veya mikropları fagosit edebilirler. Bakteri moleküllerinin bir makrofaj yüzeyindeki reseptörlere bağlanması, bir "solunum patlaması" oluşturarak bakterileri yutmasını ve yok etmesini tetikleyerek H_2O_2 veya NO gibi reaktif oksijen türlerinin salınmasına neden olur. Patojenler ayrıca makrofajı, diğer hücreleri enfeksiyon bölgesine çağıran sitokinler ve kemokinler üretmesi için uyarır (50). Makrofajların diğer işlevleri arasında eritrositlerin temizlenmesi, demir ve hemoglobinin yeniden kullanım için geri dönüştürülmesi, doku yenilenmesi sırasında hücre kalıntılarının uzaklaştırılması ve apoptoza uğrayan hücrelerin temizlenmesi yer alır (72).

Nötrofiller; granülositler adı verilen lökositlerin bir alt popülasyonunun ana hücresidir ve kan içinde acil durumlar için hazır bekleyen “profesyonel öldürücüler” olarak bilinmektedir (35, 44). Polimorfonükleer (PMN) lökositler olarak da bilinen nötrofiller, insan kanında en bol bulunan hücre tipi olup toplam dolaşımdaki lökositlerin %50-70'ini oluştururlar ve bakteri, mantar ve protozoa dâhil olmak üzere çok çeşitli bulaşıcı patojenlere karşı konak savunmasının ilk hattını oluştururlar (73). Kemik iliğinde çok sayıda, günde yaklaşık $\sim 10^{11}$ hücre üretilmelerine rağmen, bakteriyel enfeksiyon sırasında bu üretim günde $\sim 10^{12}$ 'ye kadar çıkabilir. Bu nedenle, kemik

iliğinin %55 ila %60'ı nötrofillerin üretimine ayrılmıştır (74). Nötrofiller, son derece farklılaşmıştır ve nispeten kısa ömürlüdür, dolaşımında sadece 8-12 saat ve dokularda 1-2 güne kadar hayatta kaldığı ileri sürülmektedir (75, 76). Bununla birlikte, homeostatik koşullar altında insan nötrofillerinin 5 güne kadar dolaşım ömrüne sahip olabileceği düşünülmektedir (77).

Homeostatik koşullar altında nötrofiller dolaşıma girerler, dokulara göç ederler, dokulardaki yaşam sürelerinin sonuna geldiklerinde ise, fagositoz süreci boyunca çoğunlukla makrofajlar tarafından temizlenirler (78). Nötrofillerin üretimi ve yok olması arasında ince bir denge vardır. Bu duruma “nötrofil homeostazisi” denir ve dolayısıyla bu sayede dolaşımdaki nötrofil sayısı nispeten sabit kalır (79). Ayrıca nötrofiller, farklı zamanlarda veya yerlerde özel işlevleri yerine getirebilmek için aktif olarak değişirler. Nötrofiller, bağışıklık sisteminin doğuştan gelen kolundaki önemli efektör hücrelerdir (80, 81).

Nötrofiller birden fazla sinyale yanıt verme potansiyeline sahiptir. Bu bağlamda nötrofiller uygun sinyalleri aldıktan sonra (herhangi bir bölge enfekte olduğunda), bağışıklık sistemini etkileyen ve düzenleyen birkaç sitokin ve diğer inflamatuvar faktörler üreterek birkaç dakika içinde hızlıca o bölgeye geçerler ve zararlı hücrelerin yok edilmesi için savunma hattını oluştururlar (82, 83). Aynı zamanda, nötrofiller enfekte olmuş bölgenin durumuna göre o bölgeye kan akışını artırma potansiyeli olan kimyasallar salgırlar (35, 44). Günümüzde ise literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda nötrofillerin sitokinler üreten (84) transkripsiyonel olarak aktif kompleks hücreler olduğu (85), komşu hücrelerin aktivitelerini modüle ettiği ve iltihabın çözülmesine katkıda bulunduğu (86), makrofajları uzun vadeli bağışıklık tepkileri için düzenlediği (87), kanser dahil olmak üzere birçok hastalığa aktif olarak katıldığı (88, 89) ve hatta doğuştan gelen bağışıklık hafızasında önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir (90).

Dendritik Hücreler: Paul Langerhans 1868 yılında epidermisin dallanmış bir hücresel bileşeni olarak derideki dendritik hücreleri tanımlamış ve cildin sinir sisteminin bir parçası oldukları sonucuna varmıştır. Deri ve mukozal yüzeylerde bulundukları için “Langerhans hücreleri” olarak adlandırılırlar (90-93). 1973 yılında ise Ralph Steinman ve Zanvil Cohn tarafından ilk olarak lenfoid organlardaki dendritik hücreler tanımlanmıştır. Bu bağlamda, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı birleştiren bir hücre tipi olan dendritik hücrelerin keşfi ve bu hücrelerin bağışıklık tepkilerini nasıl

düzenlediğinin rolünü açıkladığı için Ralph Steinman ise 2011 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür (94-96).

Dendritik hücreler timus, dalak ve lenf düğümleri dâhil olmak üzere tüm lenfoid organları ve aynı zamanda neredeyse tüm lenfoid olmayan doku ve organları dolduran hem lenfoid hem de miyeloid kök hücre kökenli kemik iliği kaynaklı hücrelerdir (97). Dendritik hücreler, doğuştan gelen bağışıklık tepkisine aracılık etmede ve adaptif bağışıklık tepkisini indüklemeye kritik bir role sahiptir. Başka bir deyişle doğuştan ve sonradan kazanılmış bağışıklık sistemleri arasındaki bağlantıyı sağlayan en önemli hücrelerdir. Dendritik hücrelerin birincil görevleri T hücrelerine antijen sunmaktır, dış dünyadan bilgi toplar ve sonradan kazanılmış bağışıklık sisteminin hücrelerine aktarır. B ve T lenfositleri, bağışıklığın aracılarıdır, ancak işlevleri dendritik hücrelerin kontrolü altındadır. Periferdeki dendritik hücreler antijenleri yakalar ve işler, lenfosit yardımcı uyarıcı molekülleri eksprese eder, lenfoid organlara göç eder ve bağışıklık yanıtlarını başlatmak için sitokinler salgırlar. Dendritik hücreler sadece lenfositleri aktive etmekle kalmaz, aynı zamanda T hücreleri vücuda doğuştan gelen antijenlere (öz antijenler) karşı tolere eder, böylece otoimmün reaksiyonlar en aza indirilir (95, 98).

Doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücreler; NK hücreleri, ilk olarak 1970'lerde tümör hücrelerine karşı doğal sitotoksositeye sahip büyük granüler lenfositler olarak tanımlanmıştır. Daha sonra ise hem sitotoksite ve sitokin üreten efektör fonksiyonlarından hem de spesifik yüzey reseptörlerine sahip olmadıkları için doğuştan gelen lenfoid hücre soyunun farklı bir bileşeni olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminin efektör lenfositleri olarak kabul edilmiştir (99-102). Gereksiz hücreler olarak da adlandırılabilen bu hücrelerin T hücrelerine benzer şekilde tanıma mekanizmaları olmasına rağmen, doğal bağışıklık sistemine ait oldukları düşünülmektedir ve bu nedenle NK hücreler olarak adlandırılmaktadır (103). Bu hücreler, bağışıklığın sağlanması için son derece kritik öneme sahip olan ve “kemik iliğinden” üretilen özelleşmiş hücrelerdir. Bununla birlikte, bu büyük granüler lenfositlerin, lenf düğümleri, cilt, bağırsak, bademcikler, karaciğer ve akciğerler dâhil olmak üzere birçok lenfoid ve lenfoid olmayan dokuda bulunduğu bilinmektedir (104). Morfolojik olarak, NK hücreleri, CD56 ve CD16'nın ekspresyonu ile tanımlanan ve insanlarda ortak T hücre markörü, CD3 ve T hücre reseptörü bulunmayan büyük, granüler lenfositlerdir. Periferik mononükleer dolaşımdaki lenfositlerin toplam popülasyonunun %5-15'ini oluştururlar (105). B ve T lenfositlerine kıyasla kısa bir yarı ömre (yaklaşık 7 gün) sahiptirler ve bu nedenle sürekli yenilenmeye ihtiyaç duyarlar (106, 107). Doğal

öldürücü hücrelerin en temel görevi, virüs, bakteri, mantar ve kanser hücreleri tarafından enfekte olmuş hücrelerin yok edilmesini sağlamaktır. Diğer savunma hattı hücreleri gibi doğal öldürücü hücrelerde sitokin salınımı yaparlar. NK hücreleri hem viral enfeksiyonlara karşı savunmada hem de kanser gelişimini önlemede önemlidir (35, 44).

NK hücreleri sitoplazmik granüller içerir ve bazı benzersiz yüzey proteinlerine sahiptir. Enfekte hücreler tarafından aktivasyon üzerine, NK hücreleri, sitoplazmik granüllerinin içeriğini, enfekte hücre ile temas noktasında hücre dışı boşluğa bırakır. Granül proteinler daha sonra enfekte hücelere girer ve apoptozu indükleyen enzimleri aktive eder. Sitotoksik T lenfositlerin kullandığı mekanizmalarla aynı olan NK hücrelerinin sitotoksik mekanizmaları, enfekte hücrelerin ölümüyle sonuçlanır. Böylece, NK hücreleri, hücrel enfeksiyon rezervuarlarını ortadan kaldırma ve virüsler gibi zorunlu hücre içi mikroplar tarafından enfeksiyonları ortadan kaldırma işlevi görür. Aktive edilmiş NK hücreleri ayrıca makrofajları fagosite edilmiş mikropları öldürmede daha etkili hale getirmek için aktive eden sitokin interferon-y'yi (IFN-y) sentezler ve salgılar. NK hücreleri, interferon adı verilen bir sitokin ailesine yanıt olarak aktive edilir. Aktive edilmiş NK hücreleri, hücre içi granüllerinden sitotoksik (hücre öldürücü) enzimleri (örn. Perforin) salar ve daha sonra değiştirilmiş hücreleri yok eder (35, 44).

Mikroplarla karşılaşan makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salgılanan sitokinler, NK hücrelerinin enfeksiyonlara karşı koruma yeteneğini artırır. Bu NK hücre aktive edici sitokinlerden en önemlileri interlökin-15 (IL-15), tip I interferon (IFN) ve interlökin-12'dir (IL-12). IL-15, NK hücrelerinin gelişimi ve olgunlaşması için önemlidir ve tip I IFN'ler ve IL-12, NK hücrelerinin öldürme işlevlerini geliştirir. Bu nedenle, NK hücreleri ve makrofajlar, hücre içi mikropları ortadan kaldırmak için iş birliği içinde işlev gören iki hücre tipine örnektir: makrofajlar mikropları alır ve IL-12 üretir, IL-12, IFN-y salgılamak için NK hücrelerini etkinleştirir ve IFN-y, sindirilen mikropları öldürmek için makrofajları aktive eder (33).

Bazofiller; 1879 yılında ilk kez Paul Ehrlich tarafından keşfedilen bazofiller dolaşımda en az miktarda bulunan granülositer lökositlerdir ve toplam kan lökositlerinin ve çekirdekli kemik iliği hücrelerinin %0.5'inden azını oluştururlar (108-110). Kanda çok az bulunmaları, mast hücreleri ile benzerlikleri, immünolojik çalışmalarda tanımlanmasına izin veren farklı fenotipik belirteçlerin eksikliği ve hayvan model çalışmalarının eksikliği gibi nedenler bağışıklık bağlamında bu hücrelerin anlaşılmasını zorlaştırmasına rağmen, 1970'lerde, IgE (FceRI) için yüksek afiniteli reseptörün çapraz

bağlanması üzerine histamin salabildikleri gözlemlenmiş (111), 1980'lerde ise ilk defa farelerde bazofiller keşfedilmiştir (112) ve sonrasında tip 2 yardımcı (Th2) hücreler ile ilişkili sitokin IL-4'ün kaynağı olarak kabul edilmiştir (113, 114).

Bazofiller 5-8 mikron çapındadır, parçalı, yoğun bir çekirdek sergiler ve toluidin mavisi veya Alcian mavisi gibi bazik boyalarla boyama yoluyla tanımlanırlar (115). Bununla birlikte, bazofiller CD34⁺ progenitörlerinden gelişir, kemik iliğinde farklılaşır, olgunlaşır ve periferde dolaşır, birkaç günlük bir yarı ömre (tahmini 2 gün) sahip oldukları düşünülür (116). Bazofillerin fizyolojik rolü bilinmemekle birlikte, kararlı durum frekansları normal koşullar altında korunurken, çeşitli immünolojik bozukluk gibi durumlarda (alerjik, otoimmün ve bulaşıcı hastalıklar, immün yetmezlikler ve kanser) kritik bir rol oynadığı ve homeostazın bozularak periferik bazofil sayısında artışların olduğu düşünülmektedir (110, 118, 119).

Bazofiller, sitokinler, immünoglobulinler, proteazlar ve parazitle ilişkili antijenler dahil olmak üzere birçok sinyal tarafından aktive edilebilir. Aktive edilmiş bazofiller, IL-4 üreten CD4⁺ T hücrelerinin ve Th2 bağışıklığı ile bağlantılı IgE salgılayan B hücrelerinin gelişimini destekleyen sitokinler salgılar; eozinofiller ve nötrofiller gibi diğer inflamatuvar hücreleri inflamatuvar bölgelere toplayan kemotaktik faktörler üretir. Aynı zamanda, histamin ve lökotrienler gibi efektör molekülleri serbest bırakır. Bazofiller ayrıca Th2 bağışıklığının desteklendiği antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarını da modüle edebilirler (118). Literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda bazofillerin adaptif immün yanıtları modüle etmedeki rolleri, özellikle Th2 farklılaşmasının indüklenmesindeki ve hümmoral hafıza yanıtlarının güçlendirilmesindeki rolleri gösterilmektedir (119).

Bazofiller, antikorlara, tamamlayıcı proteinlere ve histamine bağlanabilen reseptörlere sahiptir. Bazofillerin sitoplazması, histamin, heparin, kondroitin sülfat, peroksidad, trombosit aktive edici faktör ve diğer maddeleri içeren çok sayıda granül içerir. Bir enfeksiyon meydana geldiğinde, olgun bazofiller kemik iliğinden salınır ve enfeksiyon bölgesine gider. Bazofiller aktive edildiğinde veya hasar gördüğünde, istilacı organizmalarla savaşmaya yardımcı olan enflamatuvar yanıtta katkıda bulunan histamin salgırlar. Histamin ise kan kılcal damarlarının genişlemesine ve geçirgenliğinin artmasına neden olabilir (35, 44).

Eozinofiller; eozinofiller ilk olarak 1879 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanmıştır. Eozinofiller, eozin ile boyanan granüler lökositlerdir ve dolaşımda düşük seviyelerde (kan lökositlerinin %2-5'i) bulunurlar (108, 120). Eozinofiller kan,

akciğer, timus, uterus, yağ dokuları, meme bezi, dalak ve gastrointestinal sisteme dağılarak her organda fizyolojik bir fonksiyona sahiptirler (121, 122). Homeostatik koşullar altında bulundukları timusa veya gastrointestinal sisteme göç etmeden önce periferik kanda sadece kısa bir süre geçirirler ve dolaşımdaki eozinofillerin yarılanma ömürleri 8-18 saattir (123, 124). Nötrofiller ve bazofiller gibi eozinofiller de kemik iliğinde gelişir ve farklılaşırlar. Morfolojik özellikleri, bileşenleri, ürünleri ve belirli hastalıklarla olan ilişkileri nedeniyle eozinofiller ayırt edilebilen bir granülosit türüdür (125). Kemik iliğinde kalan büyük bir olgun eozinofil havuzu olmasına rağmen, özellikle IL-5 tarafından uyarıldıktan sonra dolaşıma salınırlar. Dolayısıyla, Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-5, eozinofil gelişimi, aktivasyonu ve hayatta kalmasının tüm yönlerinde merkezi ve derin bir role sahiptir. IL-5 ile stimülasyonun ardından kemik iliğinden salındıktan sonra, eozinofiller dolaşıma ve doku trafiğine girerler. Eozinofillerin büyük çoğunluğu dokularda, özellikle homeostazda gastrointestinal sistemdeki mukozal yüzeylerde ve Th2'nin baskın olduğu inflamasyon bölgelerinde bulunur (115, 120).

Eozinofil tepkileri T hücreleri tarafından üretilen sitokinlerden etkilenmesine rağmen, eozinofiller sırayla B ve T hücrelerinin fonksiyonlarını modüle eder. Eozinofiller ayrıca antijen üreten hücreler olarak, doğuştan gelen bağışıklık hücreleriyle (mast hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller, bazofil gibi) iletişim kurarak fonksiyonlarını düzenleme, potansiyeline sahiptirler (126). Bununla birlikte, tümör hücrelerinin tahrip edilmesinde de rol oynayan eozinofiller, hasarlı dokunun onarımını teşvik ederler (35, 44). Dahası, parazitlerin öldürülmesinde önemli bir rol oynamasına rağmen eozinofillerin fagositoza katılma konusunda sınırlı bir yeteneği vardır ve birincil olarak fagositozlanamayan büyük parazitlerin hücre dışı öldürülmesinden sorumludurlar (127).

500/mm³'e kadar olan periferik kan eozinofil sayıları normal olarak değerlendirilebilir ve en düşük seviyeleri sabah saatlerindeyken, en yüksek seviyeleri ise akşam saatleri olmak üzere önemli bir diüurnal varyasyon vardır. Periferik kan ve doku eozinofillerinin yükselmesi, diğer bozuklukların yanı sıra atopik astım (genellikle hafif eozinofili), ilaç reaksiyonları, helmantik enfeksiyonlar ve hipereozinofilik sendromlar dahil alerjik hastalıklar ile ilişkilendirilebilir (115). Başka bir deyişle dolaşımda yüksek sayıda eozinofil, alerjiden muzdarip kişilerde yaygın olarak bulunabilir.

Çözünür Faktörler

Çözünür faktörler tamamlayıcı proteinler (kompleman sistem), akut faz proteinleri ve sitokin adı verilen haberci proteinlerden oluşur (36). Çözünür faktörler doğuştan gelen tepkileri artırmaya ve doğrudan öldürme süreçlerine katılmaya yardımcı olur. Tamamlayıcı proteinler, plazmada ve hücreSEL yüzeylerde 20'den fazla proteinden oluşan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin son derece önemli ana efektör bir bileşenidir (128, 129). Bu proteinlerin en önemli özellikleri dolaşım sistemi içinde inaktif formda bulunmaları ve ihtiyaç anında (herhangi bir zararlı yabancı bir istilacının varlığında) aktifleşmeleridir. Vücudun tanımadığı zararlı bir istilacı nedeniyle aktifleşen tamamlayıcı proteinler yabancı hücrenin yüzeyine tutunarak o hücreyi yok ederler. Tamamlayıcı proteinler ayrıca doğuştan gelen bağışıklığın bir parçası olan inflamatuvar yanıtları da düzenler (130). Bağışıklık sisteminin tamamlayıcı proteinleri lökositleri aktive etmek, yabancı ajanları yok etmek ve bağışıklık sisteminin düzenleyicileri olarak bazı görevleri vardır. Bu polipeptid haberci maddeler, salgı hücreleri (otokrin fonksiyonu) veya hemen bitişik lökositler (parakrin fonksiyonu) üzerindeki belirli reseptör bölgeleri yoluyla lökositlerin büyümesini, farklılaşmasını ve fonksiyonel gelişimini uyarırlar (128, 131).

Akut faz proteinleri, iltihaplanmada önemli olan bir plazma proteinleri sınıfıdır. Enflamasyonun erken evrelerinde immün hücreler tarafından salgılanan sitokinler, karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini uyarır (132). Akut faz proteinlerinin karaciğer tarafından üretimi ve salgılanması, sitokinler, özellikle patojenlerle karşılaştıklarında aktif monositlerden ve makrofajlardan salınan interlökinler (özellikle IL-6) tarafından indüklenir. Bu proteinler, kompleman aktivasyonu, demirin bağlanması ve fagositlerin uyarılması dâhil olmak üzere çeşitli fonksiyonlara sahiptir. C-reaktif protein olarak adlandırılan bir başka akut faz protein, antikor moleküllerine benzer bir yapıya sahiptir. Yabancı maddeleri ve hasar görmüş konak dokusunu kaplar ve bakterileri öldürebilen ve hücre kalıntılarını giderebilen fagositlerin aktivitesini uyarır (35, 44).

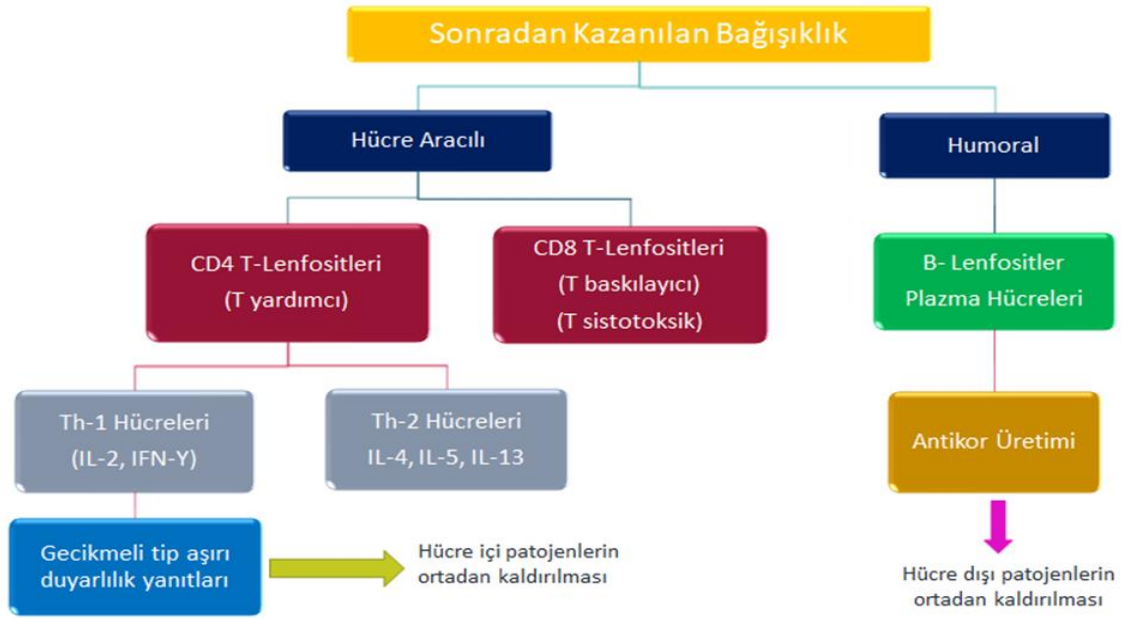
Sitokinler, bağışıklık tepkisini düzenlemede kilit rolleri olan kimyasal habercilerdir ve bazı sitokinler patojenlerle doğrudan savaşma potansiyeline sahiptirler. Bu çözünür faktörler, fagositik hücrelerin lokal enfeksiyon bölgelerine alınmasında önemlidir (36). İnterlökinler, interferonlar, tümör nekroz faktörleri, lenfokinler ve koloni uyarıcı faktörler dâhil olmak üzere çeşitli sitokin alt sınıfları vardır. Sitokinlerin

etkileri bağışıklık sistemi ile sınırlı değildir; ayrıca beyin de dahil olmak üzere endokrin ve sinir sistemlerini etkiler (35, 44).

2.2.2. Sonradan Kazanılmış Bağışıklık Sistemi

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi bireyleri tüm virüs, bakteri veya zararlı hücrelerden koruma noktasında yetersiz kalmaktadır. Dünyadaki canlıların çoğu sadece doğuştan getirdiği bağışıklık sistemini kullanmaktadır. Ancak, insanoğlu evrimsel süreç içinde hasta etme veya öldürme potansiyeli olabilecek zararlı hücrelere karşı bağışıklık geliştirmeyi başaramamıştır ve bu bağışıklık sistemine “sonradan kazanılmış bağışıklık sistemi” adı verilmektedir. Bazı kaynaklarda ise “adaptif bağışıklık sistemi” olarak da tanımlanmaktadır (133, 134).

Sonradan kazanılmış bağışıklık veya adaptif sistem; erken çocukluktan itibaren farklı enfeksiyon ve antijenlere maruz kalma yoluyla gelişen, dokulara giren istilacı mikroplar tarafından uyarılan ve uyaran etkene karşı özgüllük gösteren, yani spesifik olarak bu etkene karşı mücadele eden savunma sistemidir (35). Aktive edildiğinde adaptif sistem, immünolojik hafızaya dayalı olarak spesifik patojenlere/antikorlara karşı spesifik bir yanıt sağlarlar. Bu bağlamda, çalışma mekanizması olarak belirli patojenleri tanıma ve hatırlama gibi özelleşmiş yetenekler yoluyla aynı patojenler ile tekrar karşılaştığında daha hızlı ve güçlü yanıt verme potansiyeli sergilerler. Bu durumu kısaca açıklamak gerekirse; sonradan kazanılmış bağışıklık sistemi virüsleri üç benzersiz yöntemle yok etme becerisine sahiptir. Birincisi, spesifik patojenler üzerindeki antijenik belirteçleri tanıma yeteneğidir. İkincisi, istilacı organizmalara hücresel ve moleküler bir saldırı sağlama yeteneğidir. Üçüncüsü ise, önceki istilacıları hatırlama yeteneğidir ve bu da aynı ajan veya antijene müteakip yanıtları hızlandırır ve güçlendirir (12, 25, 44). Bununla birlikte sonradan kazanılmış bağışıklık tepkisi, antijene özgü lenfositlerin, T ve B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını içerir. Bu bağlamda, sonradan kazanılmış bağışıklık sisteminin hümmoral ve hücresel olmak üzere iki tür cevap mekanizması vardır ve enfeksiyonlara yönelik cevapların ortaya çıkmasında farklı hücreler ve moleküller aracılık eder. Hümmoral cevap hücre dışı ajanlara karşı savunma sağlarken, hücresel cevap ise hücre içi ajanlara karşı savunma sağlar (36). Aşağıdaki diyagram (Şekil 2.6) sonradan kazanılmış bağışıklık sistemi bileşenlerini göstermektedir.



Şekil 2.6. Sonradan Kazanılmış Bağışıklık Sistemi Bileşenleri

Sonradan Kazanılmış Bağışıklık sistemi Hücreleri

Lenfositler (T ve B); kan lökositlerinin %15-25'ini oluşturur. Optik mikroskop altında, lenfositler büyük lenfositler ve küçük lenfositler olarak 2 şekilde tanımlanmıştır. Büyük granüler lenfositler arasında NK hücreler bulunur. Küçük lenfositler çoğunlukla T hücreleri ve B hücreleridir. Kemik iliğindeki progenitör hücrelerden gelişen küçük lenfositler, farklı hücre yüzeyi reseptörlerine ve sonradan kazanılmış bağışıklık cevabında rolleri olan birkaç alt popülasyondan oluşur. B hücreleri tüm gelişim dönemi boyunca kemik iliği içinde kalırken, T hücreleri olgunlaşmamış bir aşamada ayrılır, timusa göç eder ve orada olgunlaşmayı tamamlar. Gelişim sırasında hem T hem de B hücreleri antijene özgü reseptörler üretir (35, 44, 45).

Sonradan kazanılmış bağışıklığa dâhil olan ana hücreler lenfositlerdir ve hem efektör hem de hafıza lenfositleri olmak üzere bunların iki türü vardır (36, 135). Bunlar; sonradan kazanılmış bağışıklık sisteminin önemli bileşenleri olan B lenfositleri ve T lenfositleridir ki her ikisi de bağışıklık tepkisini düzenlemek için özelleşmiş antijene özgü reseptörlere ve çok çeşitli özel moleküller (antikorlar ve sitokinler) salgılayabilme potansiyeline sahiptirler. Hümorale cevap (eylemleri hücre dışı sıvılarla sınırlı olan antikor ile ilgili) antikor adı verilen ve B lenfositleri tarafından üretilen proteinler aracılığıyla gelişir, hücrese cevap ise T lenfosit hücreleri aracılığıyla makrofaj ve lenfokinlerin (sitokin) aktive edilmesi ile oluşur. T hücreleri kandaki B hücrelerinden daha fazladır; T hücreleri kan lenfositlerinin %60-80'ini ve B hücreleri %5-15'ini

oluşturur. T ve B hücrelerinin görevi, antijen sunumu olarak bilinen bir işlem sırasında spesifik “kendinden olmayan” antijenleri tanımak ve bunlara yanıt vermektir. T lenfositler kendi içinde yüzeylerindeki belirteçlere ve işlevlerine göre göre birkaç alt popülasyona ayrılabilir. Örneğin, CD4 işaretleyici pozitif hücreler, yardımcı hücreler olarak, CD8+ T hücreleri ise sitolitik hücreler olarak işlev görür (33). CD3 ise hem CD8 sitolitik hücrelerin hem de CD4 yardımcı hücrelerin aktive edilmesinde yer alan bir protein kompleksi ve T hücresi yardımcı reseptörüdür. Başka bir ifadeyle CD3 organizmada T-hücre aktivasyonu için en önemli fonksiyonlardan birini oluşturur. Bu nedenle T hücresi aktivasyonunun etkili bir şekilde uyarılması CD3 bağlantısına bağlıdır ve temel sinyal iletimi CD3 molekül hücreleri aracılığıyla gerçekleştirilir (136, 137). Yardımcı T lenfositler bağışıklık tepkisini yönlendirmek, lenfositlerin ve fagositlerin işlevlerini geliştirmek için sitokinler üretir. Böylece, fagositik hücreleri harekete geçirerek fagosit etiketleri mikropların yok olmasını sağlar. Sitolitik T lenfositleri ise, eksprese edilen antijenlerini tanıyarak viral olarak enfekte olmuş hücreleri ve kanser hücrelerini parçalar. Sitoplazmalarında enfeksiyöz mikroplara maruz kalmış tüm hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlar. Ek olarak, T hücreleri, iltihaplanma sırasında doku hasarının ölçeğini sınırlayarak bağışıklık tepkilerini düzenler (35, 36, 44 138).

Yardımcı T hücreler ürettikleri ve saldıkları sitokinlere göre tip 1 (Th1) ve tip 2 (Th2) hücreler olmak üzere iki ana fenotipe ayrılabilir. Th1 hücreleri, hücre içi patojenlere karşı savunmada önemli bir rol oynayarak virüsler, interferon-y (IFN-y) ve interlökin-2 (IL-2) sitokinlerinin salınımı, T hücre aktivasyonunu ve efektör hücre proliferasyonunu uyarır. Ayrıca, aynı antijene daha sonra maruz kalındığında hızlı bir ikincil tepkiye izin veren bellek (hafıza) T hücreleri de üretilir. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13'ü serbest bırakarak ve hücre dışı parazitlere karşı korunmada ve humoral bağışıklığın uyarılmasını sağlayabilir. Bu nedenle, Th2 hücrelerinden salınan sitokinler, B lenfositlerini aktive ederek bellek hücreleri ve plazma hücrelerinde çoğalma ve farklılaşmaya yol açabilir (139). Başka bir deyişle T lenfosit aktivasyonu, spesifik patojene karşı bağışıklık tepkisinin etkinliğini arttıran B lenfosit aktivasyonuna yol açar (45).

B lenfositleri bakteri, virüs ve yabancı molekülleri (örn. toksinler), nötralize edebilen, hücrelere girişi önlemek için serbest virüslere bağlanan ve doğal bağışıklığa ait fagositik hücrelerin aktivitesini artırmak için yabancı partiküllere bağlanan çözünür proteinler olan antikorlar üretir (140). Ayrıca, B hücreleri, efektör plazma hücrelerine

farklılaşmayı tamamlamak ve antijene özgü antikorları üretme ve salma yeteneği kazanmak için T hücrelerinin yardımına ihtiyaç duymaktadır. IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE olmak üzere beş farklı antikor türü bilinmektedir ve her türün farklı işlevleri vardır. Bunlar, B hücresi zarında dolaşan molekül veya sabit molekül olarak salgılanabilir (36). Dolayısıyla, vücut savunmasında hücrel ve humoral bağışıklık mekanizmalarının belirli bir düzende karşılıklı etkileşim ve yardımlaşma ile birlikte çalışma mekanizmasına sahip olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

2.3. Bağışıklık Sistemini Etkileyen Faktörler

Yaş: Yaşlanma süreci bağışıklık sistemini etkileyen karmaşık bir süreç olarak değerlendirilmekte ve özellikle enfeksiyonlara karşı dirençte kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte bağışıklık fonksiyonlarında zayıflamalar görülebilir ve bu duruma bağlı olarak bulaşıcı hastalıklara karşı artan duyarlılık, aşılama karşı cevaplarda azalma, bilinen ve yeni antijenlere karşı cevaplarda zayıflama gibi durumlarla karşılaşılabilir (141-143). Ayrıca, kanserin artan prevalansının, bağışıklık fonksiyonunda yaşlanmaya bağlı bir bozuklukla ilişkili olabilmektedir. Bununla birlikte, bazı insanların, sağlıklı yaşlanma olarak adlandırılan ve herhangi bir büyük sağlık sorunu yaşamadan ileri yaşlara ulaşabildiği de görülebilmektedir (144-145). Fizyolojik yaşlanmanın bir başka evrensel özelliği, proinflatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL8, TNF α , IFN γ ve CRP) dolaşımdaki düzeylerindeki artıştır (146). Bu bağlamda, yaşlı yetişkinlerde yüksek proinflatuar sitokin seviyeleri ile mortalite, kırılabilirlik, yaşa bağlı kronik hastalıklar ve bilişsel bozukluk arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir (147-150). Bağışıklık sisteminin yaşla birlikte değişmesi, immünesans olarak adlandırılan, bağışıklık sisteminin hem doğuştan gelen hem de adaptif bileşenlerinin yeniden şekillenmesinin sonucunda meydana gelmektedir. Yaşlanmanın bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini geciktirmek veya tersine çevirmek, yaşlı yetişkinlerde sağlığı en üst düzeye çıkarmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için son derece yararlı olabilmektedir (151). Bu bağlamda yaşlanma sürecine atfedilen birçok azalmış bağışıklık yanıtının, düzensiz ve zayıf beslenme durumu, hareketsizlik veya klinik olarak belirgin olmayan devam eden hastalık gibi diğer faktörlerle bağlantılı olduğu da gösterilmiştir (152).

Bağışıklık tepkisinin her iki bileşeni (doğuştan gelen ve sonradan kazanılan) yaşlanma sürecinden etkilenebilmesine rağmen sonradan kazanılmış bağışıklık mekanizmalarının yaşa bağlı değişikliklerden daha fazla etkilendiği düşünülmektedir (146).

Doğuştan gelen bağışıklık tepkisine sahip hücreler için literatürde, sayılarının yaşla birlikte arttığı, ancak patojenlerle karşılaşıldığında işlevlerinin azaldığı bildirmektedir. Bu nedenle nötrofillerde, monositlerde, makrofajlarda, NK hücrelerinde ve dendritik hücrelerde yaşa bağlı farklılaşmaların olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalar, yaşın ilerlemesi ile birlikte nötrofil fonksiyonlarında zayıflamaların oluşabileceğini bildirmektedir (153, 154). Ayrıca, trombositlerdeki yaşa bağlı değişiklikler, monositler tarafından enflamatuar sitokin üretimine de katkıda bulunabilir (155). Bununla birlikte, geçiş benzeri reseptörler aracılığıyla uyarıya yanıt olarak monosit sitokin salgılanması, yaşla birlikte büyük ölçüde azalır (156). Yaşlanmayla birlikte patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarında meydana gelen bu değişiklikler, yaşlı yetişkinlerin bulaşıcı bir enfeksiyona karşı cevap verme yeteneğini olumsuz etkileyebilir. Yara onarımı ve apoptotik hücrelerin temizlenmesi gibi diğer monosit fonksiyonları da yaşlı yetişkinlerde tehlikeye girebilir (157, 158). Yaşlanmayla birlikte, NK hücre sayısında bir artış görülebilir (159, 160).

Yaş sonradan kazanılan bağışıklık sistemini etkileme potansiyeline sahip bir değişkendir. Timus, T lenfosit farklılaşmasının ve olgunlaşmasından sorumludur ve yaşlanma, timusun atrofisi ile ilişkilidir (161). Bununla birlikte, T hücrelerinin üretimi için gerekli organ olan timusun aktivitesinin, yapısı, morfolojisi ve işlevi bakımından yaşla birlikte azaldığı bildirilmektedir (162). Normalde yaşamın üçüncü on yılında başlayan bu düşüşün altında yatan potansiyel etki mekanizmaları ve faktörler tam olarak bilinmemesine rağmen, cinsiyet steroidleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. İnsan timusu tarafından yeni T hücrelerinin üretimi ölçümleri, yaşamın ikinci on yılı boyunca istikrarlı bir plato gösterebilir ve normalde üçüncü on yılın ikinci yarısına kadar olan süreçte azalmalar görülmeyebilir. Bunun sonucunda, periferik dolaşımdaki hücrelerin dağılımında bir değişiklik olur, naif T hücreleri yaşla birlikte belirlenirken, hafıza ve efektör hücreler artar. Temel olarak bu etkiler, mevcut saf T hücre havuzunun farklılaşmasını ve çoğalmasını gerektiren yeni patojenlere yanıt verme kapasitesini kademeli olarak azaltır (152). T hücrelerinde olduğu gibi, saf B hücrelerinin (CD27⁻ ve IgD⁺ ve) sıklığında bir düşüş vardır ve bellek B hücrelerinde bir artış da bildirilmiştir (163). Yaşlanmaya, muhtemelen azalmış B hücresi ve T hücresi aktivitesi nedeniyle zayıf aşılama tepkileri eşlik eder (164). Yaşlı yetişkinler, antijenik stimülasyonda genç bireylere göre on kat daha az antikör salgılayan hücre üretir (165).



Şekil 2.7. Bağışıklık Sistemini Etkileyen Faktörler

Cinsiyet: Cinsiyet hem kendine hem de yabancı antijenlere (örneğin, mantarlar, virüsler, bakteriler, parazitler) karşı bağışıklık tepkilerini etkileyen biyolojik bir değişkendir. Bir bireyin cinsiyeti, kromozomların, üreme organlarının ve seks steroid düzeylerinin farklı organizasyonu ile tanımlanabilir. Bağışıklık yanıtlarındaki cinsiyet farklılıkları yaşam boyunca değişir ve bireyin hem yaşından hem de üreme durumundan etkilenebilir. Bu bağlamda, cinsiyet farklılıkları bağışıklık fonksiyonlarını (hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık) etkileme potansiyeli açısından önemli değişikliklerden biri olarak düşünülmektedir (166). Literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda cinsiyetin bağışıklığı nasıl etkilediği konusunda hala tartışmalar devam etmesine rağmen, son kanıtlar hem doğuştan hem de sonradan kazanılan bağışıklık bileşenlerinin kadınlarda ve erkeklerde farklı şekillerde düzenlendiğini göstermektedir (167). Bu durumun rasyonel nedenleri arasında ise erkekler ve kadınlar arasındaki anatomik farklılıklar ile birlikte, cinsiyetler arasındaki hormonal değişikliklerin (Östrojenler, progesteron ve androjenler dâhil olmak üzere cinsiyet kromozomu genleri ve cinsiyet hormonları) bağışıklık fonksiyonlarını farklı şekilde düzenlenmesine ve etkileme potansiyeline katkıda bulunduğu gösterilmektedir. Bununla birlikte, beslenme durumu ve mikrobiyomun bileşimi gibi çevresel faktörlerin de erkeklerde ve kadınlarda bağışıklık sisteminin gelişimini ve işleyişini farklı şekilde etkilediği düşünülmektedir.

(166). Doğuştan gelen bağışıklık ile ilişkili hücrelerin sayısı ve aktivitesi cinsiyetler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu bağlamda erkekler, kadınlara göre daha yüksek NK hücre frekanslarına sahip olabilirler (168). Aynı zamanda, nötrofillerin ve makrofajların fagositik aktivitesi ise kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (169). Bununla birlikte, kadınlar genellikle kendi dolaşımlarında erkeklere göre daha yüksek seviyelerde $CD4^+$ T hücre sayısına sahiptirler ve enfeksiyon kaynaklı meydana gelen hastalık sonrasında kadınların erkeklere göre daha güçlü antikor ve hücresel cevap oluşturdıkları gözlemlenebilir (127). Literatür incelendiğinde, erkeklerin özellikle solunum yolu hastalıklarına daha hassas oldukları belirtilmektedir. Bu duruma neden olan faktörlerin başında ise glukokortikoid reseptör aktivitesi gösterilmektedir. Glukokortikoid reseptörler, mononükleer lökosit bağlama kapasitesini sağlayan özelleşmiş almaçlar olarak bilinmektedir. Bu bağlamda, genç kadın ve kız çocuklarının kendi yaş grubu erkeklere kıyasla daha yüksek mononükleer lökosit glukokortikoid reseptör bağlama kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir (170). Cinsiyet hormonları, bağışıklık tepkilerinin önemli modülatörleri olarak hareket ederler. Erkek cinsiyet hormonu testosteron genellikle bağışıklık bastırıcı olarak değerlendirilmesine rağmen, kadın cinsiyet hormonu östrojen ise bağışıklık güçlendirici olma eğilimindedir (171). Bu bağlamda, testosteronun B hücreler yoluyla immunoglobülin sentezini engelleme yönünde potansiyel etkileri olduğundan bazı immunolojik fonksiyonlarda östrojene göre ters etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Östrojenler genellikle bağışıklığı güçlendirirken, androjenler ve testosteron dahil hem humoral hem de hücresel bağışıklık tepkileri üzerinde baskılayıcı etkiler uygularlar (127). Bununla birlikte cinsiyet hormonlarının neden olduğu sitokin üretim ve salınımının da cinsiyetler arasında farklılaştığı düşünülmektedir (172). Bu bağlamda, kadınların genellikle viral enfeksiyonlara karşı daha dirençli olduğu ve erkeklerden daha fazla otoimmün hastalığa sahip olma eğiliminde olduğu bildirilmektedir (173). Kadınlarda östrojenler ve progesteron, bağışıklık fonksiyonunu düzenleyen bir unsur olarak değerlendirilmektedir ve bu nedenle bağışıklık, adet döngüsü ve gebelik gibi kadınlara özgü durumlardan etkilenebilmektedir (174).

Stres: Stres genellikle olumsuz ve sağlığa zararlı bir durum olarak değerlendirilmesine rağmen, aslında yaşamımızın hemen hemen her anında karşılaşılabileceğimiz bir durumdur. Bazı insanlar için bir uyarıcı özelliğine sahip olabilirken bazı insanlar için ise bir yük olarak değerlendirilebilmektedir (175). İlk olarak Claude Bernard yaşamın sürdürülmesi için, değişen çevre koşulları karşısında iç

ortamımızı sabit tutmanın önemli olduğunu belirttikten sonra Walter B. Cannon ise bu duruma "homeostaz" adını vermiştir (176, 177). 1956 yılında Selye ise homeostazı ciddi şekilde tehdit eden herhangi bir uyarının etkilerini temsil etmek için "stres" terimini kullanmıştır. 1974'te ise Selye stresi "vücudun kendisine yüklenen herhangi bir talebe özgü olmayan tepkisi" olarak tanımlamış ve stres tepkisinin çok sayıda farklı uyarandan herhangi biri tarafından ortaya çıkarılan genel bir alarm tepkisi olduğunu varsaymıştır. Stres tepkileri uyarlanabilir süreçler olarak gelişmesine rağmen, Selye şiddetli, uzun süreli stres tepkilerinin doku hasarına ve hastalığa yol açabileceğini gözlemlemiştir (178, 179).

Hem fiziksel hem de psikolojik stres, beyinden bağışıklık fonksiyonunu etkileyebilecek nöroendokrin sinyallerin salınmasına neden olabilir. Stres nöroendokrin hormonları, özellikle glukokortikoidleri (kortizol) ve katekolaminleri (adrenalin) ve bir dereceye kadar prolaktin, büyüme hormonu ve sinir büyüme faktörünü de arttırabilir. Stres, bu hormonlarının etkisiyle, NK hücre aktivitesinde, kandaki lenfosit popülasyonlarında, lenfosit proliferasyonu ve antikor üretimi gibi bağışıklık fonksiyonu üzerinde hem sağlıklı hem de zararlı etkilere sahip olabilir. Ayrıca, gizli viral enfeksiyonların yeniden aktivasyonunu da tetikleyebilir (180). Stres, fiziksel veya psikolojik, akut veya kronik olarak çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Farklı stres biçimlerinin, salınan stres hormonları ve bağışıklık fonksiyonu üzerinde farklı etkilerinin olduğu düşünülmektedir (181). Glukokortikoidlerin salınmasına neden olan hipotalamik-hipofiz adrenal (HHA) eksenini ve katekolaminlerin, adrenalin ve noradrenalin salınımına neden olan sempatik sinir sistemi bağışıklık sistemini kontrol eden ve strese yanıt olarak aktive olan ana iki nöroendokrin yol olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, prolaktin, büyüme hormonu ve sinir büyüme faktörü gibi bağışıklık sistemini düzenleyen ve stresi takiben salınan başka nöroendokrin faktörlerde bulunmaktadır (35).

Beynin bağışıklık sistemini kontrol ettiği ana mekanizmalardan biri, hipotalamik-hipofiz adrenal ekseninin aktivasyonudur. Stimülasyon üzerine kortikotrofin salgılayan hormon, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden salgılanır ve ön hipofiz bezini adrenokortikotrofik hormonu (ACTH) sistemik dolaşıma salması için uyarılır. Bu da adrenal bezlerin glukokortikoid sentezlemesine ve salgılamasına neden olur. İnsanlarda doğal glukokortikoid kortizoldür. Glukokortikoidlerin fizyolojik seviyelerinin immünomodülatör olduğu düşünülmesine rağmen, yüksek stres kaynaklı seviyelerin immünosupresif olduğu düşünülmektedir (182). İnsanlarda, çeşitli stresörler

plazma ACTH ve kortizol seviyelerinde artışa neden olur. Bu stres faktörleri arasında yoğun veya uzun süreli egzersiz ve korku, endişe ve kaygı gibi çeşitli psikolojik stres türleri bulunabilir. Kortizol, birçok etkisini bir sitosolik reseptör olan glukokortikoid reseptörü aracılığıyla ortaya çıkarır (35).

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, adrenalinin sistemik kan kaynağına salgılanmasına neden olur. Noradrenalin, bağışıklık hücrelerinin yakınındaki sinir terminallerinden salınır. Bu katekolaminler, β_2 -adrenerjik reseptörüne bağlanır ve bir G-bağı proteinin aktivasyonunu uyarır, bu da hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretiminin artmasıyla sonuçlanır. Bu, normalde patojenlere karşı bağışıklık tepkisini aktive eden hücre içi sinyal yollarının inhibisyonu ile sonuçlanır. Prolaktin ve glukokortikoid reseptörleri de stres sırasında salınır. ACTH gibi, her ikisi de ön hipofiz bezinden salgılanır, ancak aynı zamanda bağışıklık dokuları tarafından da üretilbilirler, böylece bağışıklık hücreleri üzerinde otokrin / parakrin etkiye sahip olabilirler. Hem prolaktin hem de glukokortikoid reseptörlerinin genel olarak immünostimülatör olduğu düşünülmektedir (183-185). Glukokortikoid reseptörlerinin etkilerinin çoğu, glukokortikoid reseptörünün neden olduğu insülin benzeri büyüme faktörü-1 üretimi aracılığıyla gerçekleşir. Sinir büyüme faktörü, kronik strese yükselen ve bağışıklık tepkisini düzenleyebilen nörotrofik bir hormondur. Sinir büyüme faktörü, hipotalamik-hipofiz adrenal eksenini aktive etmek için hipotalamus aracılığıyla işlev görebilir ve ayrıca sinir büyüme faktörü, bağışıklık hücrelerini düzenlemek için bir otokrin / parakrin faktör olarak işlev görebilir (186)

Psikolojik Stres: Psikolojik stres, beyindeki hareketi hızlandıran (stres algısı) ve vücuttaki fizyolojik savaş veya kaç sistemlerini (stres tepkisi) harekete geçiren bir uyarıcı (stres etkeni) içeren bir olaylar kümesi olarak tanımlanmıştır. Psikolojik stres, lenfoid dokuya zarar veren otonom sinirlerin aktivasyonu ve bağışıklık hücresi fonksiyonlarının stres hormonu aracılı değişikliği yoluyla bağışıklık fonksiyonunu etkiler (180). Psikolojik stres, yara iyileşmesinin bozulması, enfeksiyonlara yatkınlık gibi pek çok bağışıklık ilişkili mekanizmada bozulma ile ilişkilendirilmiştir ve inflamasyon ile arasında çift yönlü bir ilişki mevcuttur (187). Bu bağlamda, psikolojik stresörlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin zamanlamaya bağlı olduğu düşünülmektedir (140). Literatürde, psikolojik stresin bağışıklık fonksiyonunu etkileme potansiyeline yönelik bazı mekanizmalar açıklanmaya çalışılmıştır. İlk olarak, sempatik lifler beyinden hem birincil (kemik iliği ve timus) hem de ikincil (dalak ve lenf düğümleri) lenfoid dokulara iner. Bu lifler, beyaz kan hücrelerindeki reseptörlere

bağlanarak bağışıklık tepkilerini etkileyen çok çeşitli maddeler salabilir. Tüm lenfositlerin adrenerjik reseptörlere sahip olmasına rağmen, adrenerjik reseptörlerin lenfositler üzerindeki farklı yoğunluğu ve duyarlılığı, hücre alt grupları arasında strese tepkiyi etkileyebilir. Örneğin, doğal öldürücü hücreler hem yüksek yoğunluklu hem de yüksek afiniteli β 2-adrenerjik reseptörlere sahiptir, B hücreleri yüksek yoğunluklu ancak düşük afinitelidir ve T hücreleri en düşük yoğunluğa sahiptir (140, 188). İkinci olarak, hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal, sempatik-adreno-medüller ve hipotalamik hipofiz yumurtalık eksenli adrenal hormonlar olan epinefrin, norepinefrin ve kortizolü; hipofiz hormonları olan prolaktin ve büyüme hormonunu ve beyin peptitleri melatonin, p-endorfin ve enkefalini salgılar. Bu maddeler, beyaz kan hücrelerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak dağılımları ve işlevleri üzerinde çeşitli düzenleyici etkilere sahiptir (140). Üçüncü ise, strese yanıt olarak sıklıkla meydana gelen davranış değişiklikleri meydana gelebilir. Bu bağlamda sigara kullanımında artış, alkol kullanımında artış, uyku kaybı, egzersizde azalma, diyetle azalma ve tıbbi rejimlere uymada azalma bağışıklık sistemi süreçlerini farklılaştırabilir. Bu nedenle davranış değişiklikleri ya da tercihler, stresi bağışıklık sistemi ile bağlayan potansiyel olarak önemli bir yolu temsil eder (140, 189).

Literatürde gerçekleştirilen araştırmalar incelendiğinde, stress ile hastalığa yatkınlık arasında pozitif ilişkileri gösteren araştırmalar olmasına rağmen, bu tür bir ilişkilerin moleküler ve genetik temelini anlamak önemlidir. Ayrıca stres yaratan faktörlere bağlı olarak bireylerde herhangi bir hastalığa yatkınlığının öngörülebilirliğini oluşturmak için stratejiler geliştirilmesi önerilmektedir (190). Akut stres nöbetleri (dakikalar ile saatler arası) periferik kandaki kan lökositlerinin bileşiminde hızlı değişikliklere neden olabilir ve NK hücrelerinin sayısında artışlar gözlemlenebilir. Akut stres ayrıca NK hücre aktivitesini artırır ve mitojenlere yanıt olarak lenfosit proliferasyonunu azaltır (35). Bununla birlikte akut stresörlerin tükürükte IgA salgılanmasını arttırdığı (191) ve IL-6 gibi bazı plazma sitokinlerinde geçici bir artışa neden olduğu da bildirilmektedir (192). Ayrıca, kronik psikolojik stresin, akademik sınav stresi altındaki öğrencilerde tükürük IgA düzeylerinde geçici bir azalma ile kanıtlanan tükürük IgA düzeylerini düşürdüğü de görülmektedir (193). Çalışmalarda sürekli olarak bulunan, depresyon gibi psikolojik bozuklukları da içeren uzun süreli stres biçimlerinin (haftalar ya da yıllar arası) etkileri arasında azaltılmış NK hücre aktivitesi, mitojenlere karşı lenfosit proliferasyonunun azalması, aşılamaya yanıtların azalması ve latent herpes virüslerinin yeniden aktivasyonu yer alır (140). Ayrıca, uzun

sürekli stres, plazmada IL-6 ve TNF-a gibi sitokinler ve C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz proteinleri gibi iltihap belirteçlerinin orta derecede yükselmesi ile ilişkilidir (194). Bu artışların, egzersiz eksikliği ve sağlıksız beslenme davranışları gibi kronik stresli ve depresif bireyleri karakterize eden yaşam tarzı değişikliklerine ikincil olabileceği unutulmamalıdır. Psikolojik durumların bağışıklık üzerindeki etkisinin yanı sıra, bağışıklık değişikliklerinin, özellikle iltihaplanmanın ruh halini etkilediğine dair iyi kanıtlar da vardır. Bu fenomenin bir örneği, soğuk algınlığı sırasında görülen, uyuşukluk, sosyal geri çekilme ve karamsarlığı içeren psikolojik değişikliklerdir. 'Hastalık davranışı' olarak adlandırılan bu psikolojik durumun özellikleri, klinik depresyon sırasında görülenlerle dikkate değer bir örtüşme göstermektedir (195). Bu ve diğer benzerlikler, inflamatuvar sitokinlerin zihinsel süreçler üzerindeki etkileriyle klinik depresyonun gelişimine katkıda bulunabileceğini öne süren inflamatuvar depresyon teorisine yol açmıştır. Örneğin, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklar gibi yüksek inflamatuvar aktivite ile karakterize edilen hastalıkları olan hastalarda klinik depresyon insidansı iki kat daha yüksektir. Benzer şekilde, bazı kanserlerin tedavisinde kullanılan IFN-y veya IL-2 gibi sitokinlerle tedavi, hastaların yaklaşık %40'ında klinik depresyona neden olur (196). Bağışıklık süreçlerinin ruh hali ve davranış üzerindeki etkilerinden sorumlu mekanizmalar iyi karakterize edilmiştir. Beyin hücreleri, iltihaplanma bölgelerinden beyne kan veya vagus siniri gibi afferent sinirler yoluyla taşınan çeşitli sitokinler için reseptörler taşır. Nörolojik dokuları aktive ederek, bu sitokinler daha sonra hastalık davranışının altında yatan algılama (örn. ağrı algılama ve koku) ve ruh hali durumları (örn. Sinirlilik ve hüzünlü hissetme) gibi çok çeşitli zihinsel işlevleri etkiler. Hastalık davranışlarının işlevi, hasta kişilerde iyileşmeye hizmet eden tepkileri stimüle etmektir. Bununla birlikte, uzun süreli inflamatuvar aktivite durumlarında, bu nörolojik etkiler, bilişsel işlevleri bozarak ve psikopatolojinin gelişimini teşvik ederek zarar verici hale gelebilir (195, 196).

Diyet: Beslenme durumu bağışıklık sisteminin optimal işleyişi bakımından kritik öneme sahip bir değişken olarak değerlendirilmektedir. Aynı zamanda beslenme durumunun bağışıklık fonksiyonlarını düzenlediği gerçeği de literatürde genel kabul gören bir durumdur. Bu bağlamda, bir bireyin genel beslenme durumu, gıda ve besin alım düzeni bağışıklık sistemini etkileyebilir. Bu etkiler ise; fiziksel engeller (öderi, bağırsak mukozaları), mikrobiyom, doğuştan gelen bağışıklık sistemi (makrofaj işlevi ve polarizasyon) ve sonradan kazanılmış bağışıklık sistemi (T ve B hücre işlevi) düzeyinde ortaya çıkabilir. Diğer yandan, bağışıklık sistemi ise beslenme

metabolizmasını ve ihtiyaçlarını, gıdaya verilen fizyolojik tepkileri etkileme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle beslenme, gıda alımı ve bağışıklık arasında çift yönlü birbirini etkileme potansiyeli olan bir ilişkinin olduğu düşünülebilir (197). Aktif veya düzenli çalışan bağışıklık sistemi enfeksiyon dönemlerinde enerji talebini arttırabilir (ateş sırasında daha fazla bazal enerji harcanması). Bu nedenle, maksimize immünolojik çıktılar oluşturmak için optimal beslenmenin, bağışıklık hücrelerinin işlevlerini destekleyen, patojenlere karşı etkili yanıtlar başlatılmasına izin veren, aynı zamanda gerektiğinde hızlı bir şekilde yanıt veren ve altta yatan kronik enflamasyonun önlenmesini sağlayan bir beslenme olması gerektiği düşünülmektedir. Bu bağlamda, bağışıklık sisteminin enerji ve besinler için talepleri, dış kaynaklardan, yani diyetten veya diyet kaynakları yetersizse, vücut depoları gibi endojen kaynaklardan karşılanabilir. Bazı mikro besinler ve diyet bileşenleri, yaşam boyu etkili bir bağışıklık sisteminin geliştirilmesi ve sürdürülmesinde veya kronik inflamasyonu azaltmada çok özel rollere sahiptir. Örneğin, amino asit arginin, makrofajlar tarafından nitrik oksit üretimi için gereklidir ve mikro besinler vitamin A ve çinko hücre bölünmesini düzenlediğinden dolayı bağışıklık sistemi içinde başarılı bir proliferatif yanıt için gereklidir (198). Bununla birlikte, makrobesinler, immün hücre metabolizmasında rol oynadığından ve protein sentezinde yer aldığından ve mikro besinler, immün hücre replikasyonunda ve antioksidan savunmalarında yer aldığından, bağışıklık sisteminin hemen hemen tüm yönlerini etkileme potansiyeline sahiptir (35).

Beslenme eksikliği veya yetersizliğinin bağışıklık fonksiyonlarını bozabileceği iyi bilinmektedir ve bağışıklık fonksiyonlarında meydana gelebilecek işlevsel bozulmaların en yaygın nedeni olarak yetersiz beslenme durumu gösterilmektedir (199). Yetersiz besin mevcudiyetinin, baskılanmış hücre aracılı bağışıklık, T lenfosit proliferasyonu, kompleman oluşumu, fagosit fonksiyonu, humoral ve sekretuar antikor üretimi ve değişmiş sitokin üretimi dâhil olmak üzere bağışıklık fonksiyonlarında değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, belirli besinlerin eksiklikleri veya aşırılıkları, doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla bağışıklık tepkisini değiştirebilir (35). Özellikle besin yetersizliği riski taşıyan popülasyonlarda bira besin maddesinin fazlalığı bağışıklık sisteminin uyarabilirken, aşırı lipid alımının ve birçok mikro besin maddesinin bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenleri üzerinde olumsuz etkiler yaratabilme potansiyeli olabilir. Bu bağlamda obezitenin hem hayvan hem de insan çalışmalarında hücresel bağışıklıktaki değişiklik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Başka bir deyişle, aşırı beslenmeye ve hareketsizliğe bağlı olarak meydana gelen ve son

yapılan araştırmalarda bir hastalık olarak da değerlendirilen obezite bağışıklık fonksiyonlarını azaltan bir unsur olarak değerlendirilmiştir (200). Aynı zamanda, yağ ve protein alımı, multivitamin ve mineral takviyeleri, alkol tüketiimi ve sigara dâhil olmak üzere alışılmış diyetin belirli yönleri, bağışıklık fonksiyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (201). Ayrıca, protein-enerji yetersizliğinin, hücre aracılı bağışıklık, fagosit işlev, kompleman sistem, immünoglobulin-A antikor konsantrasyonları ve sitokin üretiminde meydana gelen bozulmalarla ilişkili olduğu düşünölmektedir (199). Karbonhidrat mevcudiyetinde bir azalma (örneğin, uzun süreli egzersiz sırasında azalmış kan glikoz konsantrasyonu), bağışıklık hücresi enerji metabolizmasını ve protein sentezini (örneğin, sitokin, antikor ve akut faz protein üretimi) azaltabilir (139). Tek bir besinin hafıf bir eksikliği veya eksiklik durumunda da bağışıklık tepkilerinde farklılıklar görölebilir. Mikro besinlerden çinko, selenyum, demir, bakır, A, C, E ve B6 vitaminleri ve folik asidin bağışıklık tepkileri üzerinde önemli etkilere sahip olduğu ve bulaşıcı hastalıklara karşı artan bir duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (199). Bununla birlikte, bir besin takviyesi, bir yetişkinde mevcut bir eksikliği düzeltirse, o zaman bağışıklık fonksiyonuna bir fayda görölmesi muhtemeldir. Birçok insan ve hayvan çalışmasında, yetersiz mikro besin maddesinin diyetle geri eklenmesinin bağışıklık fonksiyonunu ve enfeksiyona karşı direnci geri kazandıracağı gösterilmiştir. Ayrıca, bazı mikro besinlerin (örneğin E vitamini, demir ve çinko) aşırı alımı bağışıklık fonksiyonunu bozar ve enfeksiyona yatkınlığı artırır (202). Aynı şekilde demir takviyesi sıtma endemik bölgelerinde yaşayanların morbidite ve mortalitesini artırabilir (198). Bu nedenle, birçok mikro besin için sınırlı bir optimum alım aralığı vardır ve bunun üzerindeki veya altındaki seviyeler, bağışıklık fonksiyonunun bozulmasına veya diğer sağlık sorunlarına neden olabilir. Bulaşıcı hastalıklar vücuttaki çeşitli besin maddelerinin durumunu etkileyebilir, böylece yetersiz beslenme, zayıf bağışıklık ve tekrarlayan enfeksiyon gibi bir kısır döngü oluşturturabilir. Yetersiz beslenme, yoksul veya gelişmekte olan ölkelerle sınırlı bir sorun değildir. Gelişmiş ölkelerde özellikle yaşlılarda, prematüre bebeklerde, yeme bozukluğu olanlarda, alkol bağımlılarında ve belirli hastalıkları olanlarda yetersiz beslenme mevcuttur. Yetersiz beslenme, insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) ortaya çıkmasından önce edinilmiş bağışıklık yetersizliğinin başlıca nedeni olarak gösterilmiş ve yetersiz beslenme de özellikle az gelişmiş ölkelerde HIV enfeksiyonunun ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir (35).

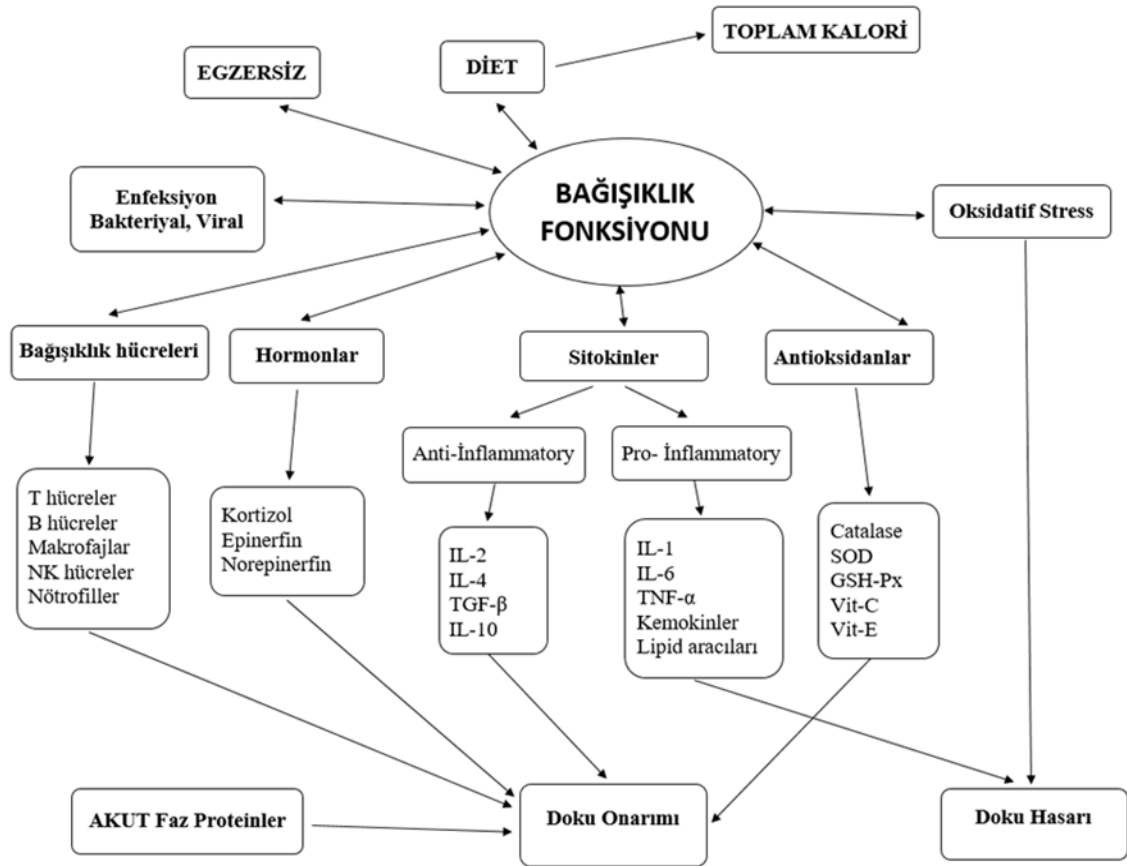
Uyku: Uyku ve sirkadiyen sistemin bağışıklık fonksiyonları üzerinde düzenleyici bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Bu etkinin temelinde ise merkezi sinir ve bağışıklık sistemi arasındaki nörotransmitterler, hormonlar ve sitokin sinyallerinin paylaşımı ve otonom sinir sistemi tarafından bağışıklık sisteminin doğrudan inervasyonlarının aracılık ettiği çift yönlü bir iletişimin olduğu belirtilmektedir. Birçok bağışıklık fonksiyonu, 24 saatlik normal uyku-uyanma döngüsü ile eş zamanlı olarak belirgin ritimler sergiler. Uyku ve sirkadiyen sistem ise sinerjik hareketlerini bu parametrelere yansıtır. NK hücreleri ve terminalde farklılaşmış sitotoksik T hücreler gibi ani efektör fonksiyonlara sahip farklılaştırılmış bağışıklık hücreleri, uyanma döneminde zirve yapar, böylece organizmanın aktif fazında meydana gelme olasılığı daha yüksek olan antijenlerin etkili ve hızlı bir şekilde savaşmasına ve doku hasarının onarımına izin verir. Buna karşılık, saf ve merkezi bellek T hücreleri gibi farklılaşmamış veya daha az farklılaşmış hücreler, daha yavaş gelişen adaptif bağışıklık tepkisinin başlatıldığı gece boyunca zirveye çıkar. Gece uykusu ve özellikle gecenin erken saatlerinde yaygın olan yavaş uykuda, glukokortikoid reseptörü, büyüme hormonu ve prolaktin salgılanmasına yol açarken, kortizol ve katekolaminlerin anti-enflamatuvar etkileri en düşük seviyelerdedir. Erken uyku sırasında endokrin ortam artmış bir IL-12 üretimi, Th1/Th2 sitokin dengesinin Th1 sitokinlerine doğru kayması ve Th hücre proliferasyonunda bir artış ile antijen sunan hücreler ve T hücreleri arasındaki etkileşimi sağlar. Bu durum aynı zamanda saf T hücrelerinin lenf düğümlerine göçünü de kolaylaştırır. Bu nedenle, erken uyku sırasındaki endokrin ortamı, muhtemelen sonunda uzun süreli immünolojik anıların oluşumunu destekleyen Th1 bağışıklık yanıtlarının başlamasını teşvik eder. Uzun süreli uyku kısalması ve buna eşlik eden stres tepkisi, en iyi kronik düşük dereceli inflamasyon olarak tanımlanan pro-inflamatuvar sitokinlerin kalıcı, spesifik olmayan üretimini tetikler ve ayrıca her ikisi de sağlık üzerinde zararlı etkileri olan bağışıklık yetmezlik sorunları üretebilirler (203). Bununla birlikte hem yetersiz miktarda gece uykusu hem de düşük uyku kalitesinin, yaygın soğuk algınlığı semptomları geliştirme riskini artırdığı gösterilmiştir (209).

2.4. Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi Paradoksu

Hem pratik hem de teorik olarak ilgi çeken soruların başında, hastalığa karşı insan bağışıklığının gerçekten egzersizden etkilenip etkilenmediğidir. Bu bağlamda doktor veya bilim insanı tarafından ılımlı akut egzersizin bağışıklık hücresi işlevinde kısa süreli bir artışa neden olduğu, ancak tekrarlanan yoğun egzersizin bunu baskıladığı iddia edilerek bağışıklık sistemi paradoksuna atıfta bulunmaktadır. Dolayısıyla, bu

paradoksun giderek daha fazla anlaşılması, bir kişinin bağışıklığının arttırılmasına, hastalık ve enfeksiyona duyarlılığının ve ciddiyetinin azaltılmasına katkıda bulunabilecek ölçülü bir egzersiz programının reçetelenmesini kolaylaştırabilecektir. Bununla birlikte, akut egzersiz, antrenman ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim hakkında sporcular bilgi sahibi olabilecek, antrenmanın stresle ilgili yönlerini izlemek ve hastalığa yatkınlığı arttırmadan kondisyonu optimize edebilecek bir antrenman programı tasarlayabileceklerdir (205)

Egzersize verilen bağışıklık yanıtı, bağışıklık sistemi ve fonksiyonları içinde çok sayıda değişiklikleri içerebilmektedir, ancak bu süreçlerin nasıl düzenlendiği ve potansiyel etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Egzersize bağlı bağışıklık fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler, enflamatuvar aracılardan salınması, çeşitli beyaz kan hücrelerinin ve komplemanın aktivasyonu ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu gibi inflamasyon belirtilerini içerebilir. Bununla birlikte, azalmış T ve B hücre fonksiyonu veya bozulmuş sitotoksik veya fagositik aktivite gibi immünsupresyon belirtileri de gözlemlenebilir. Ayrıca, yeterli iyileşme olmadan, hem tek seferlik yorucu fiziksel aktivite hem de kronik egzersiz (aşırı antrenman) bağışıklık tepkilerini bozabilir ve bir sporcunun akut ve kronik enflamasyona karşı savunmasızlığını artırabilir ve egzersiz sonrası doku onarımını azaltabilir. Bununla birlikte, egzersiz stresine karşı bağışıklık yanıtları, birçok hücre tipinin, çözünür faktörün, kandaki ve vücuttaki haberci moleküllerin koordinasyonunu içeren bir süreç olarak değerlendirilebilir (206, 207). Bağışıklık sisteminin farklı bileşenleri tarafından bağışıklık fonksiyonunun modülasyonu ve egzersizin bağışıklık fonksiyonunu modüle edebileceği olası mekanizmalar Şekil 2.8'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Bağışıklık Sisteminin Farklı Bileşenleri Tarafından Bağışıklık Fonksiyonunun Modülasyonu ve Egzersizin Bağışıklık Fonksiyonunu Modüle Edebileceği Olası Mekanizmalar (207).

2.4.1. Doğuştan Gelen Bağışıklık Sistemi ve Egzersiz

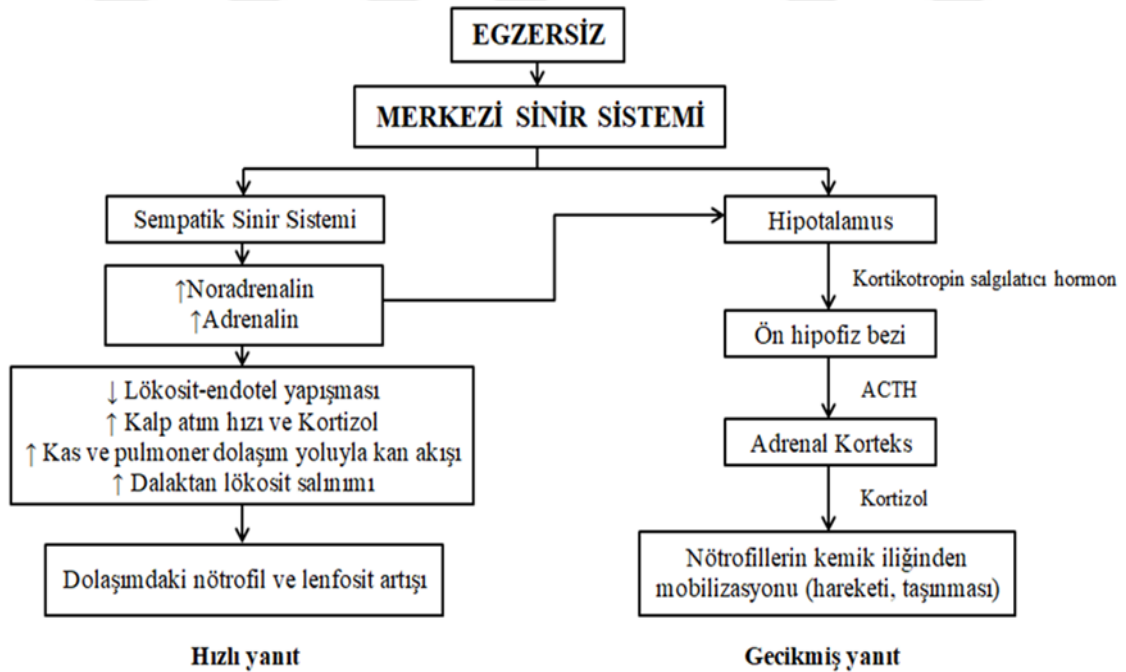
Fiziksel egzersizin, doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücrelerinin sayısını ve fonksiyonlarını çeşitli fizyolojik mekanizmaları (örneğin; oksidatif stres ve metabolik hız artışı, katekolaminler, kortizol sekresyonunda meydana gelen değişiklikler) harekete geçirerek etkileme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (139). Bununla birlikte, her ne kadar araştırmalarda bağışıklık fonksiyonlarının modüle edilmesi açısından düzenli orta-ıllımlı yoğunlukta gerçekleştirilen egzersiz modalitesi lehine bulgular bildirilmesine rağmen hem yoğun hem de orta düzeyde egzersizin, fagosit fonksiyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi diğer inflamatuvar belirteçler aracılığıyla bağışıklık yanıtlarını uyardığı bilinmektedir (208). Ancak, genel olarak sağlıklı bir doğuştan gelen bağışıklık fonksiyonunu iyileştiren, bozmayan veya aşırı uyarımayan optimal egzersiz seviyesinin (modalite, yoğunluk, süre) hangisi olduğu hala tam olarak bilinmemektedir. Bu durumun rasyonel nedeni olarak ise her bireyin egzersize olan fizyolojik uyum veya adaptasyonlarının farklı olması gösterilmektedir (209, 210). Ayrıca, iyi düzenlenmiş bir egzersiz uyarımının enfeksiyonları önlemeye yardımcı

olabileceği düşünülmesine rağmen, doğuştan gelen bağışıklığın egzersiz yoluyla aşırı uyarılmasına dikkat edilmelidir. Çünkü bu durumun inflamatuvar veya otoimmün hastalıkları olan kişiler için zararlı bir etki ortaya çıkarabilmesi olasıdır (209).

Nötrofiller ve Egzersiz: Enfeksiyonlara karşı birincil savunucular olarak nötrofiller egzersiz ve bağışıklık ilişkisi özelinde literatürdeki araştırmalarda sıklıkla çalışılan hücre tiplerinden birisidir ve egzersizin dolaşımdaki nötrofillerin toplam sayısını ve bileşimini etkileme potansiyeli olduğu düşünülmesine rağmen (139), konu hakkında gerçekleştirilen araştırma bulguları tartışmalıdır (211, 212). Bazı araştırmalarda, hem egzersiz sırasında hem de sonrasında nötrofil konsantrasyonunda yoğunluğa ve süreye bağlı bir artış olduğu bildirmiştir. Bu artış nötrofil olarak adlandırılmaktadır (133, 213). Bu bağlamda, nötrofiller yoğun egzersiz sırasında ve sonrasında dolaşıma alınır ve ayrıca başlangıç değerlerinden 4 kat daha yüksek seviyelere ulaşabilir. Orta dereceli egzersizden 1 saat sonra ise başlangıç seviyelerine dönebilirler, ancak dayanıklılık egzersizinden sonra 6 saat boyunca da dinlenme değerlerinin üzerinde yüksek kalabilirler (133, 211, 214). Ayrıca egzersiz katılımcısının güncel fitness seviyesi, kan örnekleme zamanı, egzersiz modalitesi ve analiz yöntemi gibi farklılıkların, egzersizin neden olduğu nötrofil fonksiyonları üzerinde meydana gelen değişikliklerde (artış veya azalma) önemli bir etkiye sahip olduğu ve literatürde var olan bazı tutarsızlıkların nedeni olarak açıklanabileceği kabul edilmektedir (133, 215, 216).

Fiziksel egzersiz uygulamalarında, kas lifinin aktivasyonu kalsiyum (Ca^{2+}) salınımını arttırmakta ve dolayısıyla selektinlerin düzenlenmesinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin, yani TNF- α ve interk α kin-1 beta (IL-1 β) sentezinin teşvik edilmesinden sorumludur ve bu durum nötrofillerin bölgeye çekilmesini sağlayabilmektedir (217). Egzersizin hemen sonrasında, periferik kan nötrofil sayılarında hızlı ve geçici bir artış olabilir ve bu artış egzersizin yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak, birkaç saat sonra ikinci bir artan nötrofil dalgası izleyebilir (218-220). Bu durumun rasyonel nedeni, immünomod α lat α r hormonlar olan epinefrin ve kortizol α n plazma seviyelerindeki artışlarla bağlantılı olarak, egzersiz sırasında ve sonrasında dolaşımdaki nötrofillerde ani artış gösterilmiştir (221). Bu bağlamda ilk artışın muhtemel kaynağı olarak, daha önce endotelyal dokulara yapışık olan nötrofillerin katekolamin kaynaklı demarjinasyonu düşün α l α rken, egzersiz bitiminden birkaç saat sonra geciken yükselişin, kortizol α n neden olduğu olgun nötrofillerin kemik iliğinden dolaşıma salınmasından veya egzersiz sırasında hasar gören dokulardan gelen

kemotaktik sinyallere yanıt olarak aynı kaynaktan nötrofillerin mobilizasyonu (harekete geçmesi veya taşınması) sonucu meydana gelebileceği düşünülmüştür (220, 222). Bununla birlikte, kortizolün immünolojik etkileri, fizyolojik dozlarda uygulanmasının önemli bir lökositozu ortaya çıkardığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (221, 223). Ayrıca, literatürde, plazma kortizol seviyesi ile dolaşımdaki nötrofil sayısı arasında bir ilişki olmadığı da rapor edilmiştir (224). Diğer yandan alternatif bir nötrofil kaynağı olarak dalağın egzersizle indüklenen nötrofiller için bir kaynak sağlayıp sağlamadığı konusu da tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda dalağın egzersiz sonrası nötrofillerin ana kaynağı olduğunu belirtilirken (225), bazılarında ise dalağın nötrofil yanıtı için gerekli olmadığı öne sürülmüştür (226). Ek olarak, sitokinlerin (IL-6) ve büyüme faktörlerinin (granülosit-koloni uyarıcı faktör) egzersiz sonrası nötrofili yanıtında rol oynadığına inanılmaktadır (227-229). Nötrofil sayısı veya işlevindeki değişikliklerin, fiziksel egzersizin kendisinden ziyade hastalık veya kas hasarından etkilendiği de kabul edilmektedir (230-233). Sadece nötrofillerin değil aynı zamanda diğer bağışıklık hücrelerinin sayısının artması genellikle enfeksiyon ve iltihaplanmanın göstergesi olsa da egzersize bağlı immün hücre sayıları tipik olarak egzersizin kesilmesinden sonra 6-24 saat içinde egzersiz öncesi seviyelere dönebilir (234, 235).



Şekil 2.9. Egzersize Bağlı Lökositozda Yer Alan Mekanizmalar (235).

Egzersiz süresinin uzunluğuna bağlı olarak egzersizden hemen sonra (akut adaptasyon) veya uzun bir egzersiz programından sonra (kronik adaptasyon) nötrofil cevapları değişebilir (236-239). Akut egzersizin bağışıklık fonksiyonu üzerinde kısa vadeli etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak, orta süreli egzersizler ve uzun süreli/yoğun egzersizler arasında zıt etkiler olduğu görülebilmektedir. Nötrofiller akut egzersize oldukça duyarlıdır ve egzersize bağlı lökositozun çoğunu oluşturabilirler. Literatürde bazı araştırmalarda akut orta yoğunlukta egzersizin nötrofil aktivitesini kısmen etkilemediği düşünülse de nötrofil sayısı genellikle orta süreli egzersizlerden sonra 1 saat içinde başlangıç seviyelerine dönmekte iken çok kısa (birkaç dakika) yüksek yoğunluklu egzersiz girişimleri nötrofil sayısının iki katına çıkmasına neden olabilir. Ayrıca, uzun süreli dayanıklılık egzersizleri ise nötrofil sayılarının egzersizden sonra üç ila dört kat arttırabilmektedir. Nötrofil sayıları, egzersiz sonrası toparlanma aşamasında en yüksek değerlere ulaşma eğilimindedir, ancak nötrofil tepkisinin hem büyüklüğü hem de kinetiği egzersizin yoğunluğu ve süresinden etkilenebilir (219, 240). Bu yanıtın kaynağının ise egzersizin inflamatuvar etkisinden, egzersizin neden olduğu hasara karşı genel bağışıklık yanıtından ve daha yüksek yanıt veren genç hücrelerin dolaşımına alınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (241-244). Nötrofil popülasyonunda kronik egzersiz adaptasyonları konusunda ise literatürde gerçekleştirilen araştırma sonuçlarında genel olarak farklılıklar ve büyük bir değişkenlik gösteren çelişkili sonuçlara sahiptir. Bu bağlamda, bazı çalışmalarda sağlıklı popülasyonda nötrofil sayısında değişiklik görülürken bazılarında ise dolaşımdaki nötrofillerin mutlak değerinde önemli bir değişiklik bildirilmemiştir (240, 245, 246). Bazı çalışmalarda ise kontrol deneklerine kıyasla daha düşük nötrofil sayıları rapor edilmiştir (247, 248).

Monositler-Makrofajlar ve Egzersiz: Monositler doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasını oluşturur. Kemik iliğindeki bir promonosit öncüsünden türetilirler ve dolaşımdaki kanda bulunurlar. Aynı zamanda kan mononükleer hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluştururlar. Nötrofiller gibi, monositler de aktif fagositlerdir ve patojenleri benzer mekanizmalarla öldürürler. Yaralanma, enfeksiyon ve iltihaplanmaya yanıt olarak dokulara göç edebilirler. Ek olarak, monositler dolaşım sisteminde bulunan ana antijen sunan hücrelerden biridir (235). Monositler, yüzeylerinde patojenleri tanıyan ve hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık tepkilerini aktive edebilen bir transmembran proteini sunarlar. Bu proteinler, TLR'ler olarak bilinir (249, 250). Dokuya girdikten sonra ise monositler, pro-inflamatuvar M1 veya anti-inflamatuvar M2 fenotipleri olarak sınıflandırılan makrofajlara farklılaşır (251-253).

Bununla birlikte, M1 fenotipindeki bir artış, proinflatuar sitokinlerin daha fazla üretimine yol açarak M2 fenotipini M1 fenotipine çeviren bir mikro ortamı ortaya çıkarır, bu da makrofaj dengesinin M1 fenotipine doğru kaymasına neden olur (254).

Orta ile yüksek yoğunluktaki fiziksel egzersizin monositler içeren geçici bir bağışıklık tepkisini ortaya çıkardığı bildirilmektedir (255). Bu yanıt, dolaşımdaki anti-inflatuar monositleri artırarak monosit dönüşümünü de hızlandırabilir (256, 257). Anti-inflatuar monositler ise dokuda M1/M2 makrofaj dengesinin korunmasına katkıda bulunan ve dolayısıyla bir anti-inflatuar mikro ortamı teşvik edebilme potansiyeline sahiptir (254, 258). Ayrıca, aktivite durumundan bağımsız olarak, akut egzersiz bağışıklık yanıtını tetikler ve tekrarlayan egzersiz seanslarının lökosit fenotipini ve fonksiyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (259).

Monositlerin ve makrofajların ana işlevleri fagositoz, antijen sunumu, sitokin üretimi ve anti-tümör aktivitesidir (260). Egzersize yanıt olarak dolaşımdaki monosit sayısındaki değişiklikleri değerlendirmek makrofajları değerlendirmeye kıyasla daha basittir. Çünkü makrofaj sayısı ve aktivitesini ölçmek kas dokusuna erişim, biyopsi ile yapıldığından çok daha karmaşıktır. Dolayısıyla, örnek almanın zorluğu nedeniyle alanda yayınlanan çalışmaların çoğu hayvan çalışmaları üzerinedir ve literatürde gerçekleştirilen araştırmaların genelinde monosit sayısı ve aktivasyonundaki değişikliklere odaklanıldığı görülmektedir (261-263). Bununla birlikte, egzersizin monosit ve makrofaj fonksiyonu üzerindeki etkilerine, nöroendokrin hormonlarda egzersizin neden olduğu yükselmeler (260), hasarlı kaslara verilen inflammatuar tepkiler (265), vücut ısı ve enerji kullanılabilirliğindeki dalgalanmalar dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmaların aracılık edebileceği varsayılmaktadır (266). Dahası, monositlerin, nötrofillerle birlikte akut faz yanıtın başlamasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (267).

Uzun süreli (45-100 dakika) dayanıklılık egzersizleri (268-270), kısa süreli (30-40 saniye) yüksek yoğunluklu (ağırlıklı olarak anaerobik) egzersizler (271) ve akut direnç egzersiz uygulamaları üzerine yürütülmüş araştırmalarda (272) yanıt olarak kan monosit sayısında artışlar olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, dolaşımdaki monosit sayıları ve aktivitesinin, orta derecede akut egzersizden sonra arttığı ve egzersizden sonra 6 saate kadar devam ettiği, ancak dayanıklılık antrenman dönemlerinde ise azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, monositlerin azalmış aktivitesinin, dayanıklılık sporcularında azaltılmış antrenman programları ile arttırılabileceğini savunan görüşlerde mevcuttur (273-275). Kısa süreli yüksek yoğunluklu egzersizlerin dolaşımdaki

monositlerin sayısını yaklaşık %90 arttırdığı, %40 VO_{2maks} 'ta düşük yoğunluklu egzersizlerin monosit sayılarını arttırmadığı, ancak %60 VO_{2maks} veya daha yüksek yoğunluklu egzersizler sırasında ise artışların gözlemlendiği ifade edilmiştir (276, 277). Ancak, bazı diğer araştırmalarda egzersiz yoğunluğundan büyük ölçüde bağımsız görünen egzersiz kaynaklı bir monositoz varlığı da bildirilmiştir ve egzersiz sonrasında monositlerin dolaşım sayılarındaki artış ve bunun büyüklüğü egzersiz yoğunluğuyla ilişkilendirilememiştir (278, 279). Bu bulgunun nedeni olarak monositozun dolaşımdaki katekolaminler, kortizol ve damarlardaki kan akışının artması sonucu meydana geldiği savı öne sürülmüştür (279, 280). Benzer şekilde bazı araştırmalarda da egzersize yanıt olarak periferik kan monosit sayılarında çok az değişiklik olduğu bildirilmiştir (281, 282). Toparlanma sırasında ise sayıları artmaya devam eden nötrofillerin aksine, monosit sayıları egzersizin kesilmesinden kısa bir süre sonra hızlı bir şekilde egzersiz öncesi değerlerine geri dönebilmiştir (281, 282). Ancak, dayanıklılık temelli bir egzersizden sonra 1.5-2.0 saatlik iyileşmeyi takiben gecikmiş bir monositozun gerçekleşebileceği de literatürde bazı araştırmalarda rapor edilmiştir (283, 284). Hareketsiz ve aktif gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen ve karşılaştırmalar yapılan araştırmalarda ise aktivite düzeyi yüksek olan grupta daha düşük dinlenme monosit sayıları gösterilmiştir (285, 286).

Makrofajların dolaşımda az miktarda bulunduğu ve çoğu dokuda olgunlaştığı için, insanlar üzerinde egzersiz ve makrofaj bağlamında yürütülen araştırma sayısı sınırlıdır. Ancak, akut ve kronik egzersizin, anatomik olarak farklı bölgelerdeki makrofajların birçok fonksiyonunu etkileyebilme potansiyeline sahip olduğu ve bu etkilerin egzersiz yoğunluğuna ve süresine, ölçülen fonksiyona, makrofaj aktive edici uyarının konsantrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (260). Bununla birlikte egzersizin fagositoz, anti-tümör aktivite, reaktif oksijen ve nitrojen metabolizması, kemotaksis dâhil olmak üzere birçok makrofaj efektör işlevi üzerinde uyarıcı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (261, 263, 279, 287). Dahası hayvan çalışmalarında, uzun süreli egzersizin, makrofajların antijen sunum yeteneğini ve yüzey MHC II ekspresyonunu azaltabileceği de belirtilmiştir (262, 288). Tüm bu bilgilere rağmen, makrofaj fonksiyonunda egzersize bağlı değişikliklerden sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemesine ve açıklanamamasına rağmen nöroendokrin faktörlerin de egzersize bağlı değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (260).

Eozinofil-Bazofiller ve Egzersiz: Eozinofiller ve bazofiller, alerjik hastalıklarda ve inflamasyonda önemli hücreler olarak gösterilmelerine rağmen (289, 290), egzersiz

immünolojisi araştırmalarında çok az ilgi görmüştür. Eozinofillerin egzersiz yoluyla artışı, ağırlıklı olarak hava yolu inflamasyonu bağlamında gösterilmiştir ve belirli sitokinlerin salınmasının da eozinofilleri etkileyebileceği düşünölmüştür (291). Bununla birlikte, egzersizin bazofil sayısı üzerindeki etkisi hakkında da literatürde gerçekleştirilen bazı araştırmalarda egzersiz öncesine kıyasla egzersiz sonrası lehine bir artış bildirilirken (292, 293) bazı çalışmalarda ise önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir (294, 295). Dahası, antrenmanlı bisikletçiler ve genel popölasyon arasında istirahat düzeyinde bazofil sayısında anlamlı bir fark olmadığı da araştırmalarda bildirilmiştir (247).

2.4.2. Sonradan Kazanılan Bağışıklık Sistemi ve Egzersiz

Düzenli olarak gerçekleştirilen egzersiz uygulamalarının fiziksel zindelik ve genel sağlığı iyileştirebileceği literatürde çoğu araştırmada genel kabul görmüş bir durumdur (296). Aynı şekilde çeşitli mekanizmalar yoluyla dış patojenlere karşı vücut direncini güçlendirerek hastalıklardan korunmaya da yardımcı olabileceği, dolayısıyla sonradan kazanılmış bağışıklık fonksiyonlarındaki değişiklikleri iyileştirebilme potansiyeline sahip olabileceği de ifade edilmiştir (297). Başka bir ifadeyle, düzenli egzersiz, sonradan kazanılmış bağışıklık fonksiyonunu geliştirerek vücudu harici antijenlerden korumada önemli bir rol oynayabilir (297). Sonradan kazanılmış bağışık hücreleri lenfositler (T ve B) ve doğal öldürücü hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler insanlar hastalıklara maruz kaldıkça veya hastalıklara karşı bağışıklık kazandıkça gelişirler. Ancak T ve B hücreleri adaptif bağışıklık sistemine aitken, doğal öldürücü hücreler doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde bir role sahiptir. Sonradan kazanılmış bağışıklıkta hümmoral ve hüccresel tepkiler için sırasıyla B (B hücreleri) ve T lenfositleri (T hücreleri) spesifik bağışıklık tepkileri için kritik öneme sahiptir. Fiziksel egzersiz hem B hem de T hücrelerinin, serum seviyelerini etkileme potansiyeline sahip olduğu düşünölmektedir (267, 298).

Egzersiz ve Lenfositler: Fiziksel egzersizin, dolaşımdaki lenfositlerin ve lenfosit alt gruplarının sayısında geçici bifazik bir yanıt ortaya çıkarabileceği düşünölmektedir. Egzersiz sırasında meydana gelen hücre sayısındaki artış lenfositoz olarak değerlendirilirken (lenfosit sayısındaki artış, nötrofil sayısındaki artıştan çok daha düşüktür), egzersizden sonra toparlanma sırasında meydana gelen hücre sayısındaki azalma ise lenfositopeni olarak adlandırılmaktadır (139, 244, 267, 284).

Lenfositozun egzersiz sırasında veya hemen sonrasında gözlemlendiği, hücrelerin sayısının dinlenme değerlerine dönmenden önce ise toparlanma fazının erken

aşamalarında egzersiz öncesi seviyelerin altına düşebileceği ve bu durumun egzersizin yoğunluğu ve süresi ile orantılı olduğu belirtilmiştir (139, 255, 284). Lenfosit sayısı yoğun egzersizin ardından (2 saatten fazla) başlangıç değerinin altına düşebilirken (lenfositopeni), orta derecede veya kısa süreli egzersizden sonra lenfosit sayısı ve oranındaki bu değişiklikler gözlemlenmeyebilir. Ayrıca bu modelinin, B hücrelerine göre T hücrelerinde özellikle Th1 alt tipinde, daha fazla gözlemlendiği, 24 saat sonra ise tekrar dinlenme sırasındaki değerlere dönebileceği düşünülmektedir (139, 244, 267, 284). Bu bağlamda gerçekleştirilen bir araştırmada antrenmanlı aktif gönüllülerin veya sporcuların dinlenme durumunda (yani son antrenman seanslarından 24 saatten fazla bir süre sonra) dolaşımdaki lenfosit sayıları ve fonksiyonları, sporcu olmayanlara kıyasla büyük ölçüde benzer olduğu bildirilmiştir (299). Dahası hareketsiz olan kişilerin haftalarca veya aylarca egzersiz eğitimi aldıkları uzunlamasına araştırmalar, kan örneklerinin son egzersizden en az 24 saat sonra alınması koşuluyla, T ve B hücre fonksiyonlarında herhangi bir belirgin değişiklik olmadığı gösterilmiştir (300-302). Bununla birlikte, anlatılan bifazik model değişikliğinin yalnızca periferik lenfosit sayısı için geçerli olduğu, ancak tek tek hücrenin işlevi için geçerli olmadığı da değerlendirilmektedir. Dahası lenfositlerin mutlaka bağışıklık fonksiyonunun artmasına neden olmadığı gibi lenfositopenide, yabancı antijenlerle karşılaşıldığında bağışıklık tepkisinde bir baskılanma olduğunu göstermeyebilir. Çalışmalarda, lenfosit sayısındaki değişikliğin öncelikle egzersizin süresinden ziyade yoğunluğuna bağlı olduğunu bildirilmiştir (11, 27, 303).

Yoğun uzun süreli egzersizden sonra, lenfosit sayısı egzersizden sonra hızla azalma eğiliminde olduğu için lenfositopeni rapor edilir (304). Ancak bu fenomen geçicidir (304). Bu bağlamda literatürde gerçekleştirilen bir araştırmada gençlerde (20–30 yaş) periferik kan lenfositlerinde %80 VO_{2maks} 'ta gerçekleştirilen devamlı koşu egzersizinin (koşu bandı ergometresinde aşamalı egzersiz testi) apoptozu (hücre ölümü) indüklediği bildirilirken, VO_{2maks} 'ın %60'ında gerçekleştirilen orta yoğunluklu egzersizin bu durumu ortaya çıkarmadığı gösterilmiştir (305). Başka bir deyişle, yoğun egzersizin bağışıklık fonksiyonunu baskılayabileceği ve potansiyel olarak enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırabileceği bildirilmiştir (306-309). Orta-ıslımlı yoğunluğa sahip fiziksel egzersizler genellikle lenfositleri aktive etmeyebilir (310), hem kısa hem de uzun süreli yoğun egzersizlerin lenfosit aktivitesini indüklemeye potansiyeline sahip olabileceği bildirilmiştir (311). Lenfosit apoptoz oranının düşük yoğunluklu (%40 VO_{2maks}) egzersizle değişmediği, ancak egzersiz yoğunluğu eşiği %40 ile %60 VO_{2maks}

arasında lenfosit apoptozunda önemli bir artış oluşmaya başladığı literatürde gerçekleştirilen bir araştırmada bildirilmiştir (312). Ayrıca egzersiz yoğunluğundaki artışla (VO_{2maks} 'ın %76, %89 ve %100'ü) lenfosit apoptoz oranının önemli ölçüde arttığı ve yoğun egzersizden 60 dakika sonra egzersiz öncesi değerlere geri döndüğü gösterilmiştir (312). Ancak, orta ve yüksek şiddetli egzersize verilen farklı tepkilere rağmen, her iki yoğunlukta da tipik olarak lenfosit, makrofaj ve pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokin düzeylerinde geçici bir değişikliğe neden olabileceği düşünülmektedir (309). Bununla birlikte, uzun süreli egzersizler arasında verilen yetersiz iyileşme veya toparlanma safhalarının da belirtilen bifazik yanıtı büyütebileceği varsayılmaktadır (313).

Fiziksel egzersiz ile T ($CD4^+$ ve $CD8^+$), B ve NK hücreleri gibi sonradan kazanılmış bağışıklık hücreleri arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma yapılmıştır (214, 269, 273, 312, 314). İnsan vücudunun sonradan kazanılmış bağışıklık fonksiyonu, T, B ve NK hücrelerini ancak kas-iskelet sistemini harekete geçirerek aktive edebilir. Başka bir deyişle, fiziksel egzersize adaptasyonun gerçekleşebileceği olası mekanizmaları araştırırken, bağışıklık sistemi fonksiyonlarının da değerlendirilmesi önemlidir çünkü fiziksel egzersiz bağışıklık sistemi üzerinde hem sistemik hem de periferik etkiler yaratabilir. Bununla birlikte, toplam T-hücresi ($CD3^+$) ve T-hücresi alt popülasyonu ($CD4^+$ veya $CD8^+$) sayılarının sonradan kazanılmış bağışıklık fonksiyonları potansiyelinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (314).

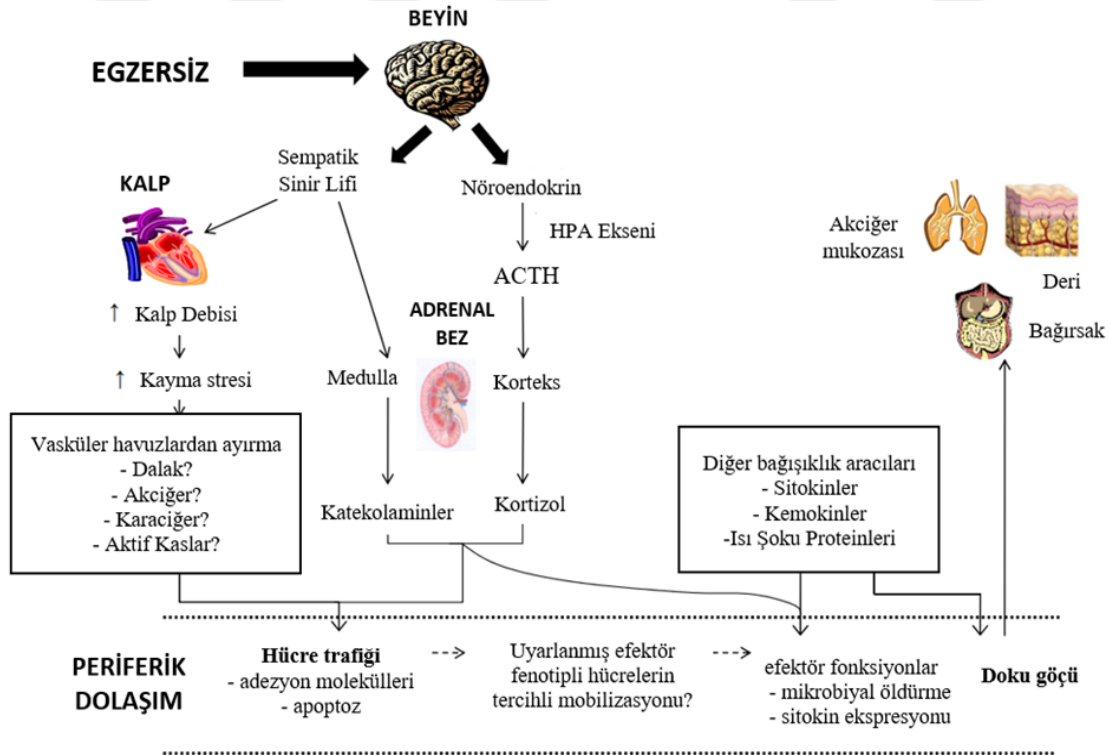
Humoral bağışıklık ve antikor salgılanmasındaki rollerine ek olarak, B ve T hücresi aracılı bağışıklık tepkilerinin başlatılmasında kritik öneme sahiptir. B lenfosit sayıları, CD19 (genç olgunlaşmamış ve olgun hücreleri ifade eden) ve CD20 (olgun bir B hücresine özgü molekül) gibi CD işaretleyicilerinin hücre yüzeyi ekspresyonunu değerlendirerek ölçülebilirler (315). Uyarılmaları sonucunda B hücreleri çoğalabilir. Dolaşımda veya lenf ve mukozal dokuda lokalize olan plazma hücreleri ise, vücut sıvılarında dolaşan çok miktarda antijene özgü immünoglobulin üretilip salgılayabilir. B hücreleri ayrıca belirli mitojenlere yanıt olarak çoğalabilir. Dolayısıyla, mitojenle uyarılan lenfosit kültürlerinden T hücresi proliferasyonunda egzersize bağlı düşüşün bir kısmının B hücresi tepkilerindeki değişikliklerle ilişkilendirilebileceği de varsayılmaktadır (316, 317). Ancak, dolaşımdaki B hücresi popülasyonunun tüm lenfositlerin yalnızca %5-15'ini oluşturduğu düşünüldüğünde ise herhangi bir katkısının olup olmadığı da tartışılan konular arasındadır (316, 317). Dolayısıyla, fiziksel egzersizin bir sonucu olarak literatürde gerçekleştirilen araştırma bulgularında da

çelişkili sonuçlarla karşılaşılmaktadır ve fiziksel egzersize yanıt olarak B lenfositlerinin sayısının artabileceğinin yanında değişmeden kalabileceği de rapor edilmiştir (316, 317). Bu bağlamda, Nieman ve arkadaşları gerçekleştirdikleri araştırmada 45 dakikalık yüksek yoğunluklu (%80 VO_{2maks}) egzersizden hemen sonra B hücrelerinde önemli bir artış, egzersiz sonrası 1 ila 2 saat arasında egzersiz öncesi seviyelerin altına düşüş gözlemlerken, orta yoğunlukta gerçekleştirilen egzersizden sonra (%50 VO_{2maks}) hiçbir değişikliğin olmadığını bildirmişlerdir (318). Farklı bir araştırmada ise 60 dakika %60 VO_{2maks} 'ta bisiklet egzersizinden hemen sonra $CD19^+$ B hücrelerinde önemli artışların meydana geldiği belirtilmiştir (319). 10-12 yaşındaki antrenmanlı kadın cimmastikçiler ve antrenmansız kadın gruplarında 20 dakikalık aerobik egzersizin hücrel ve hümorale fonksiyonlara etkisinin araştırıldığı araştırmada ise egzersizden hemen sonra ve 24 saat sonra B hücre lenfositlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür (320). Dahası, uzun süreli yüksek hacimli aerobik egzersiz modalitelerinin kullanıldığı bazı araştırmalarda egzersiz sonrası $CD19^+$ B lenfosit hücrelerinin dinlenme düzeyine kıyasla önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (321). Bu bulguya karşıt şekilde, bazı araştırmalarda $CD19^+$ B lenfosit hücrelerinde belirli bir azalmanın görüldüğü veya herhangi bir farklılığın olmadığı da ifade edilmiştir (310). Ayrıca, sağlıklı bireylerde, egzersiz sırasında B hücrelerindeki artışların, NK hücrelerinin, nötrofillerin veya monositlerinki kadar güvenilir veya tutarlı olmadığı, egzersizin neden olduğu genel lökositoya küçük veya önemsiz bir katkısının olduğu da varsayılmıştır (322). Ancak, mevcut verilerin tutarsız olması nedeniyle egzersiz dozunun $CD19^+$ B hücrelerinin zamansal tepkisini nasıl etkilediği konusunda rasyonel çıkarımlar yapabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, egzersiz katılımcısının güncel fitness seviyesi, araştırmalarda kullanılan egzersizler modaliteleri veya egzersizin akut değişkenlerindeki farklılıklar, kan örnekleme zamanı ve yöntemindeki farklılıklar gibi değişkenlerin araştırma sonuçlarındaki tutarsız bulguların veya tartışmaların sebebi olabileceği de unutulmamalıdır

Lenfositoz ve Lenfositopeni: Muhtemel Mekanizmalar

Egzersizden hemen sonra lenfositozun, yorucu egzersiz modelitelerine yanıt olarak dalak, lenf düğümleri ve gastrointestinal sistem gibi marjinal intravasküler ve ekstravasküler depolama havuzundan vasküler bölmeye lenfositlerin harekete geçmesinden (taşınmasından) kaynaklandığı düşünülmektedir (323). T, B ve doğal öldürücü hücre taşınımının (mobilizasyon), katekolaminlerden özellikle adrenalinin (epinefrin) etkilerinden hem doğrudan (hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu

üzerindeki etkileri yoluyla), hem de dolaylı olarak (kalp debisi ve kalp debisi üzerindeki sempatik aracılı etkileri yoluyla) etkilenme potansiyelinin olduğu varsayılmaktadır (323). Akut egzersiz modaliteleri, adrenal medulla tarafından adrenalin ve sempatik sinir terminalleri tarafından noradrenalin üretimini uyarır. T ve doğal öldürücü hücre yüzeylerinde bulunan $\beta 2$ -adrenoreseptörler, katekolamin sinyalleşmesine yanıtan sorumludur (27). Katekolaminlerden gelen uyarıcı sinyali takiben, T ve doğal öldürücü hücreleri üzerindeki $\beta 2$ adrenoreseptörler hücre içinde siklik adenosin monofosfat'ın (cAMP) gelişimini indükleyen adenil siklaz sistemine bağlanır. cAMP'deki artışlar, adezyon moleküllerinin yüzey ifadesini dönüştürerek lenfositlerin kana alınmasına neden olur (27). Katekolaminler tarafından indüklenen lenfosit demarjinasyon (kan damarının duvarlarından uzaklaşma hareketi) derecesinin, hücre yüzeyindeki $\beta 2$ adrenoreseptörlerin sayısı ile doğru orantılı olduğu ve çeşitli lenfositlerin farklı bir $\beta 2$ -adrenoreseptör yoğunluğu ifade ettiği öne sürülmüştür (27). Buna göre, doğal öldürücü hücrelerinin sayısı, en yüksek sayıda $\beta 2$ -adrenoreseptöre sahip oldukları için katekolaminlere daha duyarlı olma eğilimindedir. $CD8^+$ T hücrelerinde $CD4^+$ T hücrelerinden daha yüksek $\beta 2$ -adrenoreseptör yoğunluğu olduğundan, $CD4^+$ T hücrelerinin tepkisi zayıfken, $CD8^+$ T hücreleri orta düzeyde tepki verir (27).



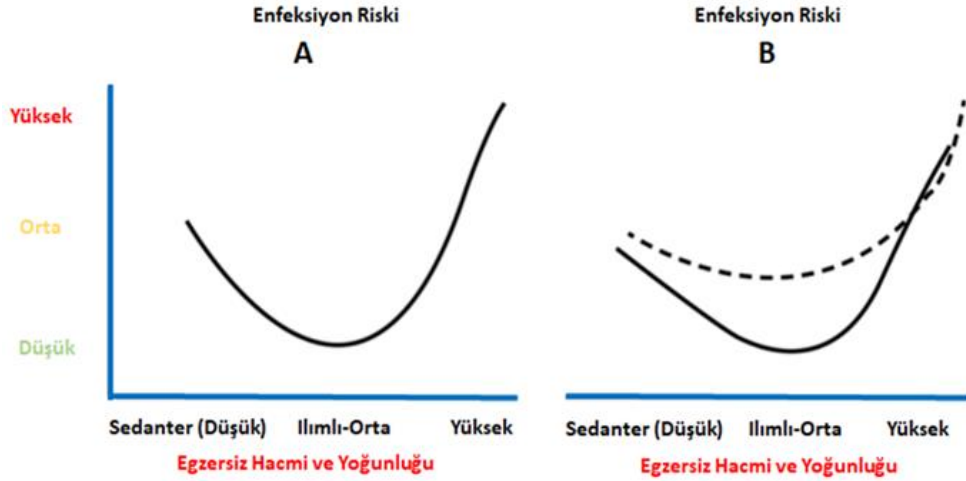
Şekil 2.10. Sonradan Kazanılan Bağışıklık: Akut ve Kronik Egzersizin Etkilediği Potansiyel Mekanizmalar (139).

Egzersiz stresinin neden olabileceği sonradan kazanılmış bağışıklıktaki depresyonun nedenlerinden biri, dolaşımdaki yüksek stres hormonları, özellikle kortizol ve egzersize yanıt olarak pro/antiinflamatuvar sitokin dengesindeki değişiklikler ile ilişkili olabileceği kanısıdır (139). Egzersiz sonrası toparlanma döneminde görülen lenfositopeninin, muhtemelen lenfosit apoptoz (hücre ölümü) hızındaki artışa veya lenfositlerin dolaşımdan bağışıklık savunmasında ihtiyaç duyulan bölgeye göçüne veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür (324). Bununla birlikte lenfosit değişimi veya yeniden dağılımı lenfositopenide çok önemli bir role sahiptir. Akut bir egzersiz modalitesi sırasında lenfositler, bağışıklık sürveyansını ve hazır bulunuşluğunu geliştirmek için, vücut herhangi bir tehlike veya zorlukla karşılaşmadan önce, lenf düğümleri, Peyer plakaları (ince bağırsakları çevreleyen lenf dokusu plakaları), kemik iliği ve akciğerler gibi potansiyel bağışıklık tehdidi bölgesine göç edebilir (325). Bununla birlikte, egzersiz yoğunluğunun artmasıyla egzersiz sonrası hücre ölümü oranının da arttığı öne sürülmüştür(312). Dahası bir glukokortikoid olan plazma kortizolündeki artışın, egzersiz sonrası artan lenfosit hücre ölümü oranı ile yakından ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (325). Ancak, lenfositopeni için bir aracı olarak olası önerilen lenfosit hücre ölümü mekanizmaları tartışmalıdır. Bu nedenle, egzersize bağlı lenfositopeniden sorumlu potansiyel mekanizmaları ortaya çıkarmak ve rasyonel çıkarımlar yapabilmek için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (326-327).

2.5. Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi Arasındaki İlişki

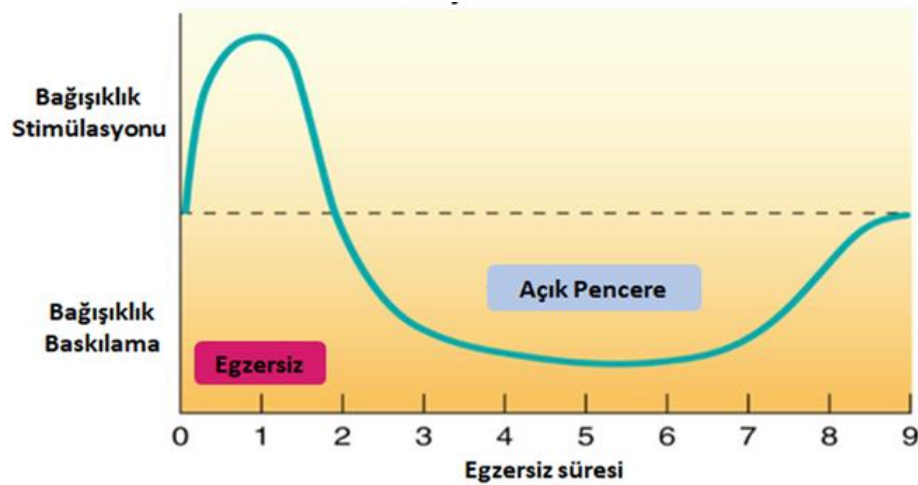
2.5.1. J Eğri, Açık Pencere, S Eğri ve Doku Hasarı Teorileri

Fiziksel egzersiz uygulamalarının bağışıklık fonksiyonlarını etkileme potansiyeli olup olmadığı veya muhtemel yanıtın egzersiz türünden, yoğunluğundan ve süresinden nasıl etkileneceği merak edilen konuların başında gelmektedir. Bu bağlamda, konu ile ilgili ilk kez “Dr. David Nieman” tarafından bir kişinin yaptığı egzersiz miktarının üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) üzerine etkisi açıklanmaya çalışılmış, egzersiz yoğunluğu ve hacmi ile ÜSYE duyarlılık düzeyi arasındaki ilişkinin J şeklinde bir modelde (Şekil 2.11A) olduğu ileri sürülmüştür (18). Ancak, Michael Gleeson J şeklindeki modeli tüm popülasyonlara genelleylebilmek için bilimsel kanıta dayalı raporların yetersiz olduğunu değerlendirerek, hareketsiz (sedanter) ve fiziksel olarak aktif kişiler arasında bağışıklık fonksiyonları açısından klinik olarak anlamlı bazı farklılıkların olduğunu, J şeklindeki ilişki modelinin düzleştirilmesinin (Şekil 2.11B) daha gerçekçi olabileceğini öne sürmüştür (328).



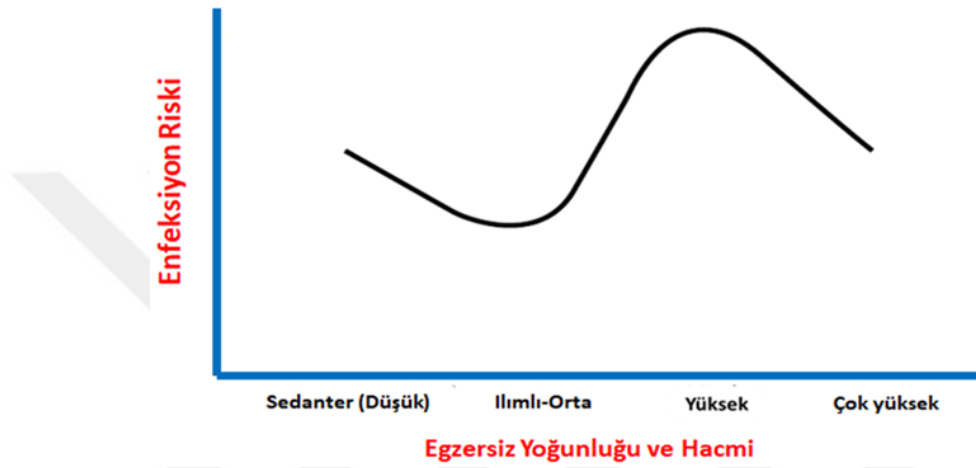
Şekil 2.11. Üst Solunum Yolu Enfeksiyon (ÜSYE) Riski ile Egzersiz Hacmi ve Yoğunluğu Arasındaki İlişkinin J Şeklinde Modeli

Yüksek yoğunluklu veya yorucu egzersiz gibi şiddetli egzersizin geçici olarak bağışıklık baskılama potansiyeline neden olduğu literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda bildirilen bir durumdur. 1994 yılında Danimarkalı Bente K. Pedersen bağışıklık sisteminin bazı yönlerinin egzersiz sonrası baskılanmasının, enfeksiyonlar için potansiyel bir fırsat penceresini ortaya çıkaracağını öne sürmüştü ve bu durumu “açık pencere teorisi” olarak açıklamıştır (Şekil 2.12). Bu bağlamda, yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında bağışıklık fonksiyonunun uyarıldığı, ardından gerçekleştirilen aktivitenin yoğunluğuna, süresine ve türüne bağlı olarak 3 ila 72 saat sürebilen bir bağışıklık baskılama sürecinin meydana geldiği ifade edilmiştir (12, 22, 329). Ayrıca, bu süre zarfında bireylerin enfeksiyonlara karşı oldukça duyarlı olduğu da öne sürülen bir diğer fenomendir.



Şekil 2.12. Açık Pencere Teorisi

Elit sporcular üzerinde yürütülen araştırmalarda J-eğrisi modelinin S-şekline dönüştüğünü rapor eden Christer Malm ise S-eğrisi hipotezini ortaya atmış, düşük ve çok yüksek egzersiz yüklerinin enfeksiyon olasılık oranını artırdığını, orta ve yüksek egzersiz yüklerinin ise enfeksiyon olasılık oranını azalttığını iddia etmiştir (Şekil 2.13). Ayrıca, elit sporcuların bu kuralın bir istisnası olduğunu antrenman yükü ve hacmi artırılarak üst solunum yolu enfeksiyon riskinin azaltılabileceği de öne sürülmüştür (330).



Şekil 2.13. Egzersiz Yoğunluğu ve Hacmi ile Enfeksiyon Risk Oranı Arasındaki S-Şekilli İlişki Modeli

Egzersiz ve bağışıklık fonksiyonları arasındaki ilişkinin açıklandığı bir başka model de doku hasarı hipotezidir. Bu bağlamda, optimal iyileşme olmadan gerçekleştirilen yoğun egzersiz sırasında tekrarlayan mekanik stres kaynaklı meydana gelen doku hasarının hem hücresel hem de salgısal (humoral) düzeyde bağışıklık fonksiyonlarında oldukça güçlü bir fizyolojik yanıtı oluşturabileceği ve bağışıklık fonksiyonlarının baskılanabileceği düşünülmektedir (331, 332). Egzersize bağlı sitokin tepkileri, bağışıklık hücrelerinin hasarlı kas ortamına alınmasını sağlar ve nötrofiller hasar bölgesine göç eder. Nötrofiller, en erken harekete geçen bağışıklık hücreleridir ve sonrasında monositler aktive olur (333). Monositler, iskelet kası makrofajlarını farklılaştırır ve esas olarak kasa özgü kök hücreler olan miyojenik öncü hücrelerle çapraz sinyal iletimi oluştururlar (334). Egzersizle uyarılan doku hasarından kaynaklanan inflamasyonlu süreçler, cevabın büyüklüğüne, uyarana daha önce maruz kalmaya, kas ve inflamatuvar hücreler arasındaki hasara özgü etkileşimlere bağlı olarak doku fonksiyonu üzerinde yararlı veya zararlı bir etkiye sahip olabilir (335, 336). Bu bağlamda T hücreler tarafından üretilen pro-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar yanıtlar

arasındaki denge oldukça önemlidir ve dengenin bozulması bağışıklık fonksiyonlarının baskılanmasına neden olabilir. Sporcularda soğuk algınlık veya alerjilere karşı artan duyarlılığın optimal olmayan iyileşme, yüksek antrenman yoğunluğu, antrenman sıklığındaki ve yükündeki akut artışlar nedeniyle dengesiz bir inflamatuvar yanıt ortamından kaynaklanabileceği varsayılmaktadır. Dahası dengesiz inflamatuvar yanıtların pozitif bir geri besleme döngüsünde aşırı antrenman fenomenine sebep olabileceği de değerlendirilmiştir (332). Ayrıca, doku hasarı hipotezine ek olarak, oksidatif stres, hipoksi, hücrel nekroz, vb. dahil olmak üzere hücrel saldırılara yanıt verdiği gösterilen, “alarminler” olarak adlandırılan endojen stres moleküllerinin de bağışıklık fonksiyonları üzerinde düzenleyici bir rolü olduğu unutulmaması gereken noktalardan biridir (337).

2.6. İskelet Kasında Miyokin (Sitokin) Yanıtlar ve Bağışıklık Sistemi

İskelet kası, vücudun kuvvetini üreten ve hareketini sağlayan hücrelerden veya liflerden oluşan bir dokudur. İskelet kasları vücut postürünü ve hareketini, iç organların hareketini korumak ve değiştirmekten sorumludurlar. Bununla birlikte, farklı kas türleri konumlarına ve özelliklerine göre farklı işlevlere sahip olabilirler. İskelet kasları, uyarılara göre istemli kasılmada yer alan en dinamik dokulardan biridir. Buna karşılık, kalp ve düz kaslar ise istemsiz kasılma özelliğini taşımaktadırlar (338, 339). İnsan vücudu, bir kişinin vücut ağırlığının %40 ila %50'sine katkıda bulunabilen ve bir bireyin toplam vücut proteinlerinin yaklaşık %40'ına katkıda bulunabilen 600'den fazla kas içerebilmektedir (340, 341). Dahası, iskelet kasları, aldıkları uyarılara göre belirli bir dereceye kadar özelliklerini değiştirebilme potansiyeline sahip olabilirler. Bununla birlikte, iskelet kasının yalnızca güç, hareket, duruş ve nefes oluşumundan birincil olarak sorumlu olduğu düşünülmesine rağmen, enerji depolama ve kas dışı dokularla iletişim kurmak için kendi faktörlerini salgılama gibi işlevlere de sahip olduğu düşünülmektedir (341, 342).

“Miyokin” terimi ilk olarak 2003 yılında İsveçli bilim adamı “Bengt Saltin” tarafından ortaya atılmıştır (343). Miyokinler genel olarak kasılma eylemleri sırasında iskelet kası tarafından eksprese edilen ve lokal olarak salgılanan küçük glikoproteinler olan sitokinleri tanımlamak için kullanılabilir. Başka bir deyişle, iskelet kası kaynaklı sitokinlere “miyokinler” adı verilebilmektedir (344-347). Miyokin reseptörlerinin, yağ, karaciğer, pankreas, kemik, kalp, beyin ve bağışıklık hücreleri gibi çeşitli kas dışı dokularda bulunduğu bildirilmiştir (344). Miyokinler, kaslardaki metabolizmanın otokrin regülasyonunda ve ayrıca yağ dokusu, karaciğer ve beyin dâhil

olmak üzere diğer doku ve organların reseptörleri aracılığıyla para/endokrin regülasyonunda rol oynayabilirler (348). Ayrıca miyokinlerin, farklılaşma ve çoğalma gibi hücreler arası iletişimin gerçekleşmesini sağlayan bir mekanizmaya sahip olduğu düşünülmektedir (340). Bununla birlikte, ilk başlarda miyokinlerin salgılanması için kas liflerinin hasar görmesi gerektiği düşünülmesine rağmen, araştırmalarda miyokinlerin kas liflerinin kasılma eylemlerinden dolayı salgılandığı da varsayılmaktadır (349, 350).

“Sitokin” kelimesi, ise, Yunancada hücre anlamına gelen "cyto" ve hareket anlamına gelen "kine" kelimelerinden türetilmiştir. Sitokinler, tipik olarak bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilen ve salınan aynı zamanda bağışıklık tepkilerinin oluşmasına aracılık eden moleküller olarak tanımlanan peptitler veya proteinlerdir. Bununla birlikte, sitokinlerin çeşitli nöroendokrin dokular ve bağışıklık hücreleri arasındaki karmaşık bir iletişim ağına dahil olduğu düşünülmektedir ve miyositler, adipositler gibi yüksek salgılama kapasitesine sahip hücreler olarak tanımlanmıştır. Sitokinlerin mol aralıkları 6.000 ile 60.000 arasında değişebilen çok aktif maddelerdir ve çok küçük miktarlarının bile organizma üzerinde etki potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir (345, 347). Sitokin salınımı etrafındaki hücrelerin davranışları üzerinde etkilere sahiptir. Ayrıca, sitokinler inflamatuvar olaylarda önemli rol oynarlar ve bağışıklık düzenleyici ajanlar olarak otokrin (kendi kendine sinyal gönderen) sinyalizasyon, parakrin (yerel etkili hormon, etrafındaki diğer küçük hücrelere sinyal gönderen) ve endokrin (yakın ve hedef hücrelere sinyal gönderen) sinyalleme gibi fonksiyonları olduğu ifade edilmektedir (350, 351). Bununla birlikte, sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynayabilirler (347).

Sitokinler, bağışıklık sisteminin birçok hücresi tarafından salgılanan ve enfeksiyon veya yaralanmayı takiben hem pro- hem de anti-inflamatuvar immün yanıtların gelişmesinde kritik olan hücre sinyali veren protein molekülleridir. Bazı sitokinler baskın olarak hücre aracılı veya tip-I bağışıklık yanıtlarını teşvik ederken, diğer sitokinler humoral veya tip-2 bağışıklık yanıtların aktivasyonunda rol oynar (352). Sitokinler ve diğer bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşim, birbirlerini yukarı veya aşağı regüle edebildikleri için karmaşıktır ve eylemleri, üretildikleri dokuya bağlı olabilir. Örneğin, kas tarafından üretilen IL-6, birincil olarak anti-enflamatuvar bir yapıda hareket ederken, bağışıklık hücreleri tarafından üretilen IL-6, birincil olarak proinflamatuvar bir yapıda hareket edebilir (353, 354). Bu benzersiz özellik, doku

iyileşmesi ve onarımı sırasında bağışıklık hücrelerinin nasıl davranacağını modüle etmek için önemlidir.

Literatür incelendiğinde 1997 yılında ilk tanımlanan miyokinin “miyostatin” olduğu görülmektedir. Ancak, kas kasılmasına cevaben kan dolaşımına sekresyonu olan ilk miyokinin “interlökin 6 (IL-6)” olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda, bazı sitokinler iskelet kası üzerinde anabolik ve katabolik süreçleri geliştirebilecek potansiyele sahiptirler (355-357). Bu bağlamda, miyokin/sitokin üretimi, kasların nasıl hücreler arası ve diğer organlarla iletişime geçtiğini açıklamak için kavramsal bir temel oluşturmaktadır. Aynı zamanda, literatür incelendiğinde onlarca miyokin olduğu ve hala yenilerinin tanımlanmaya çalışıldığı görülmektedir (358, 359). Bununla birlikte, bu miyokinlerin çoğu hala yeterince karakterize edilememiştir. Bunlardan sadece birkaçı biyolojik aktiviteleri ve işlevleri açısından incelenmiştir ve doğrudan kas kasılmasından salındıklarına dair bazı açık kanıtlar sağlanmıştır (339). Literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda ise miyostatin, mekanik büyüme faktörü, interlökinler, hepatosit büyüme faktörü, lösemi inhibe edici faktör, beyin türevli nörolojik faktör, fibroblast büyüme faktörü, dekorin, vasküler endotel büyüme faktörü, follistatin gibi anabolik ve katabolik etki düzeyine sahip bazı miyokinler veya sitokinler tanımlanmaya çalışılmıştır (359). Ortaya çıkan kanıtlarda ise iskelet kasından türetilen miyokinlerin insan sağlığını ve birçok hastalığı iyileştirebileceği düşünülmektedir (360).

2.6.1. İnterlökin-6’nın Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Rolü

IL-6 ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Ebstein Barr virüsüne transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunoglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 kd ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşmaktadır. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilebilirler (361-363). IL-6 insan bağ dokusu için önemli bir büyüme faktörü olarak kabul edilir ve sağlıklı tendonlarda kollajen sentezini uyarabilir ve böylece kas dokusunun yüksek düzeyde mekanik strese dayanma yeteneğini teşvik edebilir (364). Bununla birlikte, IL-6’nın bağışıklık sistemini, metabolizma ve sinir sisteminin düzenlenmesiyle birlikte, koordinasyonunda birçok işlevi olduğu bilinmektedir. Dahası IL-6 birçok otoimmün hastalıkta yer almakla kalmaz, aynı zamanda vücudun enfeksiyonlara karşı savunmasında, birçok rejeneratif süreçte, vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir (365-369). IL-6, enfeksiyona, hasara veya enflamatuvar cevaba bağlı olarak farklı bağlamlarda çok çeşitli

bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilir ve salgılanır. Enfeksiyona veya doku hasarına yanıt olarak, bağışıklık hücreleri doku onarımını, yeniden şekillenmeyi, mitojenik sinyalleşmeyi ve anjiyojenik fonksiyonları desteklemek için IL6 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri salgılayabilir (370).

Birçok doğuştan gelen bağışıklık hücresi ve stromal hücre, IL-6'yı üretebilme ve IL-6 sinyaline yanıt verme potansiyeline sahiptir. Bu durum, IL-6 sitokininin doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde ve stromal hücrelerle etkileşimde rol oynadığının göstergesi olarak düşünülmektedir (371-373). Akut inflamasyon sırasında, monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri IL-6 üreterek, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin bir alt kümesinin aktivasyonu yoluyla nötrofillerin toplanmasına yol açar (367, 374, 375). Bununla birlikte, IL-6, nötrofil apoptozu üzerindeki düzenleyici etkileri yoluyla (nötrofillerin apoptozunu inhibe ederek) daha uzun süre hayatta kalmalarını (nötrofil sağkalımı) sağlayabildiği düşünülmektedir (376, 377). Kronik inflamasyon sırasında ise nötrofiller ve diğer bağışıklık hücreleri, normalde mIL6R'yi ifade etmeyen hücrelerin IL6 sinyaline yanıt verme yeteneğini sağlamak için mIL6R'nin sIL6R'ye dökülmesini kolaylaştırır. Bu durum, IL-6R'yi eksprese etmeyen stromal hücrelerin IL-6'ya yanıt vermesini sağlayarak, monosite özgü kemoatraktanların üretimine ve artan monosit akışına yol açar (376, 378, 379).

T ve B hücreleri, birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde merkezi rolleri olan ve sonradan kazanılan bağışıklık yanıtının ana düzenleyicisi olarak gösterilmektedir. IL-6'nın hem T hem de B hücresi aktivasyonunda önemli rolleri vardır (367, 380). IL-6 T hücresi aracılı bağışıklıkta önemli bir rol oynar, interlökin-21 (IL-21) tarafından stimülasyon yoluyla B hücrelerinin plazma hücrelerine olgunlaşmasına ve saf CD4⁺ T hücrelerinin T yardımcı-17 (Th17) hücrelerine farklılaşmasını indükler (369, 381-383). CD4⁺ T-hücreleri, bağışıklık yanıtının ve enflamatuvar hastalığın temel düzenleyicisidir. Bu farklılaşma, mukozal bölgelerdeki patojenlere karşı savunma ve hücre dışı bakterilere karşı savunma için önemlidir (369). İnterlökin-7 (IL7) ve interlökin-15 (IL15) ile iş birliği içinde IL-6 ayrıca CD8⁺ sitotoksik T-hücrelerinin farklılaşmasını ve sitolitik kapasitesini indükleyebilir (381). Bununla birlikte, IL-6 düzenleyici T-hücrelerinin farklılaşmasını baskılayarak bağışıklık sisteminin daha fazla aktivasyonuna izin verir. IL-6 ayrıca Th17 hücreleri tarafından da üretilir. Th17 hücreleri tarafından salınan IL-6 ve IL-17, fibroblastları IL-6 üretmeye teşvik ederek bağışıklık reaksiyonunu daha da güçlendirir (367, 384).

B-hücresi reseptörleri yoluyla bir antijenle birleştğinde, B hücreleri aktive olur ve plazma hücrelerine farklılaşarak antikor üretebilirler. Bu bağlamda, ilk olarak IL-6, B hücrelerinin plazma hücrelerine olgunlaşmasını harekete geçiren ve T hücresinden türetilen çözünür bir faktör olarak tanımlanmıştır (385). IL-6, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin IL-21 üreten alt kümelerine farklılaşmasına neden olur ve bu durum B hücresi olgunlaşmasını uyarır (386). Literatürde, IL-6'nın düzenleyici B hücrelerinin uyarılmasında rol oynadığı gösterilmiştir (387). IL-6 ayrıca sonradan kazanılan bağışıklık tepkisi ile doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin birbirlerini karşılıklı olarak etkilemesine izin verebilen önemli bir sitokin olarak değerlendirilmektedir. Çünkü aktive edilmiş olgun B hücreleri ve düzenleyici B hücrelerinin; sitokinler, kemokinler ve diğer proinflamatuvar faktörleri üretmek için doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini ve stromal hücreleri tetikleyen IL-6'yı üretebilme potansiyeline sahip oldukları düşünülmektedir (373).

2.6.2. İnterlökin-6 ve Egzersiz

Egzersize yanıt olarak miyokinler, iskelet kası, metabolik, inflamatuvar ve bağışıklık adaptasyonları ile ilgili işlevlerine bağlı olarak ya yukarı ya da aşağı regüle edilebilirler (344, 345, 349, 388). Literatür incelendiğinde egzersiz kaynaklı en fazla üzerinde araştırma yürütülen, çok kritik bir role ve öneme sahip olan sitokinlerin alt izoformu olarak IL-6 göze çarpmaktadır ve egzersizin, hem iskelet kası hem de yağ dokusundan salınan IL-6'da bir artış yaratarak transkripsiyon faktörlerini aktive edebilme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (345, 346). Ayrıca, IL-6'nın iskelet kas kasılmasından sonra dolaşımda harekete geçen ilk miyokinlerden biri olduğu, fiziksel egzersize hızlı yanıt verdiği ve hatta tek akut bir egzersizden sonra salıverilebildiği için prototipik bir egzersiz miyokini olarak da kabul edilmiştir (389-391). Temelde kas hasarı, IL-6 sitokin yanıtının bir aracısı olarak kabul görmektedir (389-391). Bu teoriyi destekler nitelikte kas dokusundaki hasarın enflamatuvar bir kaskad (kademeli bir dizi aktivasyonu) başlattığı düşünülmektedir (389-391). Fakat, egzersiz kaynaklı IL-6 yanıtının kas hasarı olmadan da sekresyonunda artış olacağını savunan çalışmalarda bulunmaktadır (389-391). Bu bağlamda, IL-6, kas hasarı olmadan akut fiziksel egzersiz sonrası en yüksek plazma yükselmelerini gösteren sitokin olarak değerlendirilmektedir. Başka bir deyişle, dolaşımdaki IL-6 seviyesi, egzersize yanıt olarak 100 kata kadar artabilir (27, 345, 389-391). Ayrıca, IL-6'nın üretilen ve salınan miktarı; egzersiz akut değişimleri (yoğunluk, sıklık ve süre), işe alınan kas kütlesi ve

bireyin dayanıklılık kapasitesi ile ilgili olduğu literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda gösterilmiştir (362, 392-395).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırma izni ve Etik Kurul Onayı

Araştırma İnönü Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi (İÜSBF) fizyoloji laboratuvarı ve spor salonunda gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın ilgili birimde gerçekleştirilebilmesi ve öğrencilerin çalışmaya dâhil edilebilmesi için İÜSBF Dekanlığından izin alınmıştır (Ek-2). Ayrıca, Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvuru yapılarak etik kurul onayı alınmış (Belge No: 2020-189) ve araştırma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür (Ek-3).

3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, İnönü Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesinde (İÜSBF) lisans eğitimi gören erkek öğrenciler oluşturmuştur. Örneklem grubunun belirlenmesi için güven aralığı=0.95, alfa değeri=0.05 ve beta değeri=0.80 olarak belirlenmiş ve G-Power yazılım programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Bunun sonucunda, her bir çalışma grubu için minimum 9 gönüllünün olması gerektiği tespit edilmiştir. Araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcılarla daha sonra yüz yüze görüşme seansları yapılmıştır. Katılımcılara, çalışmanın içeriği ve yöntemi hakkında bilgi verilerek, araştırmaya dâhil edilme için belirlenen kriterleri sağlayıp sağlamadıkları sorulmuştur.

Araştırmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Gönüllü olarak çalışmaya katılmış olmak.
- Son 3 ay içerisinde alt/üst ekstremitte yaralanması geçirmemiş olmak.
- Ciddi duyma ve görme problemi, ciddi respiratuar ve kardiyak hastalık geçirmemiş olmak.
- Vücut kompozisyonunu etkileyebilecek ilaç veya fizyolojik ergojenik yardımcı kullanmamak.
- Sigara ve alkol gibi uyarıcı maddeleri kullanmamış olmak.
- Çalışmalar boyunca düzenli ve sürekli katılım sergilemek.
- Son 15-20 gün içinde mevsimsel grip, nezle, soğuk algınlığı gibi hastalıklar geçirmemiş olmak.
- Covid-19 aşısı geçmişine sahip olmak.

Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

- Gönüllü olarak çalışmaya katılmamak.

- Araştırma sırasında mevsimsel grip, nezle, soğuk algınlığı gibi hastalıklara yakalanmış olmak.
- Araştırma sürecinde alt/üst ekstremiteler yaralanması geçirmiş olmak.
- Egzersiz programına uyum sağlayamamak.
- Çalışmalar boyunca düzenli ve sürekli katılım sergilememek.
- Kendi isteği ile çalışmadan ayrılmak.
- Covid-19 aşısı geçmişine sahip olmamak.

Yukarıda belirtilen araştırmaya dâhil edilme kriterleri sağlayan ve bu araştırma için gönüllü olan 30 kişi araştırma örneklemine dâhil edilmiştir. Bir sonraki görüşme seansında ise katılımcılara çalışma süresince uyulması gereken hususlar, ölçüm takvimi hakkında detaylı bilgiler verilmiş ve Bilgilendirilmiş Onam Formu imzalatılmıştır (Ek-4). Ayrıca, uyku düzenleri hakkında bilgiler verilerek uygulamalardan önce 7-8 saat uyumaları gerektiği bildirilmiştir. Bilgilendirilmiş Onam Formunu imzalayan tüm katılımcılar, İÜSBF Spor Fizyolojisi laboratuvarına ve spor salonuna davet edilerek ölçüm takvimine uygun olarak ölçümleri yapıp elde edilen veriler kaydedilmiştir. Tüm test ve uygulamalar günün aynı saatinde (9:00-11:00) gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1)

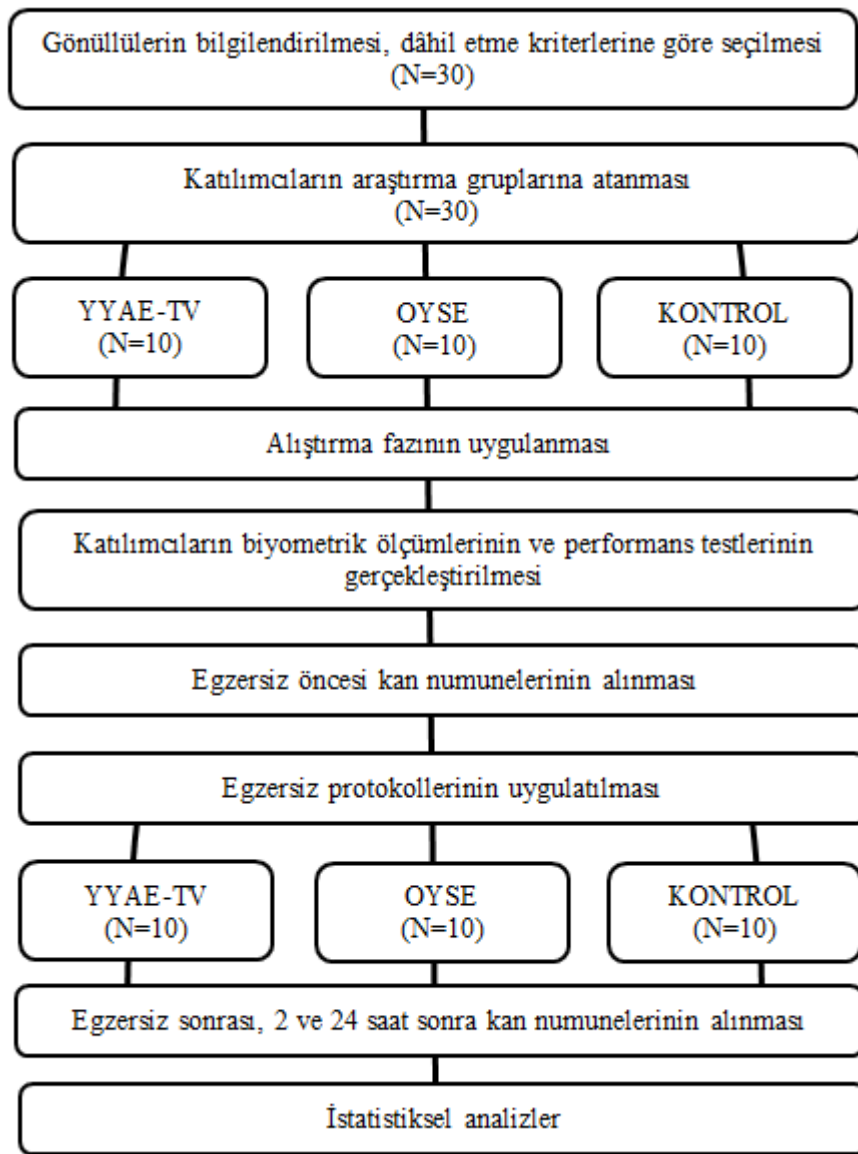
3.3. Araştırmanın Deneysel Dizaynı

Araştırmada nicel araştırma yöntemlerinden deneysel yöntem modeli kullanılmıştır (464). Araştırmaya dâhil etme kriterlerini sağlayan katılımcılar, gruplardaki dağılımın heterojen olması için rastgele yöntemle 3 gruba atanmıştır (Şekil 3.1). Rastgele atama, gruplar arasındaki birey sayısını dengeleyen blok rastgeleleştirme yöntemi kullanılarak uygulanmıştır (396).

1. Grup: Tüm Vücut Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz Grubu (YYAE-TV)
2. Grup: Orta yoğunluklu sürekli egzersiz (OYSE)
3. Grup: Kontrol grubu (KG) egzersiz yapmayan grup olarak belirlenmiştir.

YYAE-TV Grubu: YYAE-TV modalitesi, literatürde fiziksel uygunluğu ve vücut kompozisyonunu geliştirmek için etkili ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilen güncel bir egzersiz programı yaklaşımıdır. YYAE-TV, farklı popülasyonlara ve yaşlara uygulanabilen geçerli bir yöntemdir. YYAE-TV modalitelerinde 5 dakikalık ısınma seansının ardından yüklenme ve toparlanma süreleri 10 saniye ile 1 dakika arasında değişebilirken, toplam egzersiz süresi ise 4 dakika ile 45 dakika arasında farklılaşabilir. Bununla birlikte, YYAE-TV modaliteleri tek bir hareket kalıbına (örneğin, Jumper Jack) veya bütünleşik hareket kalıplarına (örneğin, Squat Jump) özgü de

gerçekleştirilebilir (397-402). YYAE-TV grubu katılımcıları belirlenen 8 hareketi maksimum kalp atım hızlarının (MKAH) %85-90'ına karşılık gelen kalp atım hızı (KAH) ile 20 sn yüklenme ve 20 sn dinlenme aralığı olacak şekilde sergilemişlerdir. Katılımcılar 8 hareketten oluşan bu seriyi 3 set ve her set arasında 3 dk dinlenme aralığı olacak şekilde uygulamışlardır. Tablo 3.1'de maksimum kalp atım hızına (MKAH) göre karşılık gelen egzersiz yoğunluğu/şiddeti bölgeleri gösterilmiştir (403, 404). Katılımcıların egzersiz yoğunluğu düzeyleri ise Polar marka kalp monitörü (polar h10) ve iPad polar team uygulamasıyla gerçek zamanlı olarak kalp atım sayısı takibi ile yapılmıştır.



Şekil 3.1. Araştırmanın Deneysel Dizaynı

OYSE Grubu: Sürekli sabit tempolu egzersiz modalitesi, belirli bir süre boyunca ılımlı-orta yoğunluklu yüklerle belirli bir süre sergilenen ve dinlenme aralığı içermeyen her türlü fiziksel aktiviteyi kapsayan egzersiz modalitesidir. Sürekli antrenman için uygun olduğu belirtilen egzersiz türleri arasında koşma, yürüme, merdiven çıkma, dans, ip atlama, yüzme gibi aktiviteler gösterilmektedir. Bununla birlikte, sürekli egzersiz, düşük, orta veya yüksek egzersiz yoğunluklarında gerçekleştirilebilir. İlimli-orta yoğunlukta sürekli egzersizler genellikle MKAH'nın %64-76'sına karşılık gelen ve 30-60 dakika süren aerobik egzersizlerden oluşmaktadır (405-408). OYSE grubu katılımcıları MKAH'larının %65-70'ine karşılık gelen KAH ile 30 dk boyunca dinlenme aralığı vermeden sürekli koşu egzersizini sergilemişlerdir. Katılımcıların egzersiz yoğunluğu düzeyleri Polar marka kalp monitörü (polar h10) ve iPad polar team uygulamasıyla gerçek zamanlı olarak kalp atım sayısı takibi ile yapılmıştır.

Kontrol Grubu: Bu gruba alınan katılımcılar herhangi bir egzersiz yapmamıştır. Bu grup sadece araştırmada belirlenen parametrelerin ölçümüne katılmıştır.

Tablo 3.1. MKAH'a Göre Antrenman Yoğunluğu Bölgeleri

YOĞUNLUK	MKAH %
Düşük	57-63
Orta	64-76
Yüksek	77-95
Çok Yüksek	≥96

3.4. Biyometrik Ölçümlerin Alınması

Araştırmaya dahil edilen katılımcıların öncelikle yaş, boy yüksekliği, vücut ağırlığı (VA), vücut kompozisyonu değerleri ölçülmüştür. Tüm ölçümler İÜSBF fizyoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Boy Yüksekliği ve VA Ölçümleri: Katılımcıların boy yükseklikleri hassaslık derecesi 0.01 metre (m) olan stadiometre (SECA, Almanya) ve vücut ağırlıkları hassaslık derecesi 0.1 kilogram (kg) olan elektronik baskülle (Tanita, Japonya) ölçülmüştür. Boy yüksekliği katılımcılar yalınayak, topuklar bitişik, dizler düz ve gergin, vücut ve baş dik ve karşıya bakacak şekilde durur pozisyonunda ölçülmüştür. Stadiometrenin kayan kaliperi katılımcıların başının üzerine değdiğinde durdurularak ve en yakın değer boy değeri olarak santimetre (cm) cinsinden kaydedilmiştir. VA ölçümü

katılımcılar yalınayak ve üzerlerinde ağırlığı etkilemeyecek şort veya mayo bulunur şekilde yapılmıştır. Ölçüm sonucu elde edilen değer kg cinsinden kaydedilmiştir (404).

Vücut Kompozisyonunun Belirlenmesi: Vücut yağ oranı, biyoelektriksel impedans analizi yöntemiyle belirlenmiştir (Tanita SC 333 A, Japonya). Katılımcıların, ölçümleri yapılmadan önce ölçümlerdeki hatayı en aza indirmek için Amerikan Spor Hekimliği Koleji tarafından önerilen kriterlere dikkat etmeleri konusunda bilgilendirmeler yapılmıştır (Ölçümden önce 48 saat boyunca alkol tüketmemek, ölçümden önce 24 saat içinde idrar söktürücü özelliklere sahip ürün kullanmamak, ölçüm sırasında katılımcıların üzerinde metal bir malzemenin bulunmaması, ölçümden önce 12 saat boyunca egzersiz yapmamak, ölçümden önce 4 saat boyunca hiçbir şey yiyip içmemek). Katılımcıların önceden belirlenen boy yükseklikleri (cm), yaşları (yıl) ve cinsiyetleri cihazın veri ekranına girilmiştir. Katılımcıların kıyafet tercihlerine göre hesaplanan kıyafet ağırlığı 0.5 ila 1.0 kg arasında düşülerek veri paneline kaydedilmiştir. Katılımcıların, şortla ve çıplak ayakla platform yüzeyine monte edilmiş 4 kontak elektron üzerine basması ve sonuçlar ekrandan görünene kadar dik pozisyonda ve hareketsiz bir şekilde durması istenmiştir. Vücut yağ oranı ve vücut kütle indeksi elektronik baskülle elde edilen yükseklik ve vücut ağırlığı değerleri üretici tarafından önceden programlanmış özel denklemler vasıtasıyla otomatik olarak hesaplanmıştır. Cihazın ölçümü tamamlaması ile alınan çıktıdan okunan vücut yağ oranı değeri % değer olarak kaydedilmiştir (404, 409).

3.5. Egzersiz Alışma fazının Uygulanması

Egzersiz modalitelerinin uygulanmasından önce, 2 hafta ve haftada 2 birim olacak şekilde 30-60 dk süreyle katılımcıların egzersiz uygulamalarını öğrenmeleri ve doğru formlarda egzersizleri gerçekleştirmelerini sağlamak amacıyla alışma fazı uygulanmıştır. Alışma uygulamaları sırasında egzersiz modalitelerinde uygulanacak hareketler tanıtılmış ve doğru duruş ve sergileme formları öğretilmiştir.

3.6. Performans Ölçümleri

Maksimal Oksijen Tüketim Kapasitesinin Belirlenmesi (VO_{2maks})

Katılımcıların kardiorespiratuar uygunluk seviyelerini belirlemek için indirekt yöntemlerden Yo-Yo Aralıklı Toparlanma Testi 1 ile VO_{2maks} tahmini yapılmıştır (410).

Yo-Yo Aralıklı Toparlanma Testi 1: Yo-Yo Aralıklı Toparlanma testleri katılımcıların performanslarını ölçmek için kullanılan bir saha testi olarak geliştirilmiştir (411). Yo-Yo aralıklı toparlanma 1 testi, teste tabi olan kişilerin başlama, dönme ve bitiş çizgileri arasında ileri ve geriye doğru yapılan kademeli olarak artan hız

ve frekanslarda 2x20 metrelik mekik koşularından meydana gelmektedir. Ayrıca, başlama noktasının 5 metre arkasında ise 10 saniyelik aktif toparlanma bölgesi bulunmaktadır. Bununla birlikte, test sırasındaki koşu hızı, bilgisayar veya CD çalar yardımıyla otomatik olarak kontrol edilen uyarı sesleri ile belirlenmektedir. Yo-Yo Aralıklı Toparlanma 1 Testi 10 km/s hızla başlamaktadır. Her 40 metre sonunda ise koşu frekansı ve hızı 0.5 km/s veya 1 km/s artmaktadır. Teste tabi tutulan kişilerin gücü tükenene kadar veya test bitiş noktalarına (uyarı sesine yetişememe) iki defa ulaşmada başarısız olunması durumunda ise test sonlandırılarak toplam koşulan mesafe test sonucu olarak kaydedilmektedir (412-414). Yo-Yo testi gerçekleştirildikten sonra ise kişinin test sırasında kat etmiş olduğu mesafe değeri kullanılarak VO_{2maks} değerleri hesaplanabilmektedir. VO_{2maks} 'ı belirlemek için kullanılan formül aşağıda gösterilmiştir

$$VO_{2maks} (ml/dk/kg) = \text{Koşu mesafesi (m)} \times 0.0084 + 36.4 \quad (410)$$

Araştırmada, Yo-Yo Aralıklı Toparlanma Testi-1 20 metrelik kapalı koşu parkurunda gerçekleştirilmiştir. Test sırasındaki koşu hızı ise bilgisayar vasıtası Yo-Yo Aralıklı Toparlanma Testi-1'in uyarı sesleri ile kontrol edilmiştir. Katılımcıların tüm mesafeyi tamamladığını kontrol etmek amacıyla başlama, dönme ve bitiş çizgilerine konu hakkında uzmanlar yerleştirilmiştir. Değerlendiriciler arası değişkenliği en aza indirmek için ise tüm Yo-Yo aralıklı toparlanma 1 testleri aynı uzmanlar tarafından kontrol edilmiştir. Katılımcılar uyarı sesine göre bitiş çizgisine iki kez ulaşamadıklarında veya güçleri tükendiğinde test sonlandırılmış ve 40 m koşu sayısı kullanılarak, toplam kat edilen mesafe hesaplanmıştır. Ayrıca, yukarıdaki formül kullanılarak katılımcıların VO_{2maks} değerleri belirlenmiştir.

Maksimal Kalp Atım Hızı (MKAH) ve Hedef Kalp Atım Hızının (HKAH) Belirlenmesi

Katılımcıların MKAH'ı, Tanaka ve ark. tarafından 2001 yılında belirlenen formül kullanılarak hesaplanmıştır (415). Daha sonra HKAH için gerekli olan "Dinlenme Kalp Atım Hızı (DKAH) ve Rezerv Kalp Atım Hızı (RKAH) değerleri belirlenmiştir. Elde edilen değerler kullanılarak "Karvonen Yöntemi" ile HKAH sayısı belirlenmiştir (416). Tüm işlemler aşağıda gösterilen formüller kullanılarak hesaplanmıştır.

$$MKAH = [208 - (0.7 \times \text{Yaş})] \quad (415)$$

$$RKAH = MKAH - DKAH$$

$$HKAH = (RKAH \times \text{Hedeflenen Egzersiz Yoğunluğu}) + DKAH \quad (416)$$

Tablo 3.2. Grupların Egzersiz Protokolleri

Hareketler	Modalite	Yoğunluk	Çalışma ve dinlenme	Set	Dinlenme	Hacim
Jumper Jack Lunge Push Up Top Mountain Climber High Knee Bench Dips Squat Prone Plank	YYAE-TV	MKAH %85-95	1:1 20 sn/20 sn	3	Setler arası 3 dk	Isınma:5 dk Ana Evre:24 dk Soğuma 5 dk Toplam: 34 dk
Sürekli koşu	OYSE	MKAH %65-70	30 dk	1	-	Isınma:5 dk Ana Evre: 30 dk Soğuma 5 dk Toplam: 40 dk

Isınma fazı: Katılımcılar egzersiz programına 5 dk hafif tempolu koşu veya 5 dk egzersiz programı içinde yer alan egzersizler sırasında kullanılacak kaslara yönelik germe egzersizleri uygulayarak başlamışlardır.

Soğuma Fazı: Egzersiz programı bittikten sonra egzersiz programı sırasında kullanılan hedef kas gruplarına yönelik 5 dk dinamik ve statik soğuma egzersizleri (jogging veya egzersizde kullanılacak kaslara yönelik germeler) uygulanmıştır.

3.7. Katılımcıların Uyguladıkları Egzersizler

Jumper Jack: Jumper Jack egzersizi (Şekil 3.2) tüm vücut kaslarını çalıştırma potansiyeline sahip bir harekettir. Katılımcılardan bacaklar düz ve kollar vücudun yanında olacak şekilde harekete başlaması istendi. Nefes vererek tek bir hareketle zıplandı ve bacaklar omuz genişliğinden fazla olacak şekilde yana açılırken, aynı anda kollar ise dairesel hareketle başın üst kısmında birleştirilerek yere inildi. Nefes alarak tekrar sıçrama yapıldı ve tek hareketle başlangıç pozisyonuna dönüldü. Aynı zamanda kollar ve bacakların uyumlu bir şekilde hareket ettirilmesine dikkat edildi (417, 418).



Şekil 3.2. Jumper Jack

Lunge: Lunge egzersizi alt vücut kaslarını çalıştırma potansiyeline sahip bir harekettir (Şekil 3.3). Katılımcılardan lunge egzersizine başlarken vücudunu ve başını dik, ayaklarını ise omuz genişliği ölçüsünde açık şekilde konumlandırmaları istendi. Karın kasları aktif şekildeyken nefes alınması ve öne doğru geniş bir adım atılması istendi. Öne doğru adım atılırken 90 derecelik bir açığa gelene kadar diz bükülerek çöktü. Bu sırada geride kalan ayağının parmak uçlarından destek alınarak dengenin korunmasına ve dizin zemin ile temas etmemesine dikkat edilmesi belirtildi. Öndeki diz 90 derecelik açığa geldikten sonra öne adım atılan bacak başlangıç konumuna getirilirken nefes verildi. Gövde, hareket boyunca dik kaldı, baş ve gözler ileriye veya hafifçe yukarıya odaklanmış şekilde nötr pozisyon korundu. Hareket esnasında arkada kalan bacağın dizi, kalçalar ve omuzlar dikey olarak hizalanırken önde kalan bacağın diz kısmı ön ayakla aynı hizada olması istendi. Bu egzersizde gluteus maksimus, semimembranosus, semitendinosus, biceps femoris, vastus lateralis, vastus intermedius, vastus medialis, rektus femoris, iliopsoas kasları harekete geçirilir (417, 418).



Şekil 3.3. Lunge

Push-Up Tap: Katılımcılardan şınav pozisyonuna gelmesi duruşunu ayarlaması ve kalçalarını olabildiğince sabit tutarak bir elini kaldırarak ve diğer omuzuna hafifçe dokunması istendi. Sonra diğer elini kaldırıp diğer omuzuna hafifçe dokunuldu. Katılımcı vücudunu mümkün olduğunca hareketsiz tuttu ve abdominal bölgesini kasılı tutarken egzersizi tekrarlamaya devam etti. Katılımcının sırtının veya kalçasının yere doğru değmesine izin verilmemesine dikkat edildi (Şekil 3.4). Bu egzersiz türü transversus abdominis, eksternal ve internal oblik gibi abdominal kasları hedeflemektedir (417, 418).



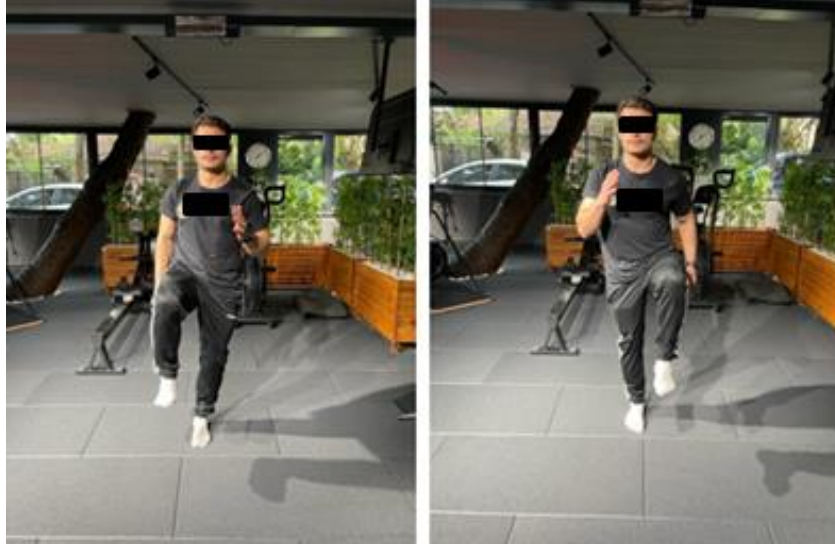
Şekil 3.4. Push-Up Tap

Mountain Climbing: Katılımcılardan kollar dirseklerden bükülmeden, kalça ve gövde sabit kalacak şekilde el ve ayak parmaklarından destek alarak şınav pozisyonunda harekete başlanması istendi. Katılımcı bir dizini bükerek bacağına yukarı göğüs bölgesine doğru çekti. Sonrasında ise bükülmüş bacak düz bir konuma gelene kadar arkaya uzatılırken diğer diz bükülerek bacağına yukarı göğüs bölgesine doğru çekildi (Şekil 3.5). Ön görülen süre boyunca hareket dönüşümlü ve uyumlu bir şekilde tekrar edildi (417, 418).



Şekil 3.5. Mountain Climbing

High Knee: High knee egzersizi tüm vücut kaslarını çalıştırma potansiyeline sahip bir harekettir (Şekil 3.6). Katılımcılardan başlangıç pozisyonunda vücudunu dik, ayaklar kalça genişliğinde açık olacak şekilde konumlandırması istendi. Katılımcı dizlerinden birini kaldırdığında veya çektiği anda ters kolunu da yukarı kaldırdı. Dizini indirip ayağını yere koyduğunda ise karşıt taraftaki kolda aşağı indi. Ardından hızlıca diğer bacak ve kola geçildi. Başka bir deyişle, egzersiz uygulanırken uyumlu bir şekilde ters kol ve bacak hareket ettirildi. Kolların bu egzersizde önemli bir rolü olduğu için denge ve koordinasyonu korumaya yardımcı olmak için harekete dâhil edildi (417, 418).



Şekil 3.6. High Knee

Squat: Katılımcılardan başlangıç pozisyonunda vücudunu dik, ayaklar kalça genişliğinde açık ve ayak parmak uçları karşıyı gösterecek şekilde konumlandırması istendi. Bacakların üst kısmı zemin ile paralel olana kadar veya kalça diz hizasına gelene kadar nefes alarak çömelme hareketi uygulandı. Bu esnada dizlerin ayakuçlarının önüne geçmemesi hareketin genel bütünlüğü açısından önemli olduğu belirtildi. Sonrasında ise nefes verilerek kalça ve gövdeyle aynı anda yukarı kalkılarak başlangıç pozisyonuna gelindi (Şekil 3.7). Hareket esnasında katılımcılarından karın kasları gergin, vücudunun üst kısmını dik konumda korumaya, başın ileri bakmasına ve kalkış esnasında vücudun öne doğru eğilmemesine dikkat etmeleri istendi (417, 418).



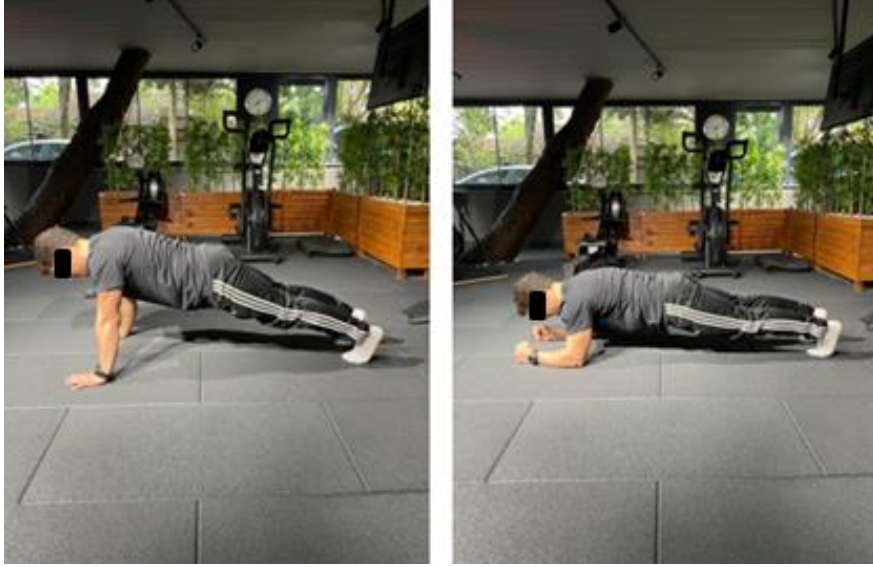
Şekil 3.7. Squat

Bench Dips: Katılımcılardan başlangıç pozisyonunda vücudun sırt kısmı sehpaye dik olacak şekilde, eller arkada ve düz benchin üzerinde olacak şekilde vücudun ağırlığını kollar tarafından desteklenmesi istendi. Aynı zamanda ayaklarını düz konuma getirip ve topuklar zemin ile temas etti. Hareket esnasında ise vücudun ağırlığı kollar tarafından desteklenecek şekilde, dirsekler büküldü ve 90 dereceye ulaşınca kadar vücut ile kalça bölgesi aşağıya doğru indirildi (şekil 3.8). Bununla birlikte, dirsekler bükülürken nefes verilirken omuzlarda ve triceps kaslarında gerginlik hissedilmesi söylendi. Sonrasında ise vücut ve kalça bölgesi yavaşça yukarı kaldırılırken nefes alınması ve başlangıç pozisyonuna gelinmesi istendi (417, 418).



Şekil 3.8. Bench Dips

Prone Plank: Katılımcılardan yüz üstü pozisyonda, ayakları kalça genişliğinde veya birbirine yakın pozisyonda konumlanmaları istendi. Dirsekler omuzlarının altında yaklaşık 90 dereceye kadar bükülü ve geriye doğru bakacak şekilde zemine temas ettirildi. Gövde, baş, kalçalar, ayak bilekleri, dizler ve omuzlar ise egzersiz süresince düz bir çizgide aynı hizada kalacak şekilde yükseltildi. Dirsekler omuzların altında ve baş nötr konumda olacak şekilde gövde izometrik konumda tutuldu (Şekil 3.9) Katılımcıların bahsedilen pozisyonu istenen süre boyunca korumaları ve gövde kasları ile yerçekimi kuvvetine karşı koymaları istendi (417, 418).



Şekil 3.9. Prone Plank

3.8. Kan Numunelerinin Alımı ve Biyokimyasal Analizler

Tüm kan alma işlemleri tecrübeli bir hemşire tarafından kol venlerinden, kola turnike uygulaması sonucu, vakumlu iğne kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcılardan egzersiz öncesi (istirahat seviyesi), egzersizin hemen sonrası, egzersizi takip eden sürelerde (2 saat sonra, 24 saat sonra) oturur pozisyondayken 5 cc'lik kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri soğuk zincir uygulaması ile hızlı bir şekilde analizlerin yapılacağı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır. Kan numunelerinin alım zamanlaması Tablo 3.5'de gösterilmiştir. Biyokimyasal parametrelerin analizi, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Elde edilen serumlardan, seçilmiş sitokinlerden IL-6, seçilmiş hormonlardan ACTH ve Kortizol hormon cihazında elektrokemiluminesans yöntemi "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) ile; bağışıklık fonksiyonu belirteçleri olan toplam lökosit, Nötrofil, Monosit, Bazofil, Eozinofil, toplam lenfosit tam kansayımı (hemogram) cihazı ile; CD3 T-lenfosit T-Helper flow sitometri yöntemi ile çalışılmıştır.

Tablo 3.3. Kan Numunelerinin Alım Zamanlaması

1. Zaman Noktası	Egzersiz	2. Zaman Noktası	3. Zaman Noktası	4. Zaman Noktası
Egzersiz Öncesi	YYAE-TV	Egzersiz Sonrası	2 Saat Sonra	24 Saat Sonra
1. Zaman Noktası	Egzersiz	2. Zaman Noktası	3. Zaman Noktası	4. Zaman Noktası
Egzersiz Öncesi	OYSE	Egzersiz Sonrası	2 Saat Sonra	24 Saat Sonra
1. Zaman Noktası	Egzersiz	2. Zaman Noktası	3. Zaman Noktası	4. Zaman Noktası
Egzersiz Öncesi	KONTROL	--	--	24 Saat Sonra
YYAE-TV: Tüm Vücut Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz, OYSE: Orta Yoğunluklu Sürekli egzersiz				

3.9. Besin Tüketim Kaydı

Araştırmaya katılan tüm katılımcılardan egzersiz öncesi yaklaşık 24 saat geriye dönük ve egzersiz sonrası yaklaşık 24 saat'lık besin tüketim kayıtları alınmıştır. Araştırma öncesinde bireylere besin tüketim kayıtlarının nasıl tutulacağı ve nelere dikkat edilmesi gerektiği konusunda gerekli bilgilendirmeler yapılmıştır (Ek-5). Katılımcıların Besin tüketim kayıtları hesaplanırken, besin ölçü ve miktarı ile birlikte bir porsiyonuna giren miktarların belirlenmesi için standart gramaj ve tarifelerden yararlanılmıştır (419, 420). Katılımcıların günlük alınan enerji ve besin ögeleri (protein, yağ ve karbonhidrat) alanında uzman diyetisyen tarafından bilgisayar ortamında besin analiz programı (BeBiS) ile belirlenmiştir.

3.10. İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin çözümlenmesi için SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklere ait aritmetik ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), standart hata (SH), frekans (N) Maksimun (Maks.) ve minimum (Min.) değerleri verilmiştir. Her üç grupta örneklem sayısı 50'nin altında olduğundan dolayı verilerinin homojen olup olmadığı ve normalliği "Shapiro-Wilk" istatistik testi ile sınanmıştır. Shapiro-Wilk testi sonucuna göre ise verilerin normal dağılıma uygun olduğu tespit edilmiştir. Grup içi parametrelerin zamansal (ön test, son test, 2. saat, 24. saat) değişimlerini belirlemek için tekrarlı ölçümlerde tek yönlü ANOVA istatistik testi kullanılmıştır. Anlamlı farkın olduğu durumlarda farklılığın hangi ölçüm zaman diliminden kaynakladığını belirlemek için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Gruplar arası parametreler açısından egzersiz etkisini belirlemek için ise karışık desen iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Küresellik varsayımları sağlanmadığı durumlarda, tekrarlayan ölçümlerde Greenhouse Geiser Testi sonuçları

kullanılmıştır. Fark çıkması halinde gruplar arasındaki farklılığın hangi zaman noktasından kaynaklandığını bulmak için ise düzeltilmiş Bonferroni testi gerçekleştirilmiştir. Bir gruba ait iki zaman noktası (egzersiz öncesi ve sonrası) değerlerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi (paired t test) kullanılmıştır. İki'den fazla ve ilişkisiz grupların karşılaştırılmasında ise parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Egzersiz uygulamalarına göre zamanlar açısından yüzde değişimler; "(son test – ön test) x 100 ÷ ilk test" formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Etki büyüklükleri ise Cohen's d (önemsiz etki: <0.2, küçük etki: 0.2-0.49, orta etki: 0.5-0.79 ve büyük etki: >0.8) ve Kısmi Eta Kare (η^2_p) değerleri (küçük veya önemsiz etki: <=0.2, orta etki: <=0.6 ve büyük etki: <=0.12, çok büyük etki: <=2.0) ile ifade edilmiştir (421, 422). Anlam düzeyi $p<0.05$, güven aralığı ise % 95 kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Katılımcılara Ait Tanımlayıcı Bilgiler

	Gruplar	N	$\bar{X}$	SS	SH	Min.	Maks.
Yaş (yıl)	OYSE	10	20.60	1.07	0.33	18.00	22.00
	YYAE-TV	10	20.80	1.61	0.51	19.00	24.00
	Kontrol	10	19.70	0.94	0.30	18.00	21.00
	Toplam	30	20.36	1.29	0.23	18.00	24.00
Boy (cm)	OYSE	10	177.40	5.54	1.75	169.00	187.00
	YYAE-TV	10	181.60	6.93	2.19	170.00	193.00
	Kontrol	10	177.50	6.38	2.01	172.00	190.00
	Toplam	30	178.83	6.40	1.16	169.00	193.00
VA (kg)	OYSE	10	71.00	8.50	2.69	59.10	88.10
	YYAE-TV	10	71.69	15.11	4.78	50.50	105.50
	Kontrol	10	64.36	8.73	2.76	52.10	83.60
	Toplam	30	69.01	11.32	2.06	50.50	105.50
VYO (%)	OYSE	10	13.12	3.66	1.15	5.70	18.50
	YYAE-TV	10	11.61	6.67	2.10	3.00	25.20
	Kontrol	10	9.19	3.89	1.23	4.80	15.60
	Toplam	30	11.30	5.04	0.92	3.00	25.20
VKİ (kg/m ²)	OYSE	10	22.57	2.58	0.81	17.90	27.20
	YYAE-TV	10	21.73	4.23	1.33	15.10	30.20
	Kontrol	10	20.40	2.11	0.66	17.60	23.70
	Toplam	30	21.56	3.14	0.57	15.10	30.20
VO _{2maks} (ml/kg'dk)	OYSE	10	44.33	1.99	0.63	42.78	49.50
	YYAE-TV	10	44.73	3.41	1.08	40.77	50.18
	Kontrol	10	44.05	1.84	0.58	41.40	47.50
	Toplam	30	44.37	2.44	0.44	40.77	50.18

VA: Vücut ağırlığı; VKİ: Vücut kütle indeksi; VYO: Vücut yağ oranı; VO_{2maks}: Maksimum oksijen tüketim kapasitesi; OYSE: Orta Yoğunluklu sürekli egzersiz; YYAE-TV: Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz-Tüm vücut; $\bar{X}$: Ortalama; SS: Standart sapma; SH: Standart hata; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum

Tablo 4.1’de OYSE grubunda yer alan katılımcıların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut yağ oranı, vücut kütle indeksi, maksimum oksijen tüketim kapasitesi ortalamaları sırasıyla 20.60±1.07, 177.40±5.54, 71.00±8.50, 13.12±3.66, 22.57±2.58, 44.33±1.99 olarak, YYAE-TV grubunda yer alan katılımcıların yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut yağ oranı, vücut kütle indeksi, maksimum oksijen tüketim kapasitesi ortalamaları sırasıyla 20.80±1.61, 181.60±6.93, 71.69±15.11, 11.61±6.64, 21.73±4.23, 44.73±3.41 olarak, kontrol grubunda yer alan katılımcıların ise yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut yağ oranı,

vücut kütle indeksi, maksimum oksijen tüketim kapasitesi ortalamaları sırasıyla 19.70 ± 0.94 , 177.50 ± 6.38 , 64.36 ± 8.73 , 9.19 ± 3.89 , 20.40 ± 2.11 , 44.05 ± 1.84 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. Gruplara Göre Sabah Egzersiz Oturumu Öncesi Yaklaşık 24 Saatlik Besin Tüketim Değerleri Tanımlayıcı İstatistikleri

Parametre	Grup	N	$\bar{X}$	SS	SH	Min.	Maks.
Enerji (kcal)	OYSE	10	1596.63	453.56	143.43	1000.00	2241.20
	YYAE-TV	10	1701.48	296.76	93.84	1240.50	2240.00
	KONTROL	10	1662.93	627.06	198.29	844.40	3108.50
	TOPLAM	30	1653.68	463.83	84.68	844.40	3108.50
Protein (g)	OYSE	10	63.96	20.40	6.45	30.30	99.10
	YYAE-TV	10	70.01	19.00	6.01	42.10	100.90
	KONTROL	10	60.39	24.07	7.61	33.80	105.30
	TOPLAM	30	64.78	20.91	3.81	30.30	105.30
Protein (%)	OYSE	10	16.80	4.73	1.49	10.00	27.00
	YYAE-TV	10	16.70	2.98	0.94	12.00	22.00
	KONTROL	10	14.80	2.74	0.86	10.00	19.00
	TOPLAM	30	16.10	3.59	0.65	10.00	27.00
Yağ (g)	OYSE	10	55.21	14.76	4.67	35.20	75.10
	YYAE-TV	10	57.36	18.98	6.00	36.50	101.80
	KONTROL	10	55.93	11.91	3.76	40.80	81.10
	TOPLAM	30	56.16	14.97	2.73	35.20	101.80
Yağ (%)	OYSE	10	31.50	5.73	1.81	22.00	42.00
	YYAE-TV	10	29.90	8.13	2.57	19.00	45.00
	KONTROL	10	32.40	11.51	3.63	22.00	60.00
	TOPLAM	30	31.26	8.54	1.55	19.00	60.00
Karbonhidrat (g)	OYSE	10	206.85	77.94	24.64	104.50	349.00
	YYAE-TV	10	223.54	60.12	19.01	159.40	352.30
	KONTROL	10	226.54	117.38	37.12	58.60	482.90
	TOPLAM	30	218.97	85.79	15.66	58.60	482.90
Karbonhidrat (%)	OYSE	10	51.90	7.54	2.38	42.00	63.00
	YYAE-TV	10	53.40	9.81	3.10	36.00	69.00
	KONTROL	10	52.60	11.87	3.75	25.00	65.00
	TOPLAM	30	52.63	9.57	1.74	25.00	69.00

OYSE: Orta Yoğunluklu sürekli egzersiz; YYAE-TV: Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz-Tüm vücut; $\bar{X}$: Ortalama; SS: Standart sapma; SH: Standart hata; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum

Tablo 4.2’de OYSE, YYAE-TV ve Kontrol grubunda yer alan katılımcıların sabah egzersiz oturumundan önce yaklaşık 24 saatlik besin tüketim değer ortalamaları

verilmiştir. Buna göre; OYSE grubunda yer alan katılımcıların sabah egzersiz oturumundan önce 24 saatlik ortalama 1596.63 kcal enerji aldığı, bu enerjinin % 16.80'nini (63.96 g) proteinlerden, %31.50'ini (55.21 g) yağlardan ve %51.90'nını (206.85 g) ise karbonhidratlardan aldığı belirlenmiştir. YYAE-TV grubu katılımcıları incelendiğinde ortalama 1701.48 kcal enerji aldığı, bu enerjinin %16.70'ini (70.01 g) proteinlerden, %29.90'nını (57.36 g) yağlardan ve %53.40'ını (223.54 g) ise karbonhidratlardan aldığı görülmüştür. Kontrol grubu katılımcılarının ise ortalama 1662.93 kcal enerji aldığı, bu enerjinin %14.80'ini (60.39 g) proteinlerden, %32.40'ını (55.93 g) yağlardan ve %52.60'ını (226.54 g) ise karbonhidratlardan aldığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara Göre Sabah Egzersiz Oturumu Öncesi Yaklaşık 24 Saatlik Besin Tüketim Değerlerinin Karşılaştırılması (Tek Yönlü Varyans Analizi)

		KT	SD	OK	f	p
Enerji (kcal)	Gruplar arası	56251.050	2	28125.525	0.123	0.885
	Grup içi	6182962.458	27	228998.610		
	Toplam	6239213.508	29			
Protein (g)	Gruplar arası	472.973	2	236.486	0.523	0.599
	Grup içi	12213.362	27	452.347		
	Toplam	12686.335	29			
Protein (%)	Gruplar arası	25.400	2	12.700	0.982	0.388
	Grup içi	349.300	27	12.937		
	Toplam	374.700	29			
Yağ (g)	Gruplar arası	23.953	2	11.976	0.050	0.951
	Grup içi	6483.514	27	240.130		
	Toplam	6507.467	29			
Yağ (%)	Gruplar arası	32.067	2	16.033	0.208	0.814
	Grup içi	2083.800	27	77.178		
	Toplam	2115.867	29			
Karbonhidrat (g)	Gruplar arası	2250.841	2	1125.420	0.144	0.867
	Grup içi	211227.973	27	7823.258		
	Toplam	213478.814	29			
Karbonhidrat (%)	Gruplar arası	11.267	2	5.633	0.057	0.944
	Grup içi	2647.700	27	98.063		
	Toplam	2658.967	29			

KT: Kareler toplamı, SD: Serbestlik derecesi, OK: Ortalamaların karesi.

Egzersiz gruplarına göre katılımcıların sabah egzersiz oturumundan önce yaklaşık 24 saatlik besin tüketim değer ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda Enerji (kcal), Protein(g), Protein (%), Yağ (g), Yağ (%), Karbonhidrat (g) ve Karbonhidrat (%) değer ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p>0.05$) tespit edilmemiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Gruplara Göre Egzersiz Sonrası Yaklaşık 24 Saatlik Besin Tüketim Değerleri Tanımlayıcı İstatistikleri

Parametre	Grup	N	X	SS	SH	Min.	Maks.
Enerji (kcal)	OYSE	10	1565.33	393.78	124.52	1046.50	2202.00
	YYAE-TV	10	1664.72	350.79	110.92	1154.30	2272.20
	KONTROL	10	1715.80	573.45	181.34	992.20	2618.10
	TOPLAM	30	1648.61	438.64	80.08	992.20	2618.10
Protein (g)	OYSE	10	61.01	14.60	4.61	37.00	80.70
	YYAE-TV	10	60.00	24.37	7.70	18.50	104.80
	KONTROL	10	63.98	15.90	5.03	41.50	94.10
	TOPLAM	30	61.66	18.22	3.32	18.50	104.80
Protein (%)	OYSE	10	16.20	2.74	0.86	12.00	20.00
	YYAE-TV	10	14.30	3.56	1.12	7.00	19.00
	KONTROL	10	15.90	3.44	1.08	10.00	21.00
	TOPLAM	30	15.46	3.26	0.59	7.00	21.00
Yağ (g)	OYSE	10	52.81	16.93	5.35	22.90	78.60
	YYAE-TV	10	66.01	22.03	6.96	22.20	99.00
	KONTROL	10	56.31	19.94	6.30	36.10	89.50
	TOPLAM	30	58.37	19.88	3.63	22.20	99.00
Yağ (%)	OYSE	10	30.60	9.09	2.87	16.00	45.00
	YYAE-TV	10	35.30	9.86	3.12	18.00	53.00
	KONTROL	10	29.80	6.17	1.95	23.00	39.00
	TOPLAM	30	31.90	8.59	1.56	16.00	53.00
Karbonhidrat (g)	OYSE	10	205.63	70.03	22.14	96.00	333.40
	YYAE-TV	10	182.49	78.93	24.96	23.40	330.80
	KONTROL	10	233.93	93.24	29.48	98.00	399.20
	TOPLAM	30	207.35	81.31	14.84	23.40	399.20
Karbonhidrat (%)	OYSE	10	53.30	10.40	3.28	37.00	71.00
	YYAE-TV	10	50.40	12.02	3.80	31.00	75.00
	KONTROL	10	54.80	7.02	2.22	40.00	62.00
	TOPLAM	30	52.83	9.85	1.79	31.00	75.00

OYSE: Orta Yoğunluklu sürekli egzersiz; YYAE-TV: Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz-Tüm vücut; $\bar{X}$: Ortalama; SS: Standart sapma; SH: Standart hata; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum

Tablo 4.4’de OYSE, YYAE-TV ve Kontrol grubunda yer alan katılımcıların sabah egzersiz oturumundan hemen sonra yaklaşık 24 saatlik besin tüketim değer ortalamaları verilmiştir. Buna göre; OYSE grubunda yer alan katılımcıların sabah egzersiz oturumundan hemen sonra 24 saatlik ortalama 1565.33 kcal enerji aldığı, bu enerjinin %16.20’sini (61.01 g) proteinlerden, %30.60’ını (52.81 g) yağlardan ve %53.30’unu (205.63 g) ise karbonhidratlardan aldığı belirlenmiştir. YYAE-TV grubu katılımcıları incelendiğinde ortalama 1664.72 kcal enerji aldığı, bu enerjinin %14.30’unu (60.00 g) proteinlerden, %35.30’unu (66.01 g) yağlardan ve %50.40’ını (182.49 g) ise karbonhidratlardan aldığı görülmüştür. Kontrol grubu katılımcılarının ise ortalama 1715.80 kcal enerji aldığı, bu enerjinin %15.90’nını (63.98 g) proteinlerden, %29.80’nini (56.31 g) yağlardan ve %54.80’ini (233.93 g) ise karbonhidratlardan aldığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplara Göre Egzersiz Sonrası Yaklaşık 24 Saatlik Besin Tüketim Değerlerinin Karşılaştırılması (Tek Yönlü Varyans Analizi)

		KT	SD	OK	f	p
Enerji (kcal)	Gruplar arası	117095.865	2	58547.932	0.289	0.751
	Grup içi	5462773.377	27	202324.940		
	Toplam	5579869.242	29			
Protein (g)	Gruplar arası	85.605	2	42.802	0.121	0.886
	Grup içi	9546.465	27	353.573		
	Toplam	9632.070	29			
Protein (%)	Gruplar arası	20.867	2	10.433	0.976	0.390
	Grup içi	288.600	27	10.689		
	Toplam	309.467	29			
Yağ (g)	Gruplar arası	935.267	2	467.633	1.199	0.317
	Grup içi	10530.787	27	390.029		
	Toplam	11466.054	29			
Yağ (%)	Gruplar arası	176.600	2	88.300	1.214	0.313
	Grup içi	1964.100	27	72.744		
	Toplam	2140.700	29			
Karbonhidrat (g)	Gruplar arası	13274.744	2	6637.372	1.004	0.380
	Grup içi	178471.431	27	6610.053		
	Toplam	191746.175	29			
Karbonhidrat (%)	Gruplar arası	100.067	2	50.033	0.497	0.614
	Grup içi	2718.100	27	100.670		
	Toplam	2818.167	29			

KT: Kareler toplamı, SD: Serbestlik derecesi, OK: Ortalamaların karesi.

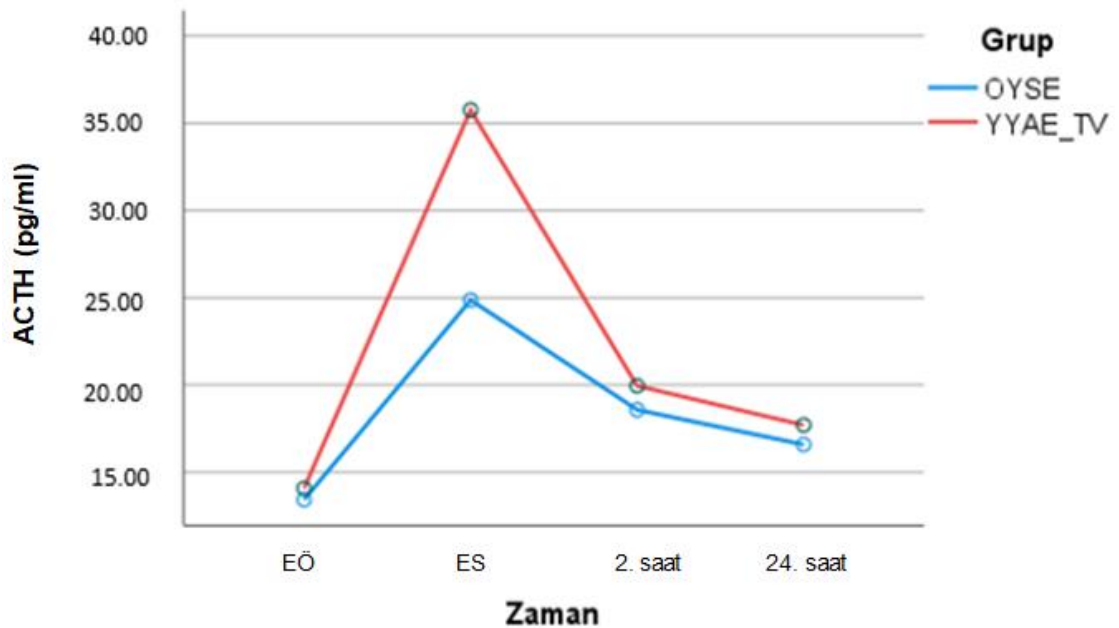
Egzersiz gruplarına göre katılımcıların sabah egzersiz oturumundan sonra yaklaşık 24 saatlik besin tüketim değer ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda Enerji (kcal), Protein(g), Protein (%), Yağ (g), Yağ (%), Karbonhidrat (g) ve Karbonhidrat (%) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p>0.05$) tespit edilmemiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Gruplardaki Egzersize Bağlı ACTH (pg/ml) Hormonu Değişimi

	EÖ	ES	2. Saat	24. Saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
	$\bar{X} \pm SS$				f	p	f	p	f	p
A	13.42±2.24	24.87±6.21	18.58±3.87	16.58±7.02						
B	14.07±2.13	35.76±10.34	19.94±5.91	17.70±6.06	30.95	.01*	5.35	.033*	3.66	.044*
					η^2_p : 0.632		η^2_p : 0.229		η^2_p : 0.169	
T	13.75±2.15	30.31±10.00	19.26±4.91	17.14±6.41						

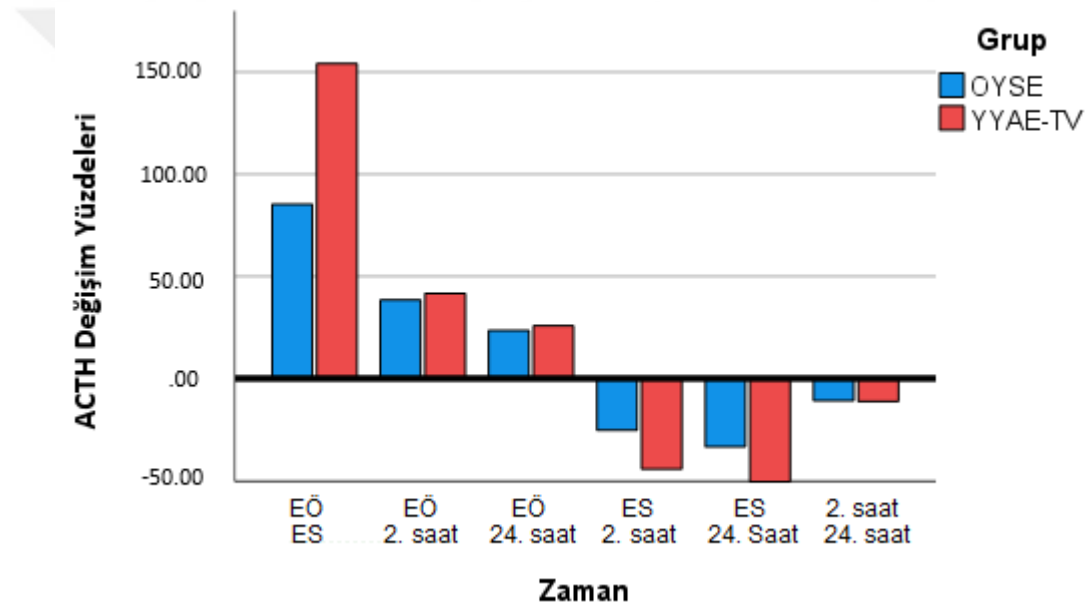
*: $p<0,05$, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam; ACTH: Adrenokortikotropik hormon, EÖ: Egzersiz öncesi; ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.6’da tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında ACTH (pg/ml) hormonu değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=30.95$; $p=0.01<0.05$; $\eta^2_p=0.632$), grup etkisinin ($f=5.35$; $p=0.033<0.05$; $\eta^2_p=0.229$) ve etkileşim ortak etkisinin ($f=3.66$; $p=0.044<0.05$; $\eta^2_p=0.169$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.1. ACTH Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim

Gerçekleştirilen analizde, egzersiz grupları ile 4 farklı zaman diliminde meydana gelen ACTH hormonu değişiminin (etkileşim etkisinin) istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6). Bu durum, egzersiz gruplarının, ACTH hormonu düzeyleri üzerinde farklı etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, farkın kaynağını belirlemek için gerçekleştirilen düzeltilmiş Bonferroni testi sonuçlarına göre ise egzersiz sonrası (ES) zaman noktasında YYAE-TV grubu ile OYSE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p=0.11<0.05$) ve YYAE-TV grubunun ACTH hormon düzeylerinin OYSE grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.1). Elde edilen bulgulara göre, egzersiz grupları açısından ACTH değerlerinin artma olasılığının en yüksek YYAE-TV grubunda meydana geldiği söylenebilir.



Şekil 4.2. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre ACTH Değişim Yüzdeleri

Şekil 4.2’de ise gruplarda ölçüm zamanlarına göre ACTH hormonu değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi (EÖ) ve egzersiz sonrası (ES) arasında %85.32; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %38.45; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %23.54; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-25.29; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-33.33; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-10.76’lık değişim olduğu bulunmuştur. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise, egzersiz öncesi ve sonrası arasında %154.15; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %41.71; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %25.79, egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-44.23, egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24.

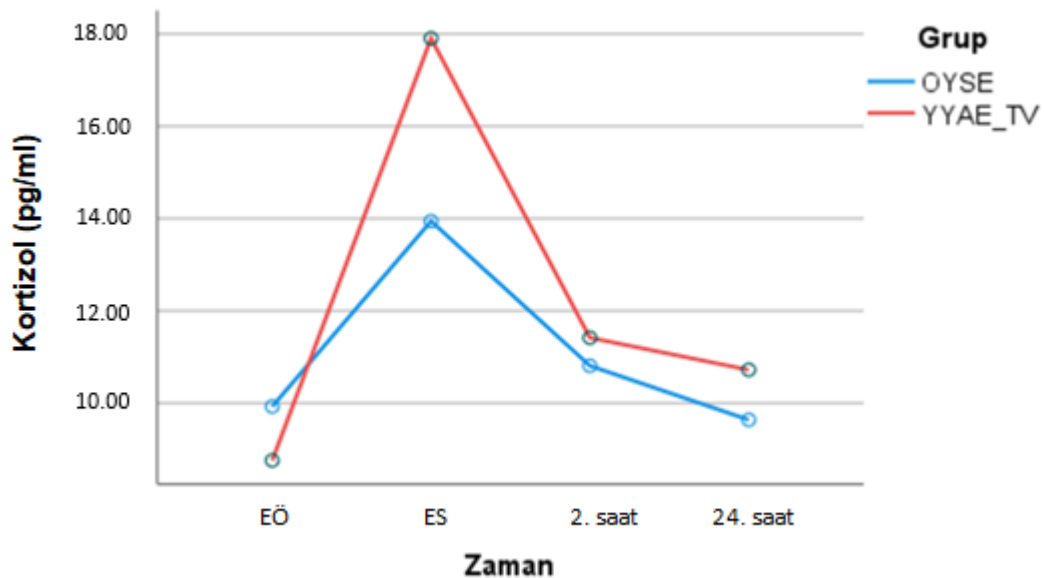
saat arasında %-50.50; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-11.23'lük değişim olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.7. Gruplardaki Egzersize Bağlı Kortizol (pg/ml) Değişimi

EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman		
				f	p	f	p	f	p	
X±SS										
A	9.92±4.14	13.94±3.00	10.81±4.22	9.63±3.05	17.60	.001*	1.20	.286	2.29	0.88
B	8.75±2.22	17.90±3.58	11.41±4.79	10.72±2.58	η^2_{p} : 0.494		η^2_{p} : 0.63		η^2_{p} : 0.113	
T	9.34±3.29	15.92±3.80	11.11±4.40	10.18±2.81						

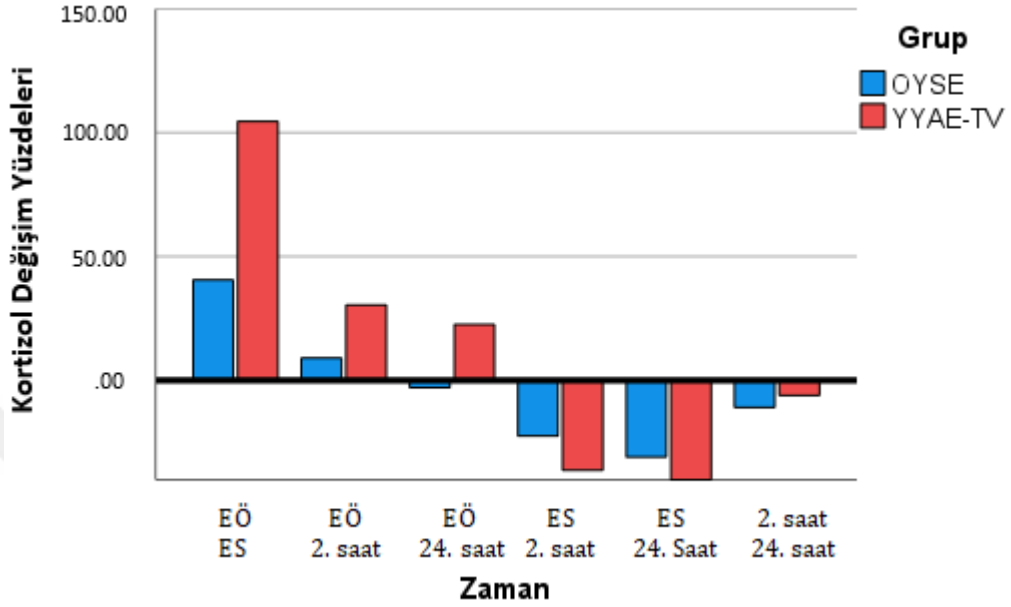
*:p<0,05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV). T: Toplam. EÖ: Egzersiz öncesi; ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.7’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre egzersiz grupları arasında Kortizol (pg/ml) hormonu değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=17.60$; $p=.001<0.05$; $\eta^2_p= 0.494$) istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu, grup ($f=1.20$; $p=0.286>0.05$; $\eta^2_p=0.63$) ve etkileşim ortak etkisinin ($f=2.29$; $p=.088>0.05$; $\eta^2_p=0.113$) ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.3. Kortizol Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim

Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen kortizol hormonu değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.4. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Kortizol Değişim Yüzdeleri

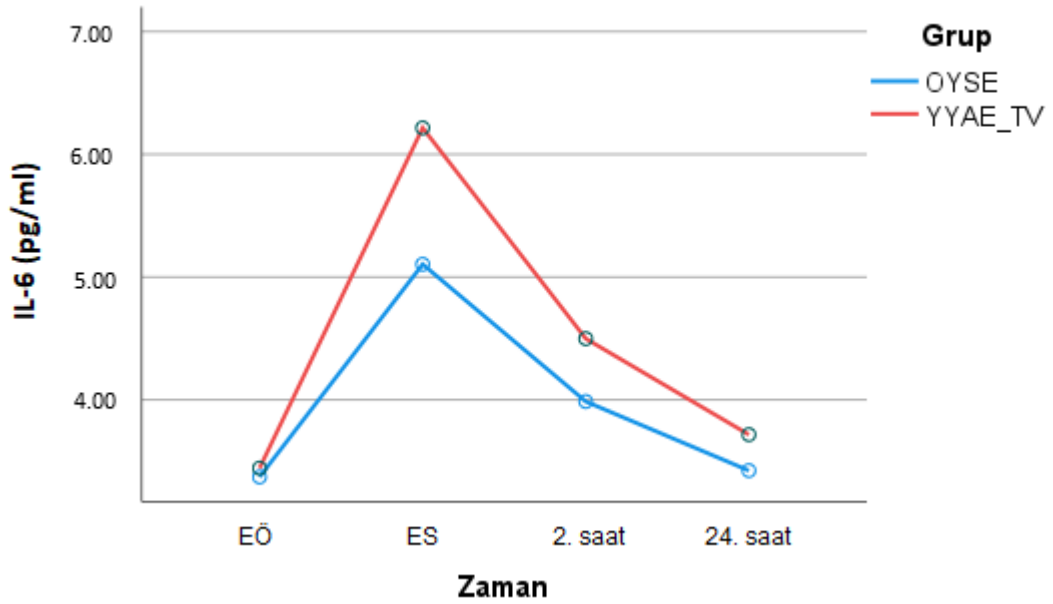
Şekil 4.4’de ise gruplarda ölçüm zamanlarına göre Kortizol hormonu değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası arasında %40.22; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %8.97; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-2.92; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-22.45; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-30.91; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-10.91’lik değişim gözlemlenmiştir. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise, egzersiz öncesi ve sonrası arasında %104.57; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında % 30.40; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %22.51, egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-36.25, egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-40.11; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-6.04’lük değişim olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.8. Gruplardaki Egzersize Bağlı IL-6 (pg/ml) Değişimi

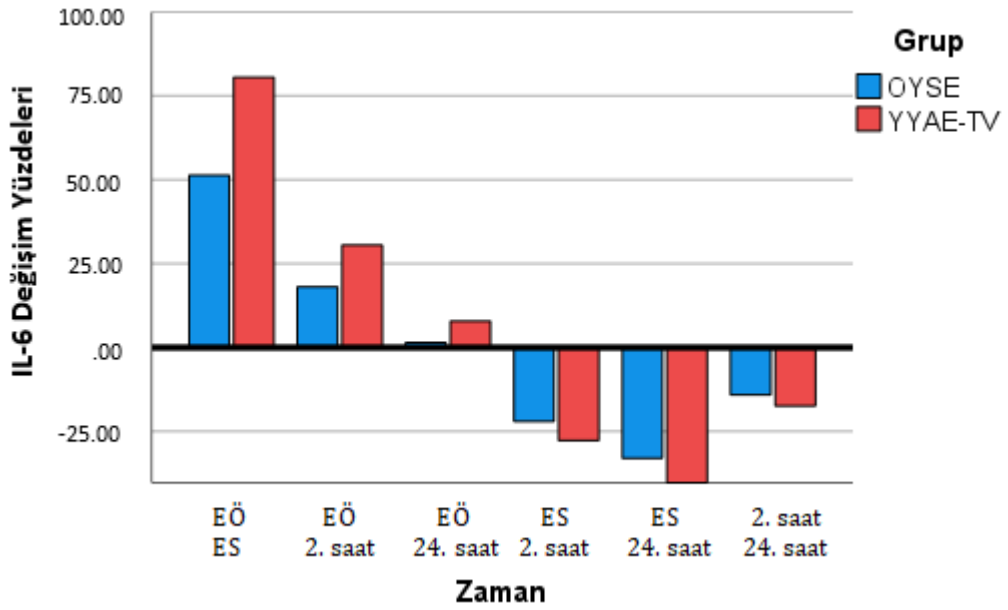
	EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
					f	p	f	p	f	p
A	3.37±1.23	5.10±4.61	3.98±2.85	3.42±2.18						
B	3.44±1.16	6.21±2.64	4.49±1.34	3.71±0.93	7.14	.005*	0.34	.567	0.33	.066
T	3.40±1.16	5.66±3.70	4.24±2.18	3.57±1.63	η^2_p : 0.284		η^2_p : 0.019		η^2_p : 0.018	

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, IL-6: İnterlökin-6, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV). T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi; ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.8’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre egzersiz grupları arasında IL-6 sitokin değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=7.14$; $p=.005<0.05$; $\eta^2_p=0.284$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, grup ($f=0.34$; $p=0.567>0.05$; $\eta^2_p=0.019$) ve etkileşim etkisinin ($f=0.33$; $p=0.066>0.05$; $\eta^2_p=0.018$) ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir.

**Şekil 4.5. IL-6 Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim**

Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen IL-6 sitokin değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta IL-6 sitokini egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.6. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre IL-6 Değişim Yüzdeleri

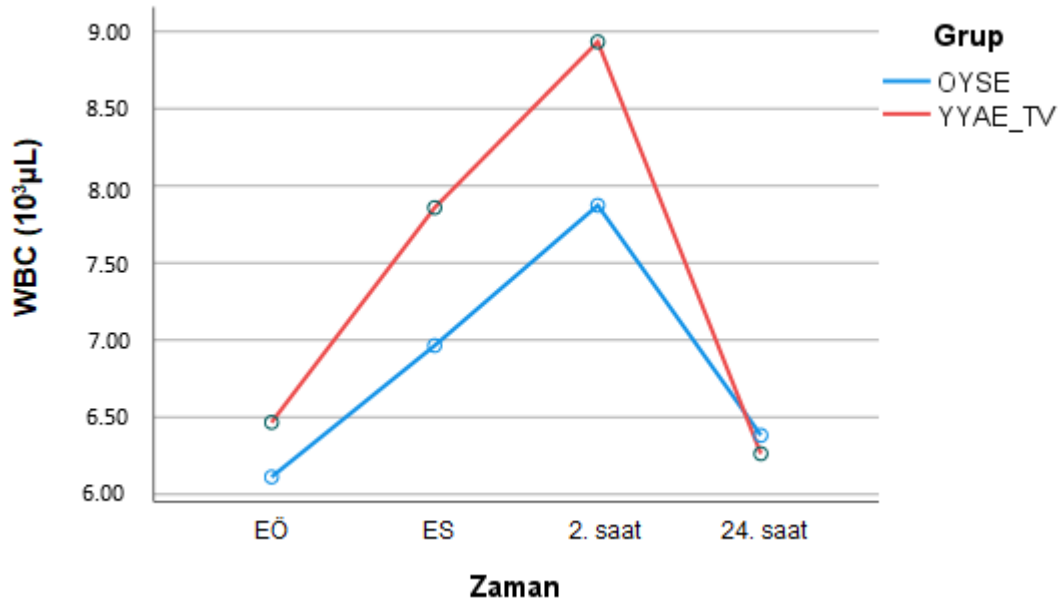
Şekil 4.6’da ise gruplarda ölçüm zamanlarına göre IL-6 sitokini değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası arasında %51.33; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %18.10; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %1.48; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında % -21.96; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında % -32.94; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında % -14.07’lik fark belirlenmiştir. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise egzersiz öncesi ve sonrası arasında %80.52; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %30.52; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %7.84; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında % -27.69; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında % -40.25; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında % -17.37’lik değişim olduğu saptanmıştır. Elde edilen bulgulara göre, egzersiz grupları açısından etkileşim etkisinin benzer olduğu ancak, IL-6 sitokini değerlerinin artma olasılığının en yüksek son test ölçüm zamanında YYAE-TV grubunda meydana geldiği söylenebilir.

Tablo 4.9. Gruplardaki Egzersize Bağlı WBC ($10^3\mu\text{L}$) Değişimi

EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
				f	p	f	p	f	p
X±SS									
A	6.11±0.77	6.96±2.06	7.87±1.82	6.38±1.79					
B	6.46±0.93	7.85±1.23	8.93±2.06	6.26±1.41	21.22	.001*	.840	.372	1.50 0.225
					η^2_p : 0.541		η^2_p : 0.045		η^2_p : 0.077
T	6.29±0.84	7.41±1.71	8.40±1.97	6.32±1.57					

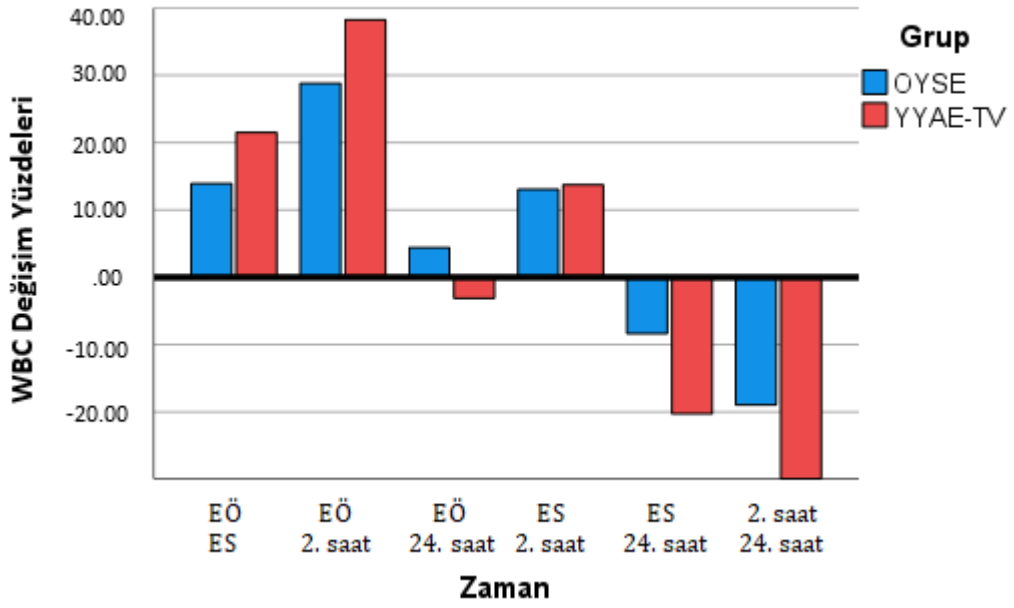
*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, WBC: Toplam beyaz kan hücresi, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi; ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.9’ da tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında zamana bağlı ana etkinin ($f=21.22$; $p=.001<0.05$; $\eta^2_p=0.541$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, grup ($f=0.840$; $p=0.372>0.05$; $\eta^2_p=0.045$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=1.50$; $p=0.225>0.05$; $\eta^2_p=0.077$) ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.7. WBC Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim

Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen WBC ($10^3\mu\text{L}$) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta WBC ($10^3\mu\text{L}$) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.7).



Şekil 4.8. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre WBC Değişim Yüzdeleri

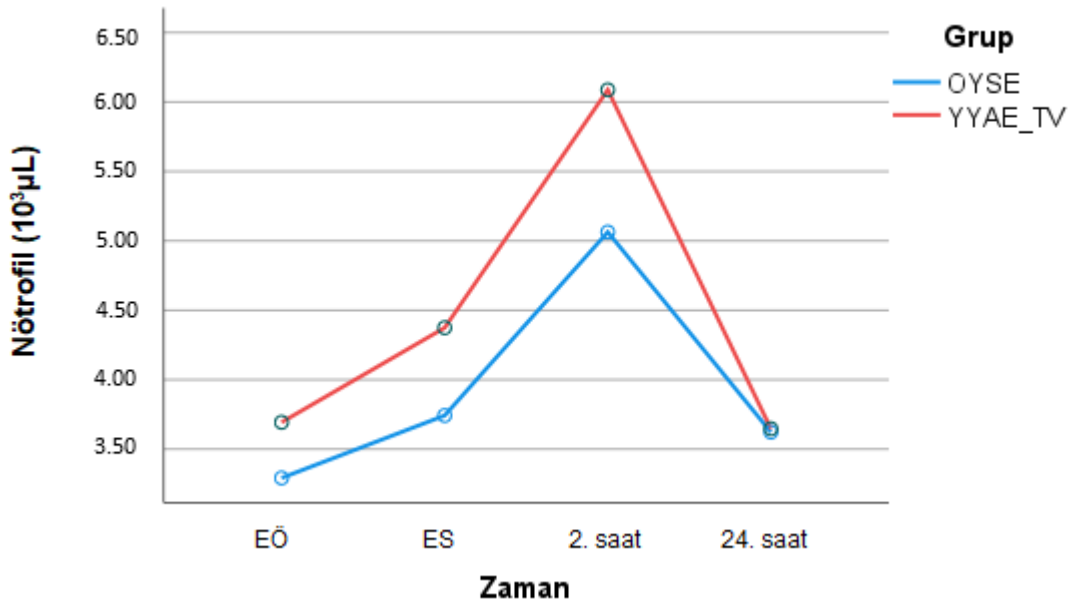
Şekil 4.8’de gruplarda ölçüm zamanlarına göre WBC değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası arasında %13.91; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %28.80; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %4.41; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %13.07; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-8.33; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-18.93’lük değişim oranları belirlenmiştir. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise egzersiz öncesi ve sonrası arasında %21.51; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %38.23; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-3.09; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %13.75; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-20.25; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-29.89’luk fark oranı bulunmuştur.

Tablo 4.10. Gruplardaki Egzersize Bağlı Nötrofil ($10^3\mu\text{L}$) Değişimi

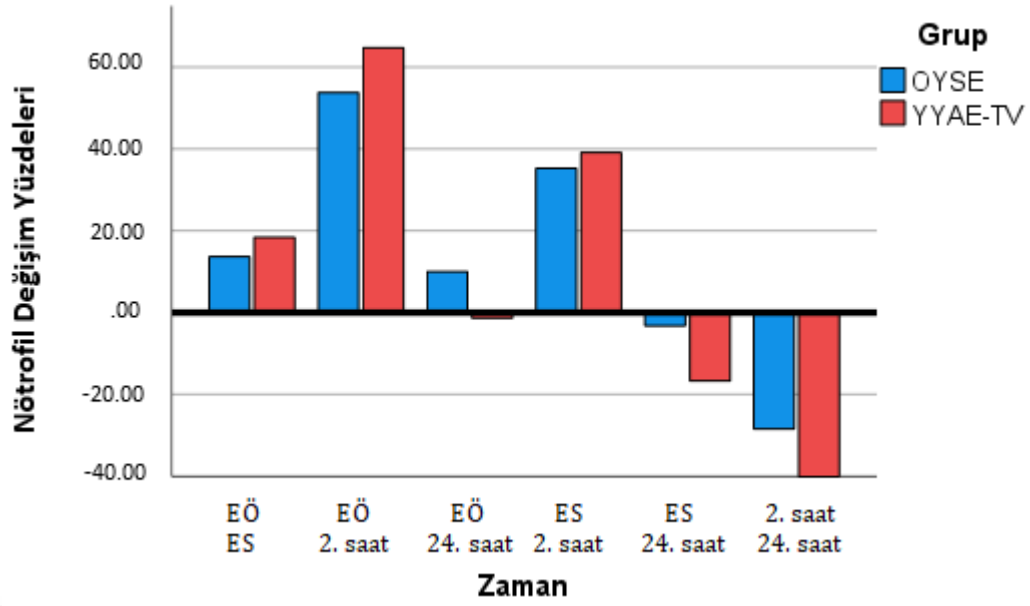
EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
				f	p	f	p	f	p
X±SS									
A	3.29±0.73	3.74±1.95	5.06±1.59	3.62±1.33	16.25 η^2_p : 0.475	.001*	1.01 η^2_p : 0.054	.326	.782 η^2_p : 0.042
B	3.69±0.89	4.37±1.29	6.08±2.16	3.64±1.22					
T	3.49±0.82	4.05±1.64	5.57±1.92	3.63±1.24					

*: $p < 0.05$, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A: Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B: Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi; ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.10’da tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Nötrofil ($10^3\mu\text{L}$) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=16.25$; $p=0.001 < 0.05$; $\eta^2_p=0.475$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, grup ($f=1.01$; $p=0.326 > 0.05$; $\eta^2_p=0.054$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=0.782$; $p=0.509 > 0.05$; $\eta^2_p=0.042$) ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir.

**Şekil 4.9. Nötrofil Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim**

Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Nötrofil ($10^3\mu\text{L}$) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Nötrofil ($10^3\mu\text{L}$) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.9).



Şekil 4.10. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Nötrofil ($10^3 \mu\text{L}$) Değişim Yüzdeleri

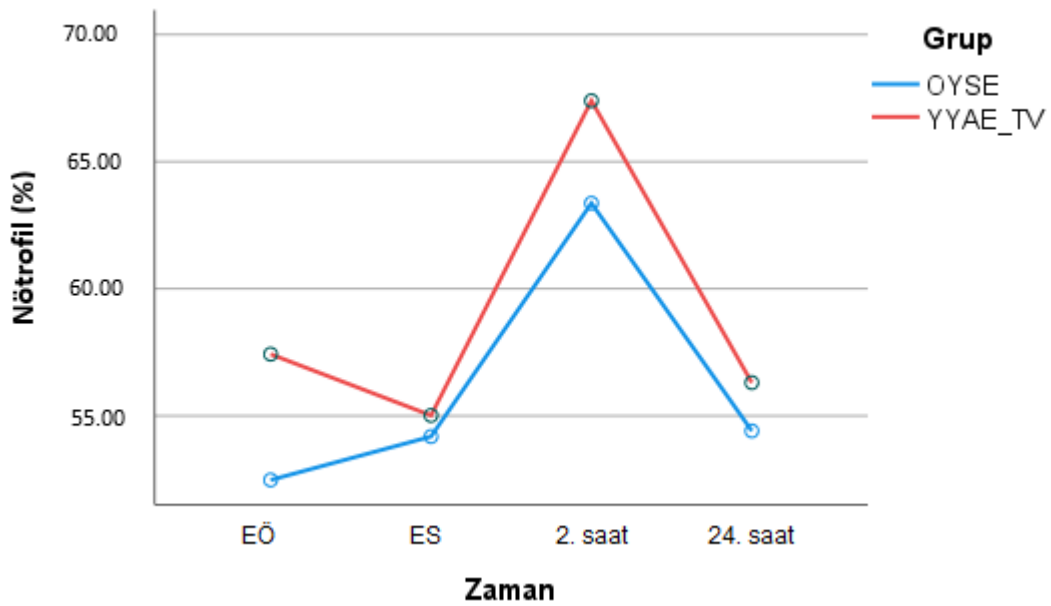
Şekil 4.10'da gruplarda ölçüm zamanlarına göre Nötrofil ($10^3 \mu\text{L}$) değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası arasında %13.67; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %53.79; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %10.03; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %35.29; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-3.20; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-28.45'lik değişim saptanmıştır. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise egzersiz öncesi ve sonrası arasında %18.42; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %64.76; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-1.35; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %39.13; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-16.70; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında % -40.13'lük değişim bulunmuştur.

Tablo 4.11. Gruplardaki Egzersize Bağlı Nötrofil (%) Değişimi

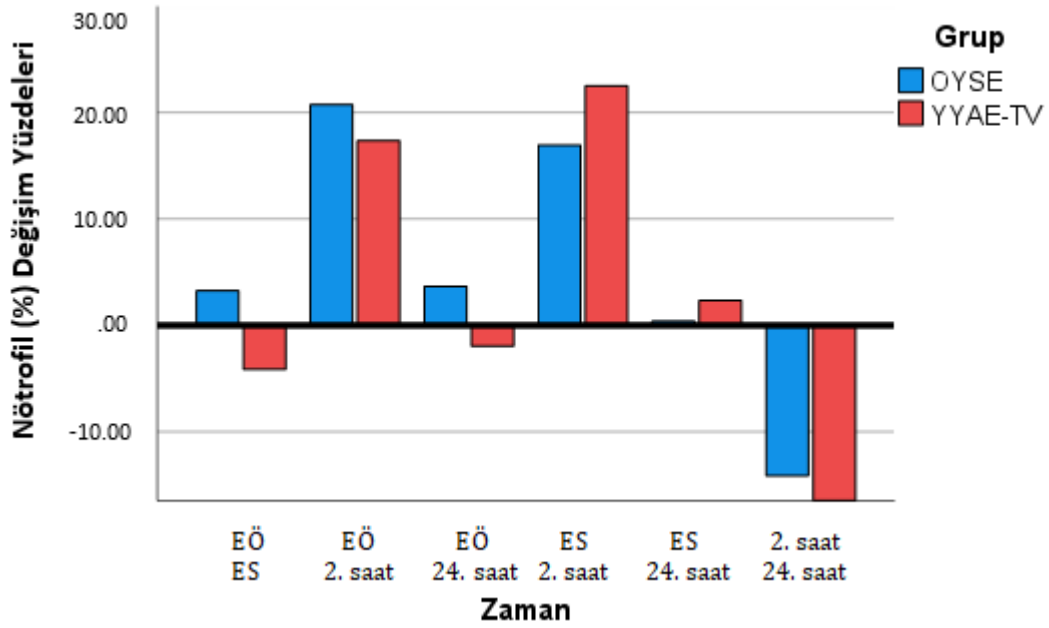
	EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
					f	p	f	p	f	p
	X±SS									
A	52.48±7.19	54.19±9.49	63.37±5.50	54.41±6.95	16.30	.001*	1.47	.241	.538	0.617
B	57.43±5.5	55.02±7.89	67.40±9.41	56.31±5.62						
					η^2_p : 0.475		η^2_p : 0.076		η^2_p : 0.029	
T	54.95±6.73	54.60±8.50	65.38±7.78	55.36±6.23						

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi; ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.11’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Nötrofil (%) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=16.30$; $p=0.001<0.05$; $\eta^2_p=0.475$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, grup ($f=1.47$; $p=0.241>0.05$; $\eta^2_p=0.076$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=0.538$; $p=0.617>0.05$; $\eta^2_p=0.029$) ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir.

**Şekil 4.11. Nötrofil (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim**

Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Nötrofil (%) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Nötrofil (%) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.11).



Şekil 4.12. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Nötrofil (%) Değişim Yüzdeleri

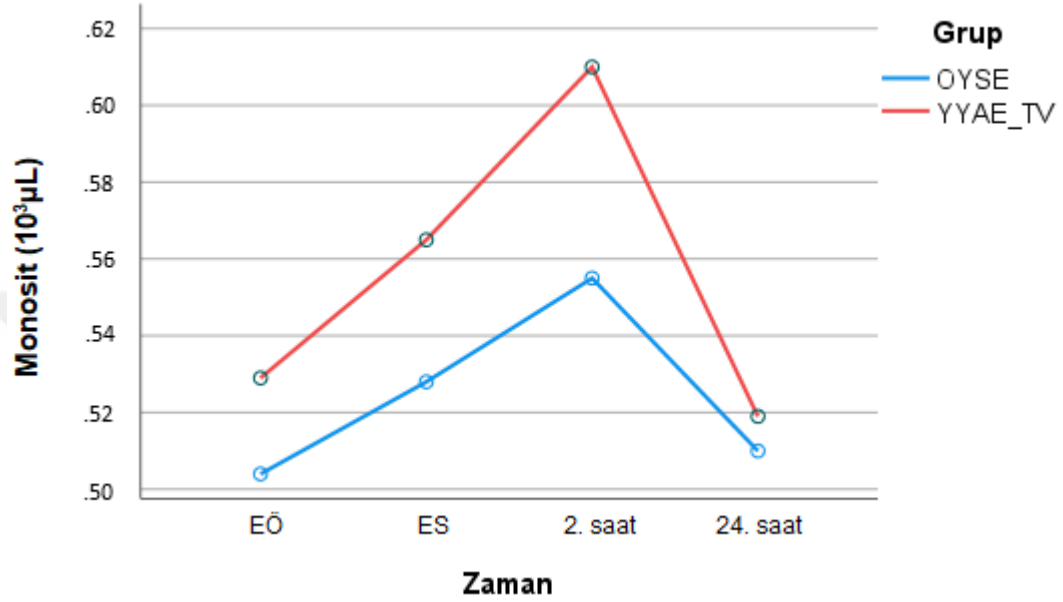
Şekil 4.12’de gruplarda ölçüm zamanlarına göre Nötrofil (%) değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası arasında %3.25; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %20.75; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %3.67; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %16.94; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %0.40; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-14.13’lük değişim belirlenmiştir. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise egzersiz öncesi ve sonrası arasında %-4.13; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %17.36; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-1.95; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %22.50; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %2.34; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-16.45’lik değişim bulunmuştur.

Tablo 4.12. Gruplardaki Egzersize Bağlı Monosit ($10^3\mu\text{L}$) Değişimi

	EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
	X±SS				f	p	f	p	f	p
A	0.50±0.10	0.52±0.22	0.55±0.17	0.51±0.24						
B	0.52±0.13	0.56±0.12	0.61±0.13	0.51±0.07	2.34	.084	.251	.622	.217	.884
					η^2_p : 0.115		η^2_p : 0.014		η^2_p : 0.012	
T	0.51±0.11	0.54±0.17	0.58±0.15	0.51±0.17						

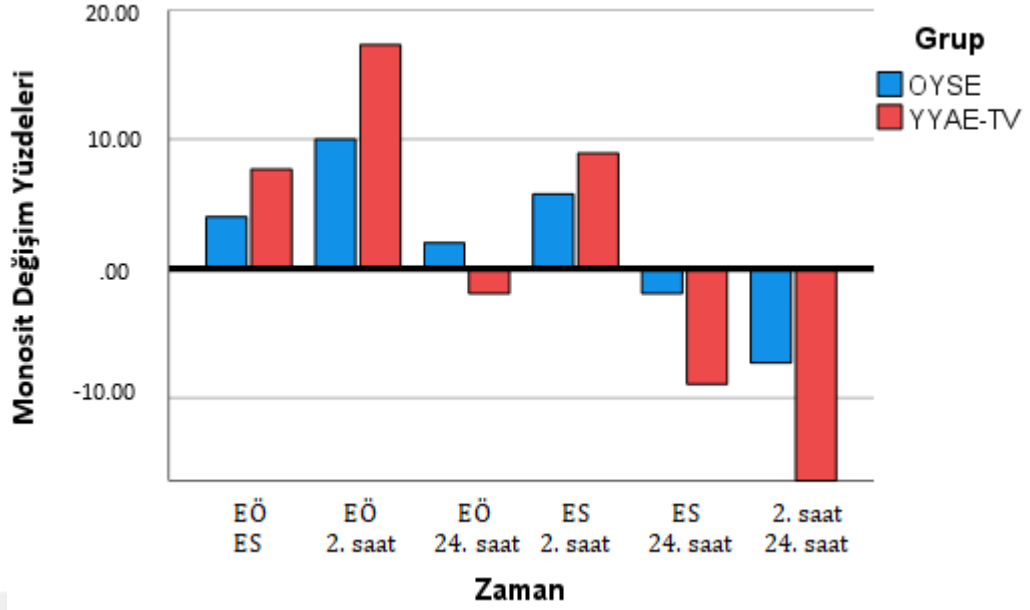
*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam

Tablo 4.12’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Monosit ($10^3 \mu\text{L}$) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=2.34$; $p=0.084>0.05$; $\eta^2_p=0.115$), grup ($f=0.251$; $p=0.622>0.05$; $\eta^2_p=0.014$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=0.217$; $p=0.884>0.05$; $\eta^2_p=0.012$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.13. Monosit ($10^3 \mu\text{L}$) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim

Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Monosit ($10^3 \mu\text{L}$) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Monosit ($10^3 \mu\text{L}$) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.13).



Şekil 4.14. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Monosit ($10^3 \mu\text{L}$) Değişim Yüzdeleri

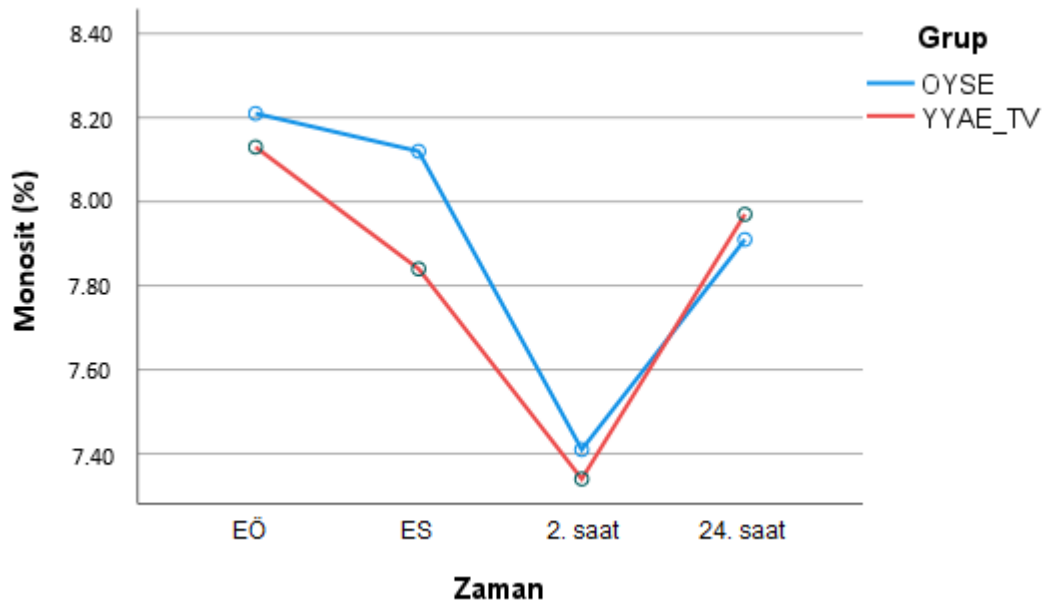
Şekil 4.14’de gruplarda ölçüm zamanlarına göre Monosit ($10^3 \mu\text{L}$) değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası arasında %4.00; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %10.00; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında % 2.00; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %5.76; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-1.92; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-7.27’lik değişim tespit edilmiştir. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise egzersiz öncesi ve sonrası arasında %7.69; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %17.30; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-1.92; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %8.92; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-8.92; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-16.39’luk değişim belirlenmiştir.

Tablo 4.13. Gruplardaki Egzersize Bağlı Monosit (%) Değişimi

	EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
	X±SS				f	p	f	p	f	p
A	8.21±1.22	8.12±1.19	7.41±0.98	7.91±1.74						
B	8.13±2.22	7.84±1.59	7.34±1.60	7.97±1.96	2.50	.069	.022	.883	.105	.957
T	8.17±1.74	7.98±1.38	7.37±1.29	7.94±1.80	η^2_p : 0.122		η^2_p : 0.001		η^2_p : 0.006	

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.13’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Monosit (%) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=2.50$; $p=0.069>0.05$; $\eta^2_p=0.122$), grup ($f=0.022$; $p=0.883>0.05$; $\eta^2_p=0.001$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=0.105$; $p=0.957>0.05$; $\eta^2_p=0.006$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir.

**Şekil 4.15. Monosit (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim**

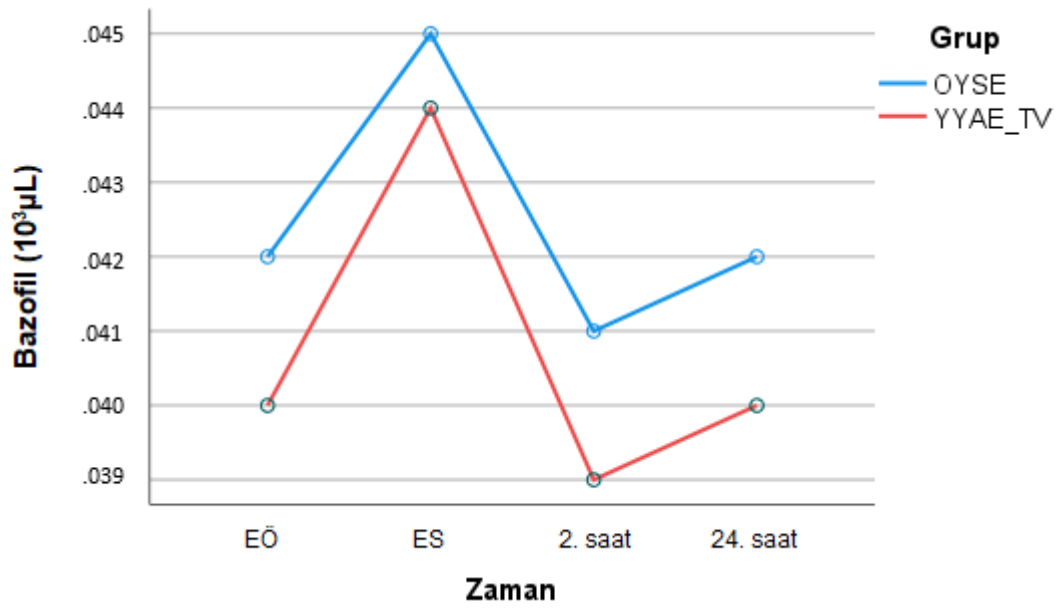
Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Monosit (%) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Monosit (%) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.15).

Tablo 4.14. Gruplardaki Egzersize Bağlı Bazofil ($10^3\mu\text{L}$) Değişimi

	EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
	X±SS				f	p	f	p	f	p
A	0.042±0.02	0.045±0.02	0.041±0.01	0.042±0.01	1.04	.381	.072	.792	.017	.997
B	0.040±0.08	0.044±0.09	0.039±0.09	0.040±0.08						
					$\eta^2_{p:}$ 0.055		$\eta^2_{p:}$ 0.004		$\eta^2_{p:}$ 0.001	
T	0.041±0.01	0.044±0.01	0.040±0.01	0.041±0.01						

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.14’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Bazofil ($10^3\mu\text{L}$) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=1.04$; $p=0.381>0.05$; $\eta^2_p=0.055$), grup ($f=0.072$; $p=0.792>0.05$; $\eta^2_p=0.004$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=0.017$; $p=0.997>0.05$; $\eta^2_p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.16. Bazofil ($10^3\mu\text{L}$) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim

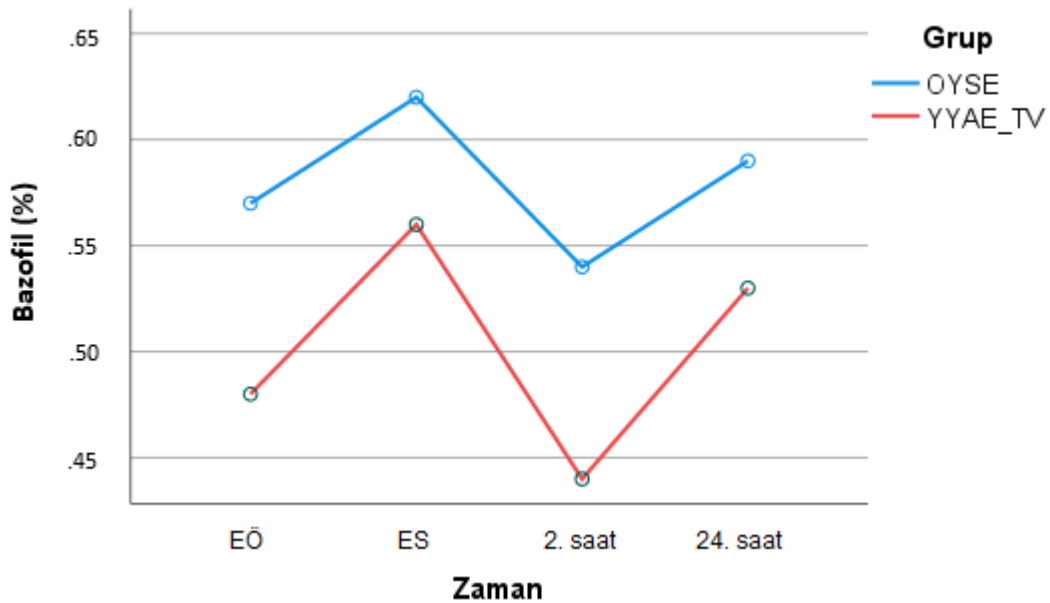
Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Bazofil ($10^3\mu\text{L}$) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Bazofil ($10^3\mu\text{L}$) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.16).

Tablo 4.15. Gruplardaki Egzersize Bağlı Bazofil (%) Değişimi

	EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
					f	p	f	p	f	p
A	0.57±0.18	0.62±0.28	0.54±0.19	0.59±0.20						
B	0.48±0.18	0.56±0.14	0.44±0.27	0.53±0.17	2.15	.104	.958	.341	.122	.947
T	0.52±0.18	0.59±0.22	0.49±0.23	0.56±0.18	η^2_p : 0.107		η^2_p : 0.051		η^2_p : 0.007	

*:p<0,05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası

Tablo 4.15’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Bazofil (%) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=2.15$; $p=0.104>0.05$; $\eta^2_p=0.107$), grup ($f=0.958$; $p=0.341>0.05$; $\eta^2_p=0.051$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=0.122$; $p=0.947>0.05$; $\eta^2_p=0.007$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.17. Bazofil (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim

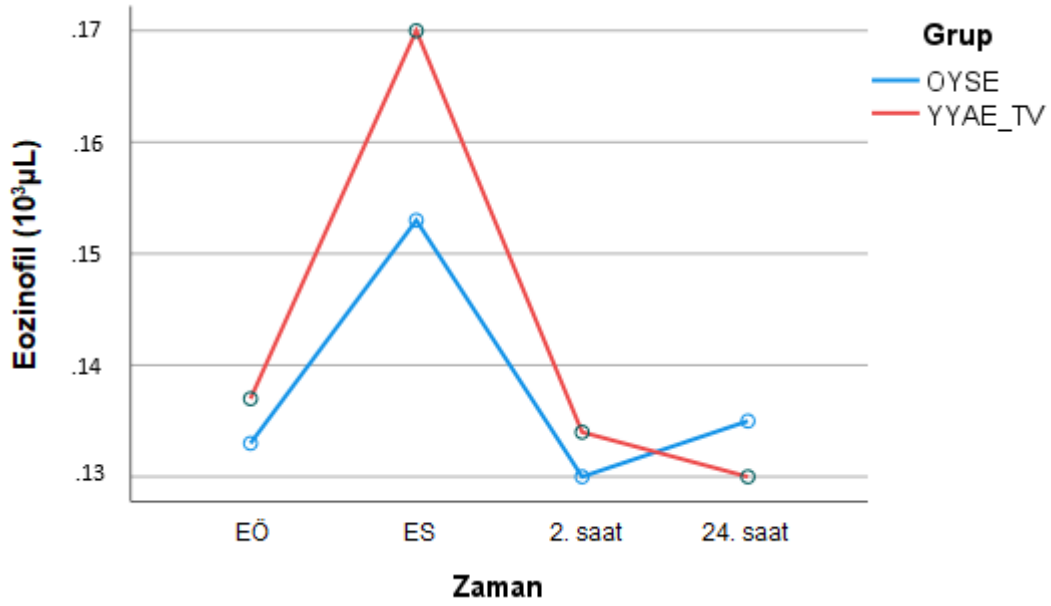
Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Bazofil (%) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Bazofil (%) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.17).

Tablo 4.16. Gruplardaki Egzersize Bağlı Eozinofil ($10^3\mu\text{L}$) Değişimi

EÖ		ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
					f	p	f	p	f	p
X±SS										
A	0.13±0.12	0.15±0.07	0.13±0.08	0.13±0.04	1.18	.314	.026	.873	.120	.869
B	0.13±0.08	0.17±0.06	0.13±0.08	0.13±0.08						
					η^2_p : 0.062		η^2_p : 0.001		η^2_p : 0.007	
T	0.13±0.10	0.16±0.07	0.13±0.08	0.13±0.06						

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.16’da tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Eozinofil ($10^3\mu\text{L}$) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=1.18$; $p=0.314>0.05$; $\eta^2_p=0.062$), grup ($f=0.026$; $p=0.873>0.05$; $\eta^2_p=0.001$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=0.120$; $p=0.869>0.05$; $\eta^2_p=0.007$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir.

**Şekil 4.18. Eozinofil ($10^3\mu\text{L}$) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim**

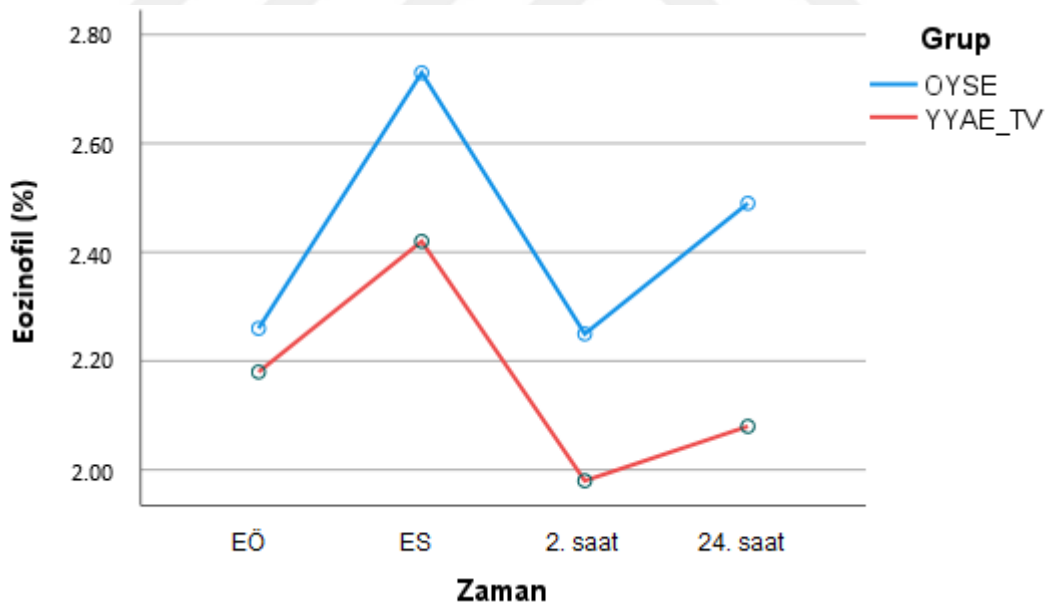
Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Eozinofil ($10^3\mu\text{L}$) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Eozinofil ($10^3\mu\text{L}$) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.18).

Tablo 4.17. Gruplardaki Egzersize Bağlı Eozinofil (%) Değişimi

	EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
	X±SS				f	p	f	p	f	p
A	2.26±1.69	2.73±2.30	2.25±2.68	2.49±1.26						
B	2.18±1.05	2.42±0.84	1.98±0.92	2.08±1.00	.785	.424	.194	.665	.097	.838
					η^2_p : 0.042		η^2_p : 0.011		η^2_p : 0.005	
T	2.22±1.37	2.57±1.69	2.11±1.95	2.28±1.13						

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.17’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Eozinofil (%) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=0.785$; $p=0.424>0.05$; $\eta^2_p=0.042$), grup ($f=0.194$; $p=0.665>0.05$; $\eta^2_p=0.011$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=0.097$; $p=0.838>0.05$; $\eta^2_p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.19. Eozinofil (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim

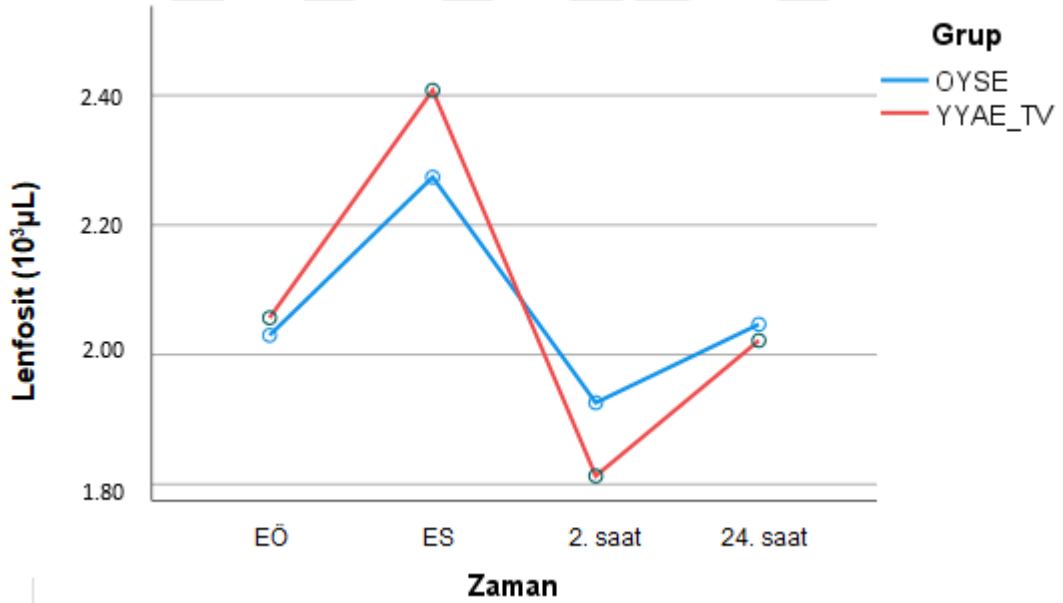
Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Eozinofil (%) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Eozinofil (%) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.19).

Tablo 4.18. Gruplardaki Egzersize Bağlı Lenfosit ($10^3\mu\text{L}$) Değişimi

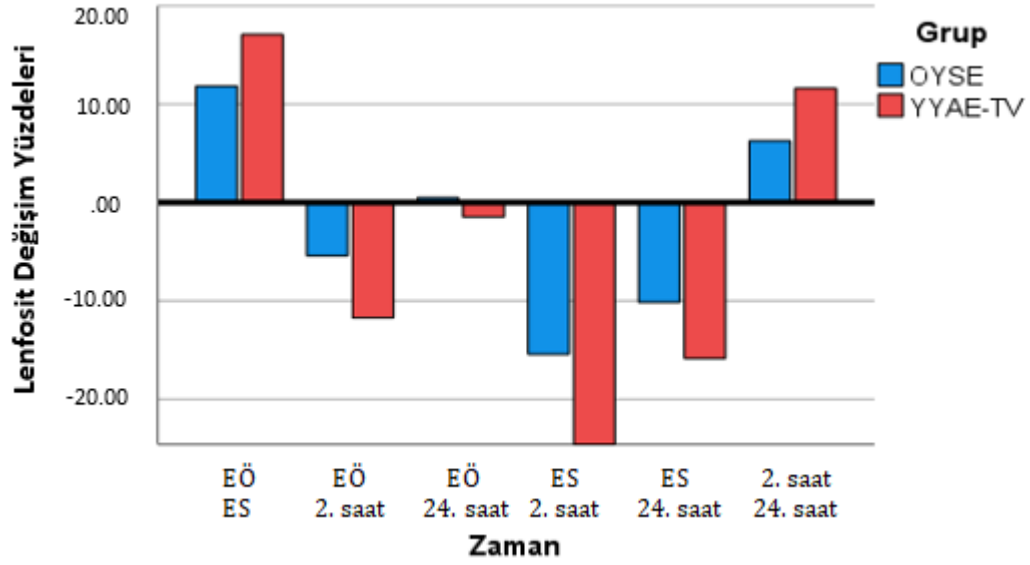
EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
				f	p	f	p	f	p
A	2.03±0.50	2.27±0.72	1.92±0.22	2.04±0.49	7.53 $\eta^2_p: .295$	.001* $\eta^2_p: .001$	.971 $\eta^2_p: .001$	.521 $\eta^2_p: .028$	.670
B	2.05±0.23	2.40±0.39	1.81±0.41	2.02±0.37					
T	2.04±0.38	2.34±0.57	1.86±0.32	2.03±0.42					

*: $p < 0.05$, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A: Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B: Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.18’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Lenfosit ($10^3\mu\text{L}$) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin ($f=7.53$; $p=0.001 < 0.05$; $\eta^2_p=0.295$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, grup ($f=0.001$; $p=0.971 > 0.05$; $\eta^2_p=0.001$) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin ($f=0.521$; $p=0.670 > 0.05$; $\eta^2_p=0.028$) ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir.

**Şekil 4.20. Lenfosit ($10^3\mu\text{L}$) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim**

Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Lenfosit ($10^3\mu\text{L}$) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Lenfosit ($10^3\mu\text{L}$) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.20).



Şekil 4.21. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Lenfosit ($10^3 \mu\text{L}$) Değişim Yüzdeleri

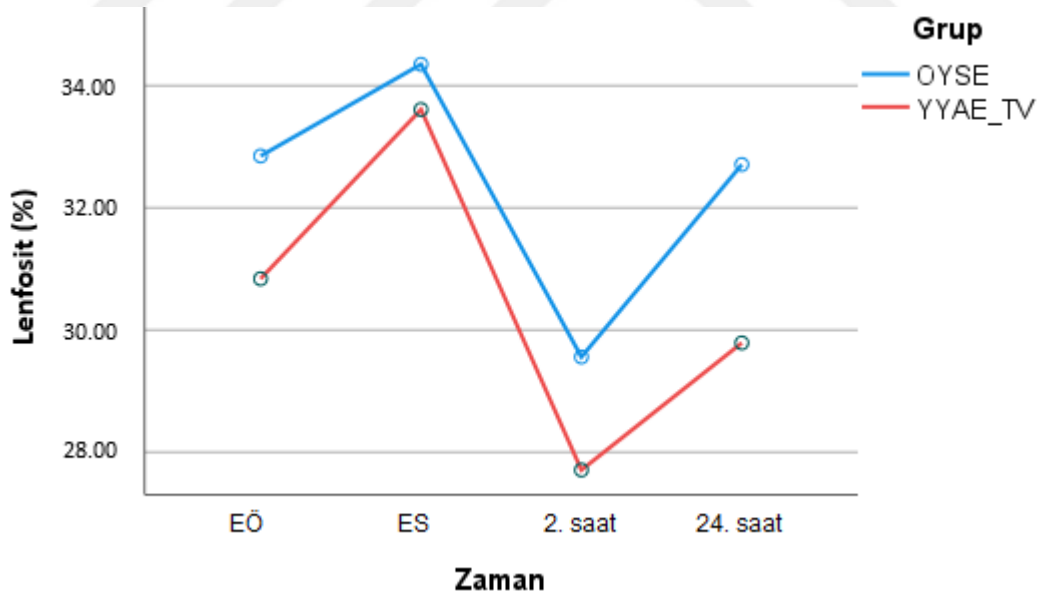
Şekil 4.21’de gruplarda ölçüm zamanlarına göre Lenfosit ($10^3 \mu\text{L}$) değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası arasında %11.82; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-5.41; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %0.49; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-15.41; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-10.13; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %6.25’lik değişim saptanmıştır. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise egzersiz öncesi ve sonrası arasında %17.07; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-11.70; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-1.46; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-24.58; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-15.83; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %11.60’lık değişim bulunmuştur.

Tablo 4.19. Gruplardaki Egzersize Bağlı Lenfosit (%) Değişimi

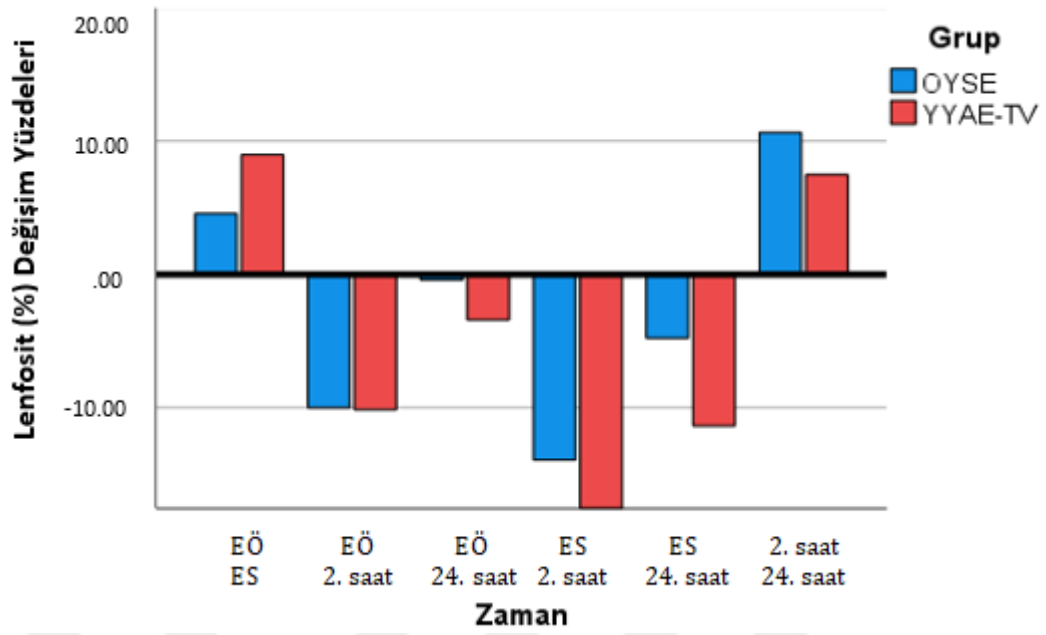
	EÖ	ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
					f	p	f	p	f	p
A	32.85±6.59	34.35±8.72	29.56±6.57	32.71±8.14						
B	30.84±4.77	33.61±8.32	27.71±7.69	29.79±5.21	4.21	.010*	.524	.478	.174	.914
					η^2_p : 0.190		η^2_p : 0.028		η^2_p : 0.010	
T	31.84±5.69	33.98±8.30	28.63±7.02	31.25±6.82						

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.19’da tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında Lenfosit (%) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin (f=4.21; p=0.010<0.05; η^2_p =0.190) istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu, grup (f=0.524; p=0.478>0.05; η^2_p =0.028) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin (f=0.174; p=0.914>0.05; η^2_p =0.010) ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir.

**Şekil 4.22. Lenfosit (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim**

Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen Lenfosit (%) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta Lenfosit (%) egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.22).



Şekil 4.23. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre Lenfosit (%) Değişim Yüzdeleri

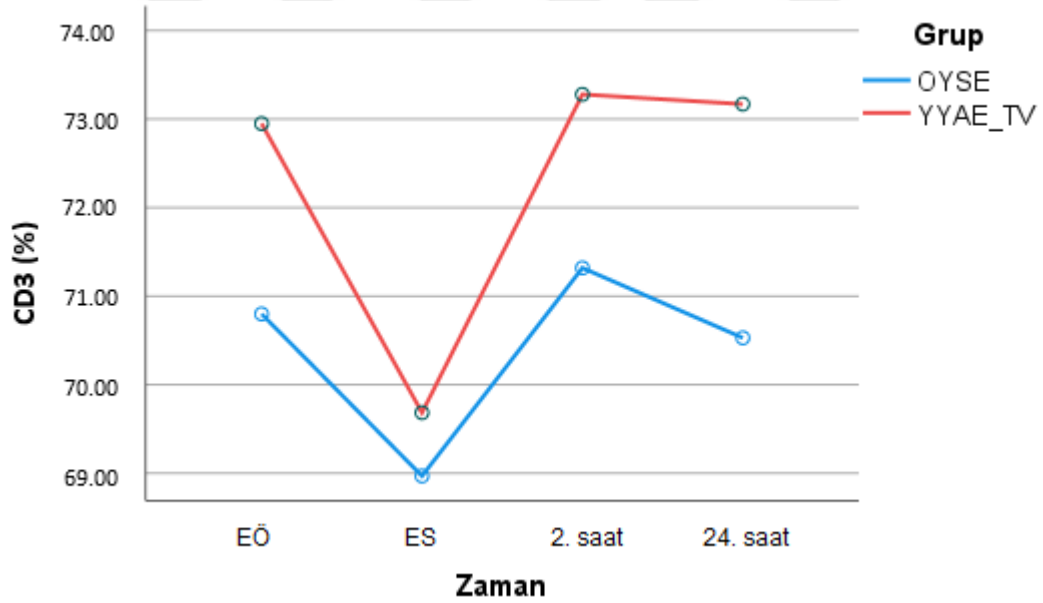
Şekil 4.23’de gruplarda ölçüm zamanlarına göre Lenfosit (%) değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası arasında %4.56; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-10.01; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-0.42; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-13.94; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-4.77; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %10.65’lik değişim belirlenmiştir. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise egzersiz öncesi ve sonrası arasında %8.98; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-10.14; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-3.40; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %-17.55; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-11.36; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %7.50’lik değişim tespit edilmiştir.

Tablo 4.20. Gruplardaki Egzersize Bağlı CD3⁺ (%) Değişimi

EÖ		ES	2. saat	24. saat	Zaman		Grup		Grup x Zaman	
X±SS					f	p	f	p	f	p
A	70.80±6.24	68.97±6.56	71.32±4.89	70.53±5.23						
B	72.95±6.54	69.68±6.97	73.28±6.48	73.17±6.10	8.70	.001*	.500	.489	.794	.502
					η^2_p : 0.326		η^2_p : 0.027		η^2_p : 0.042	
T	71.87±6.32	69.32±6.60	72.30±5.68	71.85±5.69						

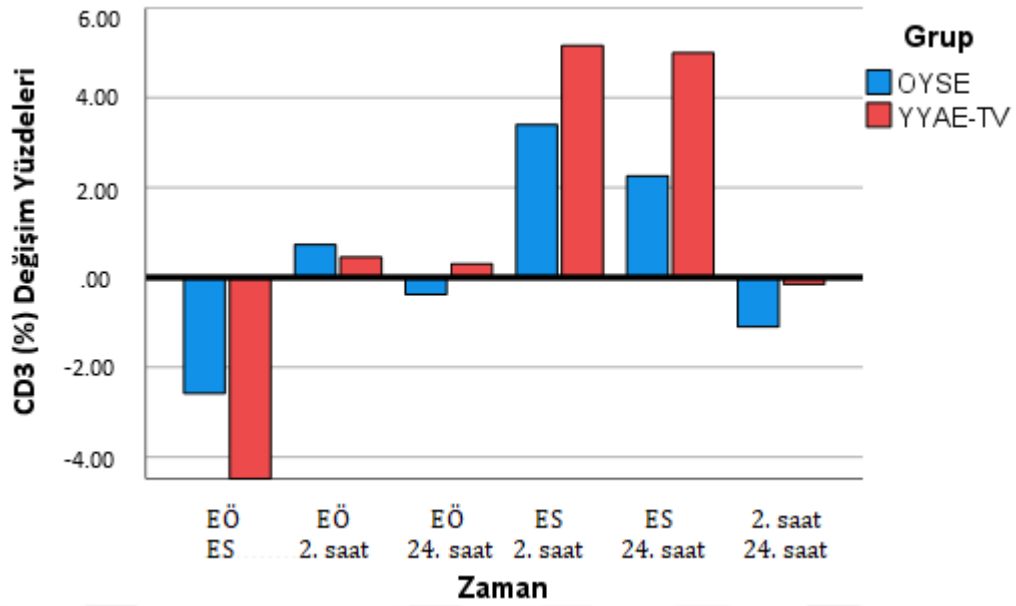
*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, A:Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); B:Tüm vücut yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu (YYAE-TV), T: Toplam, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası.

Tablo 4.20’de tekrarlı ölçümlerde karışık desen ANOVA analizine göre; egzersiz grupları arasında CD3⁺ (%) değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin (f=8.70; p=0.001<0.05; η^2_p =0.326) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, grup (f=0.500; p=0.489>0.05; η^2_p =0.027) ve etkileşim (grup x zaman) ortak etkisinin (f=0.794; p=0.502>0.05; η^2_p =0.042) ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.24. CD3⁺ (%) Parametresinde Meydana Gelen Zamana Bağlı Değişim

Gerçekleştirilen analizde her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen CD3⁺ (%) değişiminin (etkileşim etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta CD3⁺(%) değişimi egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır (Şekil 4.24).



Şekil 4.25. Gruplarda Ölçüm Zamanlarına Göre CD3⁺ (%) Değişim Yüzdeleri

Şekil 4.25’da gruplarda ölçüm zamanlarına göre CD3⁺ (%) değişim yüzdeleri gösterilmiştir. OYSE grubu incelendiğinde egzersiz öncesi ve sonrası arasında %-2.58; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %0.73; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-0.38; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %3.40; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %2.26; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-1.10’luk değişim bulunmuştur. YYAE-TV grubu incelendiğinde ise egzersiz öncesi ve sonrası arasında %-4.48; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %0.45; egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %0.30; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat arasında %5.16; egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %5.00; egzersiz sonrası 2. saat ve egzersiz sonrası 24. saat arasında %-0.15’lik değişim saptanmıştır.

Tablo 4.21. OYSE Grubu Açısından Parametrelerin Zamansal Değişimi

Parametreler	EÖ	ES	2. saat	24. saat	f	p	η^2_p
	$\bar{X} \pm SS$						
ACTH (pg/ml)	13.42±2.24	24.87±6.21	18.58±3.87	16.58±7.02	10.82	0.001*	0.546
Kortizol (pg/ml)	9.92±4.14	13.94±3.00	10.81±4.22	9.63±3.05	3.04	0.046*	0.253
IL-6 (pg/ml)	3.37±1.23	5.10±4.61	3.98±2.85	3.42±2.18	1.33	0.287	0.129
WBC (10 ³ µL)	6.11±0.77	6.96±2.06	7.87±1.82	6.38±1.79	6.53	0.002*	0.421
Nötrofil (10 ³ µL)	3.29±0.73	3.74±1.95	5.06±1.59	3.62±1.33	6.03	0.014*	0.401
Nötrofil (%)	52.48±7.19	54.19±9.49	63.37±5.50	54.41±6.95	6.44	0.002*	0.417
Monosit (10 ³ µL)	0.50±0.10	0.52±0.22	0.55±0.17	0.51±0.24	0.45	0.717	0.048
Monosit (%)	8.21±1.22	8.12±1.19	7.41±0.98	7.91±1.74	1.45	0.248	0.139
Bazofil (10 ³ µL)	0.042±0.02	0.045±0.02	0.041±0.01	0.042±0.01	0.31	0.708	0.033
Bazofil (%)	0.57±0.18	0.62±0.28	0.54±0.19	0.59±0.20	0.48	0.698	0.051
Eozinofil (10 ³ µL)	0.13±0.12	0.15±0.07	0.13±0.08	0.13±0.04	0.32	0.666	0.035
Eozinofil (%)	2.26±1.69	2.73±2.30	2.25±2.68	2.49±1.26	0.31	0.629	0.034
Lenfosit (10 ³ µL)	2.03±0.50	2.27±0.72	1.92±0.22	2.04±0.49	1.66	0.198	0.156
Lenfosit (%)	32.85±6.59	34.35±8.72	29.56±6.57	32.71±8.14	1.88	0.156	0.173
CD3 ⁺ (%)	70.80±6.24	68.97±6.56	71.32±4.89	70.53±5.23	2.61	0.071	0.225

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, pg/ml:1 Mililitre başına pikogram, WBC: Toplam beyaz kan hücresi (toplam lökosit), ACTH: Adrenokortikotropik hormon, IL-6: İnterlökin-6, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası, OYSE: Orta yoğunluk sürekli egzersiz.

OYSE modalitesi açısından parametrelerin zamansal değişimini tespit etmek amacıyla tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans istatistiksel analiz testi kullanılmıştır. Tablo 4.21’de gerçekleştirilen analiz sonucunda elde edilen tanımlayıcı bulgular gösterilmiştir. Bu bağlamda katılımcıların parametreler açısından dört farklı zamanda ölçülen (EÖ, ES, 2. saat, 24. saat) değer ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda ACTH (f=10.82; p=0.001<0.05; η^2_p =0.546), Kortizol (f=3.04; p=0.046<0.05; η^2_p =0.253), WBC (f=6.53; p=0.002<0.05; η^2_p =0.421), Nötrofil (f=6.03; p=0.014<0.05; η^2_p =0.401), Nötrofil (%) (f=4.32; p=0.013<0.05; η^2_p =0.417) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. IL-6, Monosit, Monosit (%), Bazofil, Bazofil (%), Eozinofil, Eozinofil (%), Lenfosit, Lenfosit (%) ve CD3⁺ (%) parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p>0.05).

Tablo 4.22. OYSE Grubu Açısından Parametrelerin Çoklu Karşılaştırmaları

Parametre	Zaman	Zaman	OF	SH	p
ACTH (pg/ml)	EÖ	ES	-11.44	1.46	0001*
		2. saat	-5.15	1.25	0.016*
Kortizol (pg/ml)	ES	EÖ	4.01	0.97	0.015*
		24.saat	4.30	1.26	0.046*
WBC ($10^3\mu\text{L}$)	2. saat	EÖ	1.76	0.43	0.017*
		24. saat	1.49	0.34	0.011*
Nötrofil ($10^3\mu\text{L}$)	2. saat	EÖ	1.77	0.49	0.035*
		ES	1.32	0.21	0.001*
		24. saat	1.44	0.33	0.012*
Nötrofil (%)	2. saat	EÖ	10.89	3.22	0.049*
		ES	9.18	2.23	0.016*
		24. saat	8.96	2.58	0.042*

*:p<0.05, OF: Ortalamalar farkı, SH: Standart hata, (%): Yüzde, pg/ml:1 Mililitre başına pikogram, Orta yoğunluk sürekli egzersiz grubu (OYSE); WBC: Toplam beyaz kan hücresi (toplam lökosit), ACTH: Adrenokortikotropik hormon, IL-6: İnterlökin-6, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası.

Grup içi parametrelerin zamansal (EÖ, ES, 2. saat, 24. saat) değişimlerini belirlemek için gerçekleştirilen “tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi” sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmıştır (Tablo 4.21). Tablo 4.22’de istatistiksel olarak anlamlı farkın hangi ölçüm zaman diliminden kaynakladığını belirlemek için çoklu karşılaştırmalar gerçekleştirmiş ve “Bonferroni” istatistik analizi sonucunda elde edilen tanımlayıcı bulgular gösterilmiştir. Bu bağlamda, ACTH parametresinde egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamalarının egzersiz öncesi değer ortalamasından yüksek olması; Kortizol parametresinde egzersiz sonrası değer ortalamasının egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat değer ortalamalarından yüksek olması; WBC parametresinde egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamasının egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat değer ortalamasından yüksek olması; Nötrofil parametresinde egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamasının egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat değer ortalamalarından yüksek olması; Nötrofil (%) parametresinde egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamasının egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat değer ortalamalarından yüksek olması Tablo 4.17’de gösterilen ve istatistiksel olarak meydana gelen farkın kaynağını oluşturmaktadır.

Tablo 4.23. YYAE-TV Grubu Açısından Parametrelerin Zamansal Değişimi

Parametreler	EÖ	ES	2. saat	24. saat	f	p	η^2_p
	$\bar{X} \pm SS$						
ACTH (pg/ml)	14.07±2.13	35.76±10.34	19.94±5.91	17.70±6.06	20.42	0.001*	0.694
Kortizol (pg/ml)	8.75±2.22	17.90± 3.58	11.41±4.79	10.72±2.58	22.66	0.001*	0.716
IL-6 (pg/ml)	3.44±1.16	6.21±2.64	4.49±1.34	3.71±0.93	15.22	0.001*	0.628
WBC (10 ³ µL)	6.46±0.93	7.85±1.23	8.93±2.06	6.26±1.41	15.88	0.001*	0.638
Nötrofil (10 ³ µL)	3.69±0.89	4.37±1.29	6.08±2.16	3.64±1.22	10.54	0.001*	0.540
Nötrofil (%)	57.43±5.50	55.02±7.89	67.40±9.41	56.31±5.62	10.95	0.002*	0.549
Monosit (10 ³ µL)	0.52±0.13	0.56±0.12	0.61±0.13	0.51±0.07	2.92	0.052	0.245
Monosit (%)	8.13±2.22	7.84±1.59	7.34±1.60	7.97±1.96	1.17	0.339	0.115
Bazofil (10 ³ µL)	0.040±0.08	0.044±0.09	0.039±0.09	0.040±0.08	0.93	0.440	0.094
Bazofil (%)	0.48±0.18	0.56±0.14	0.44±0.27	0.53±0.17	2.51	0.079	0.219
Eozinofil (10 ³ µL)	0.13±0.08	0.17±0.06	0.13±0.08	0.13±0.08	0.97	0.379	0.098
Eozinofil (%)	2.18±1.05	2.42±0.84	1.98±0.92	2.08±1.00	1.03	0.359	0.103
Lenfosit (10 ³ µL)	2.05±0.23	2.40±0.39	1.81±0.41	2.02±0.37	8.09	0.006*	0.473
Lenfosit (%)	30.84±4.77	33.61±8.32	27.71±7.69	29.79±5.21	2.46	0.123	0.215
CD3 (%)	72.95±6.54	69.68±6.97	73.28±6.48	73.17±6.10	6.58	0.002*	0.423

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, η^2_p : Kısmi eta kare, pg/ml:1 Mililitre başına pikogram, WBC: Toplam beyaz kan hücresi (toplam lökosit), ACTH: Adrenokortikotropik hormon. IL-6: İnterlökin-6, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası, YYAE-TV: Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz-tüm vücut.

YYAE-TV modalitesi açısından parametrelerin zamansal değişimini tespit etmek amacıyla tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analiz testi kullanılmıştır. Tablo 4.23'de gerçekleştirilen istatistiksel analiz sonucunda elde edilen tanımlayıcı bulgular gösterilmiştir. Bu bağlamda katılımcıların parametreler açısından dört farklı zamanda ölçülen (EÖ, ES, 2. saat, 24. saat) değer ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda ACTH (f=20.42; p=0.001<0.05; η^2_p =0.694), Kortizol (f=22.66; p=0.001<0.05; η^2_p =0.716), IL-6 (f=15.22; p=0.001<0.05; η^2_p =0.628); WBC (f=15.88; p=0.001<0.05; η^2_p =0.638), Nötrofil (f=10.54; p=0.001<0.05; η^2_p =0.540), Nötrofil(%) (f=10.95; p=0.002<0.05; η^2_p =0.549), Lenfosit (f=8.09; p=0.006<0.05; η^2_p =0.473) ve CD3 (%) (f=6.58; p=0.002<0.05; η^2_p =0.423) değer ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Monosit, Monosit (%), Bazofil, Bazofil (%), Eozinofil, Eozinofil (%) ve Lenfosit (%) parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.24. YYAE-TV Grubu Açısından Parametrelerin Çoklu Karşılaştırmaları

Parametreler	Zaman	Zaman	OF	SH	p
ACTH (pg/ml)	EÖ	2. saat	-5.86	1.73	0.048*
	ES	EÖ	21.68	3.22	0.001*
		2. saat	15.81	4.07	0.022*
		24. saat	18.06	4.30	0.014*
Kortizol (pg/ml)	ES	EÖ	9.15	1.14	0.001*
		2. saat	6.49	0.81	0.001*
		24. saat	7.18	1.08	0.001*
IL-6 (pg/ml)	ES	EÖ	2.77	0.53	0.003*
		24. saat	2.49	0.66	0.028*
	2. saat	EÖ	1.05	0.28	0.029*
WBC ($10^3\mu\text{L}$)	EÖ	ES	-1.39	0.24	0.002*
		2. saat	-2.46	0.54	0.008*
	24. saat	ES	-1.59	0.34	0.008*
		2. saat	-2.67	0.54	0.005*
Nötrofil ($10^3\mu\text{L}$)	2. saat	EÖ	2.39	0.58	0.015*
		24. saat	2.44	0.66	0.030*
Nötrofil (%)	2. saat	EÖ	9.97	2.38	0.014*
		ES	12.3	3.63	0.047*
		24. saat	11.09	2.53	0.011*
Lenfosit ($10^3\mu\text{L}$)	ES	EÖ	0.35	0.09	0.037*
		2. saat	0.59	0.17	0.046*
		24. saat	0.38	0.10	0.028*
CD3 (%)	ES	EÖ	-3.26	0.95	0.047*
		2. saat	-3.59	1.06	0.049*
		24. saat	-3.48	0.97	0.036*

*:p<0.05, OF: Ortalamalar farkı, SH: Standart hata, (%): Yüzde, pg/ml:1 Mililitre başına pikogram, WBC: Toplam beyaz kan hücresi (toplam lökosit), ACTH: Adrenokortikotropik hormon, IL-6: İnterlökin-6, EÖ: Egzersiz öncesi, ES: Egzersiz sonrası, YYAE-TV: Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz-tüm vücut.

Grup içi parametrelerin zamansal (EÖ, ES, 2. saat, 24. saat) değişimlerini belirlemek için gerçekleştirilen “tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi” sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir (Tablo 4.23). Tablo 4.24’de istatistiksel olarak anlamlı farkın hangi ölçüm zaman diliminden kaynakladığını belirlemek için gerçekleştirilen “Bonferroni” çoklu karşılaştırmaları sonucunda elde edilen tanımlayıcı bulgular gösterilmiştir. Bu bağlamda, ACTH parametresinde egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamalarının egzersiz öncesi değer ortalamasından yüksek olması ile birlikte egzersiz sonrası değer ortalamalarının egzersiz öncesi, egzersiz

sonrası 2. Saat ve 24. saat değer ortalamalarından yüksek olması; Kortizol parametresinde egzersiz sonrası değer ortalamasının egzersiz öncesi, egzersiz sonrası 2. saat ve 24. saat değer ortalamalarından yüksek olması; IL-6 parametresinde egzersiz sonrası değer ortalamalarının egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat değer ortalamalarından yüksek olması ile birlikte egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamalarının egzersiz öncesi değer ortalamalarından yüksek olması; WBC parametresinde egzersiz öncesi değer ortalamasının egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamasından düşük olması ile birlikte egzersiz sonrası 24. saat değer ortalamalarının egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamalarından düşük olması; Nötrofil parametresinde egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamalarının egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat değer ortalamalarından yüksek olması; Nötrofil (%) parametresinde egzersiz sonrası 2. saat değer ortalamasının egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 24. saat değer ortalamalarından yüksek olması; Lenfosit parametresinde egzersiz sonrası değer ortalamalarının egzersiz öncesi, egzersiz sonrası 2. saat ve 24. saat değer ortalamalarından yüksek olması; CD3 (%) parametresinde ise egzersiz sonrası değer ortalamalarının egzersiz öncesi, egzersiz sonrası 2. saat ve 24. saat değer ortalamalarından düşük olması Tablo 4’de gösterilen ve istatistiksel olarak meydana gelen farkın kaynağını oluşturmaktadır.

Tablo 4.25. Kontrol Grubu Açısından Parametrelerin Zamansal Değişimi

Parametre	Zaman	N	$\bar{X}$	SS	SH	t	p	Cohen's d
ACTH (pg/ml)	EÖ	10	14.75	3.32	1.05	0.831	0.428	0.263
	24. saat	10	13.82	3.92	1.24			
Kortizol (pg/ml)	EÖ	10	11.64	2.61	0.82	1.151	0.280	0.364
	24. saat	10	11.03	2.35	0.74			
IL-6 (pg/ml)	EÖ	10	4.13	3.06	0.97	0.188	0.855	0.060
	24. saat	10	3.89	2.41	0.76			
WBC ($10^3\mu\text{L}$)	EÖ	10	6.00	1.37	0.43	-0.024	0.981	-0.008
	24. saat	10	6.01	1.19	0.37			
Nötrofil ($10^3\mu\text{L}$)	EÖ	10	3.60	1.12	0.35	-0.190	0.854	-0.060
	24. saat	10	3.69	1.00	0.31			
Nötrofil (%)	EÖ	10	59.33	7.26	2.29	-0.496	0.632	-0.157
	24. saat	10	60.39	5.43	1.71			
Monosit ($10^3\mu\text{L}$)	EÖ	10	0.46	0.14	0.04	0.027	0.979	0.008
	24. saat	10	0.46	0.09	0.03			
Monosit (%)	EÖ	10	7.82	1.88	0.59	0.685	0.510	0.217
	24. saat	10	7.53	1.81	0.57			
Bazofil ($10^3\mu\text{L}$)	EÖ	10	0.030	0.013	0.004	-1.500	0.168	-0.474
	24. saat	10	0.032	0.012	0.003			
Bazofil (%)	EÖ	10	0.54	0.29	0.09	-0.466	0.653	-0.147
	24. saat	10	0.58	0.30	0.09			
Eozinofil ($10^3\mu\text{L}$)	EÖ	10	0.14	0.13	0.04	0.510	0.622	0.161
	24. saat	10	0.13	0.15	0.04			
Eozinofil (%)	EÖ	10	2.36	1.79	0.56	0.919	0.382	0.290
	24. saat	10	2.24	1.82	0.57			
Lenfosit ($10^3\mu\text{L}$)	EÖ	10	1.92	0.37	0.11	1.488	0.171	0.471
	24. saat	10	1.85	0.32	0.10			
Lenfosit (%)	EÖ	10	29.95	6.05	1.91	0.149	0.885	0.047
	24. saat	10	29.75	5.67	1.79			
CD3⁺ (%)	EÖ	10	68.10	4.38	1.38	0.011	0.991	0.003
	24. saat	10	68.09	6.02	1.90			

*:p<0.05, $\bar{X}$: Ortalama, SS: Standart sapma, (%): Yüzde, pg/ml:1 Mililitre başına pikogram, Cohen'd: Etki büyüklüğü, WBC: Toplam beyaz kan hücresi (toplam lökosit), ACTH: Adrenokortikotropik hormon, IL-6: İnterlökin-6.

Tablo 4.25'de eşleştirilmiş t-test (paired t-test) istatistiksel analizi gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası 24. saat değer ortalamalarının karşılaştırılması neticesinde ise istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanılmamıştır (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Farklı egzersiz modalitelerinin, organizmada meydana getirdiği uyarım ve değişim süreçleri farklılık gösterebilmektedir. Bununla birlikte egzersiz, vücudun maruz kaldığı en güçlü streslerden bir tanesi olarak gösterilebilir. Vücut egzersiz kaynaklı ortaya çıkan strese, hormonal ve bağışıklık sistemlerinde meydana gelen fizyolojik değişikliklerle yanıt verebilir. Dolayısıyla bu araştırma, farklı uyaran büyüklüğüne sahip egzersiz modalitelerinin bazı bağışıklık fonksiyonu belirteçleri ile, ACTH, kortizol hormonu ve IL-6 parametreleri üzerine etkilerini belirlemeyi amaçlamıştır. Araştırmada elde edilen temel bulgular: OYSE modalitesinde ACTH ve kortizol hormon konsantrasyonları ile birlikte toplam lökosit, nötrofil, yüzde nötrofil parametrelerinde ölçümler arasında zamana bağlı olarak (egzersiz öncesi, egzersiz sonrası, 2 saat sonra, 24 saat sonra) istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkarırken, YYAE-TV modalitesinde ACTH, kortizol hormon konsantrasyonları ile birlikte IL-6 ve toplam lökosit, nötrofil, yüzde nötrofil, lenfosit, yüzde CD3⁺ parametrelerinde ölçümler arasında zamana bağlı olarak (egzersiz öncesi, egzersiz sonrası, 2 saat sonra, 24 saat sonra) istatistiksel olarak anlamlı fark meydana gelmiştir. Kontrol grubunda ise tüm parametreler açısından ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farka rastlanmamıştır. Ayrıca, YYAE-TV ve OYSE modaliteleri ACTH parametresinde farklı etkiler ortaya çıkarırken, bağışıklık fonksiyonu belirteçleri ile birlikte, IL-6 ve kortizol yanıtları üzerinde benzer etkiler ortaya çıkarmasına rağmen, YYAE-TV modalitesi, OYSE modalitesine kıyasla bağışıklık, IL-6, ACTH ve Kortizol yanıtlarında daha büyük değişiklikler ortaya çıkarmıştır.

Araştırmada YYAE-TV ve OYSE modaliteleri açısından katılımcıların ACTH ve kortizol hormon konsantrasyonlarında egzersiz sonrası zamanlarda değişiklikler gösterilmiştir. ACTH hormonu değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin, grup ve etkileşim ortak etkisinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Her iki egzersiz modalitesinde, ACTH hormonu konsantrasyon değerleri egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saatte yükselmesine rağmen farklı etkiler (etkileşim etkisi) ortaya çıkarmıştır. Bu bağlamda, YYAE-TV modalitesinde egzersiz sonrası ölçüm zamanında meydana gelen artışlar OYSE modalitesine göre anlamlı derecede daha yüksektir. Kortizol hormonu değişimi gözlemlendiğinde ise zamana bağlı ana etkinin istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı saptanmış, grup ve etkileşim ortak etkisinin ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda, her iki egzersiz

modalitesinde, kortizol hormonu konsantrasyon değerleri egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında anlamlı derecede artmasına rağmen, etkileşim etkisinin benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta kortizol hormonu konsantrasyon değerleri egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır. 24 saat sonra ise hem ACTH hem de kortizol hormon konsantrasyon değerleri egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. Bu bağlamda, literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda orta ılımlı şiddette gerçekleştirilen 30 dakikalık aerobik egzersiz modalitelerinin ACTH ve kortizol hormon konsantrasyonlarında egzersiz öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artışlara sebep olduğu rapor edilmiştir (423, 424). Dahası, gerçekleştirilen çalışmalarda egzersiz sonrası ACTH artışları gösterilirken ACTH'nin etkisi altında salgılanan kortizol hormon düzeyinde de paralel bir artış olduğu bildirilmiştir (425, 426). Literatürde, 30 dakikalık düşük (%40 VO_{2maks}), orta (%60 VO_{2maks}) ve yüksek (%80 VO_{2maks}) yoğunluklarında gerçekleştirilen egzersiz modalitelerinde ACTH ve kortizol hormonu plazma konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir araştırmada, orta ve yüksek yoğunluklu gerçekleştirilen egzersiz modalitelerinin ACTH ve kortizol düzeylerini egzersiz öncesine kıyasla anlamlı derecede arttırdığı bildirilmiştir (427). Benzer şekilde farklı bir araştırmada da yüksek yoğunluklu aralıklı ve sürekli orta yoğunluklu egzersizden sonra ACTH ve kortizol hormonlarında artışlar bildirilmesine rağmen, sürekli orta yoğunluklu egzersize kıyasla yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizden sonra ACTH ve kortizol konsantrasyonlarındaki artışların önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (428). Farrell ve arkadaşları, sağlıklı ve formda olan üç erkek ve üç kadın katılımcı üzerinde gerçekleştirdikleri araştırmada 20 dakikalık akut kademeli (%65 VO_{2maks} ve %80 VO_{2maks}) aerobik egzersiz uygulaması sonrasında ACTH ve kortizol seviyelerinde hem erkeklerde hem de kadınlarda anlamlı artışların meydana geldiğini bildirmişlerdir (429). Literatürde gerçekleştirilen çalışmaların birçoğu araştırma sonuçlarımızı desteklemesine rağmen özellikle orta-ılımlı şiddette uygulanan egzersiz modalitelerinde ACTH ve kortizol hormon konsantrasyonlarında anlamlı farklılık bildirmeyen araştırmalarla da karşılaşmak mümkündür. Bu bağlamda, Nieman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırmada orta yoğunlukta egzersiz, kortizol konsantrasyonlarında egzersiz öncesi seviyelere göre önemli bir artışa (%11'lik artma) neden olmazken, yüksek yoğunluklu egzersiz hem egzersizden hemen sonra (%46'lık artma) hem de 1 saatlik toparlanma sürecini takiben (%27'lik artma) önemli artışlara yol açmıştır (318). Jacks ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırmada ise VO_{2maks} 'ın %45 ve 60'ında gerçekleştirilen 60 dakikalık egzersizin kortizol

seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (430). Benzer şekilde, MKAH'nın %50'si veya %80'inde gerçekleştirilen 20 dakikalık koşu egzersizi sonrasında da ACTH ve kortizol düzeylerinde anlamlı herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir (431). Literatürde fiziksel egzersizin, ACTH ve kortizol hormonu plazma seviyelerini arttıran güçlü bir uyarıcı olduğu gösterilmesine rağmen, farklı egzersiz modalitelerine bağlı olarak ACTH ve kortizol hormon düzeylerinde meydana gelebilecek değişimlerden sorumlu rasyonel mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır ve konu hakkında tartışmalar devam etmektedir. Ancak, farklı araştırmalardan elde edilen ACTH ve kortizol hormon düzeyleri hakkındaki sonuçların genel olarak araştırma bulgularımızı destekler nitelikte ve literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Araştırmamızda egzersiz gruplarında (YYAE-TV ve OYSE) IL-6 sitokin değişimi gözlemlendiğinde zamana bağlı ana etkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlenirken, grup etkisinin ve etkileşim ortak etkisinin ise anlamsız olduğu tespit edilmiştir. OYSE modalitesinde ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen IL-6 konsantrasyonu egzersiz öncesi değerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrası (%51.33) ve egzersiz sonrası 2. saat ölçüm zamanında (%18.10) artmış, 24 saat sonra ise egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. YYAE modalitesinde ise ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiştir. IL-6 özelinde egzersiz öncesi değerlere kıyasla egzersiz sonrası (%80.52) ve egzersiz sonrası 2. saat ölçüm zamanında (%30.52) artış görüldüğü ve 24 saat sonra ise egzersiz öncesi değerlere geri döndüğü belirlenmiştir. Bu noktada zamana bağlı ana etkinin YYAE-TV kaynaklı olduğu düşünülebilir. Ayrıca, her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen IL-6 sitokin değişiminin (etkileşim ortak etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta IL-6 sitokini egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır. Bununla birlikte, her iki modalite açısından zirve IL-6 yanıtları egzersizden hemen sonra meydana gelmiştir. Kontrol grubunda ise elde edilen ölçüm sonucunda IL-6 sitokin konsantrasyonları değişmemiştir. Literatürde konu ile ilgili gerçekleştirilen araştırmalarda fiziksel egzersiz uygulamalarının IL-6 konsantrasyonlarını arttırabilme potansiyeline sahip olabileceği bildirilmektedir. Bu bağlamda, yüksek yoğunluklu aralıklı ve sürekli orta yoğunluklu döngüyü takiben IL-6 konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir araştırmada, IL-6 yanıtının, orta yoğunluklu egzersize göre yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizden sonra daha fazla arttığı gösterilmiştir (393). Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin hacim uyumlu kararlı durum egzersizine karşı inflamatuvar ve metabolik tepkiler üzerindeki

etkisinin karşılaştırıldığı farklı bir araştırmada ise her iki egzersiz protokolünde de toplam hacim eşleştğinde IL-6 düzeylerinin egzersiz öncesi değerlere kıyasla egzersizden hemen sonra ve 30. dakikalarda arttığı ancak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz protokolünde artışların daha yüksek olduğu bildirilmiştir (432). Brown ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen yürüme egzersiz yoğunluğunun sistemik sitokinler üzerine akut etkilerinin incelendiği araştırmada ise rastgele yüksek yoğunluklu aralıklı yürüyüş (3 set VO_{2maks} 'ın %80'inde 5 dakika koşu ardından VO_{2maks} 'ın %30'inde 5 dakika yürüyüş) egzersizi ve orta yoğunluklu yürüyüş (30 dakika VO_{2maks} 'ın %60'inde yürüyüş) egzersiz gruplarına ayrılan sağlıklı erkek katılımcıların egzersizden hemen sonra, egzersizden 2, 4, 24 ve 48 saat sonra IL-6 konsantrasyonlarında meydana gelen değişimler gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, her iki durumda da egzersizi takiben (egzersiz sonrası, 2. Saat, 4. Saat) IL-6'da artışların gözlemlendiğini, zirve IL-6'nın egzersizden hemen sonra meydana geldiğini ve 24. saatte IL-6'nın başlangıç düzeyine döndüğünü bildirmişlerdir (433). Benzer şekilde, antrenmanlı erkek koşucular üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, koşucular orta ve yüksek yoğunluklu egzersiz gruplarına ayrılmışlardır. Orta yoğunluklu egzersiz grubu VO_{2maks} 'ın %60'ında, yüksek yoğunluklu egzersiz grubu ise VO_{2maks} 'ın %85'inde 60 dakika boyunca koşu bandında koşu egzersizini tamamlamışlardır. Çalışmada, kan örnekleri ise egzersizden hemen önce ve sonra ve egzersizden 1 saat sonra alınmıştır. Araştırmacılar tarafından her iki denemeden sonra plazma IL-6 konsantrasyonunun egzersizden hemen sonra ve egzersizden 1 saat sonra, egzersiz öncesi değerlerin önemli ölçüde üzerine çıktığı rapor edilmiştir (434). Görüldüğü gibi literatürde gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen hem orta hem de şiddetli egzersizin ardından plazma IL-6'da artış gösteren sonuçlar genel olarak araştırma bulgularımızı desteklemektedir. Egzersiz ve IL-6 sitokini bağlamında gerçekleştirilen araştırmalar literatürde yeni bir başlık olmamasına rağmen, genel olarak sitokinlerin sinyal yolları ve vücut üzerindeki etkileri hala tam olarak anlaşılmamıştır. Egzersizin neden olabileceği IL-6 ekspresyonunun büyüklüğü konusunda ise tutarsız sonuçlarla karşılaşmak mümkündür. Bu bağlamda egzersiz sırasında ve sonrasındaki zamanlarda IL-6 kinetiğinin egzersiz modalitesine ve süresine bağlı olabileceği düşünülse de ilgili mekanizmaların daha iyi anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Araştırmaya dahil edilen katılımcıların toplam lökosit, nötrofil ve yüzde nötrofil konsantrasyonları egzersizden önce, hemen sonra, 2 saat ve 24 saat sonra ölçülmüştür. Araştırmada, egzersiz gruplarında toplam lökosit, nötrofil ve yüzde nötrofil

konsantrasyonları incelendiğinde zamana bağlı ana etkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlenirken, grup etkisinin ve etkileşim ortak etkisinin ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir. OYSE modalitesinde toplam lökosit ve nötrofil konsantrasyonu egzersiz öncesine nazaran egzersiz sonrası (sırayla %13.91 ve %13.67) ve 2. saat ölçüm zamanında (sırasıyla %28.80 ve %53.79) artmış, 24 saat sonra ise egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. YYAE-TV modalitesinde ise toplam lökosit ve nötrofil konsantrasyonu egzersiz öncesi değerlere kıyasla egzersiz sonrası (sırayla %21.51 ve %18.42) ve egzersiz sonrası 2. saat ölçüm zamanında (sırasıyla %38.23 ve %64.76) artmış, 24 saat sonra ise egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. Yüzde nötrofil konsantrasyonları ise hem OYSE hem de YYAE-TV modalitesinde egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrasında değişmezken, egzersiz sonrası 2 saat sonra artmıştır. Bununla birlikte, her iki modalite açısından zirve toplam lökosit, nötrofil ve yüzde nötrofil yanıtları egzersizden 2 saat sonra meydana gelmiştir. Ayrıca, her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen toplam lökosit, nötrofil ve yüzde nötrofil konsantrasyonu değişiminin (etkileşim ortak etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta toplam lökosit, nötrofil ve yüzde nötrofil konsantrasyonları egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır. Kontrol grubunda elde edilen ölçümler sonucunda ise istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. Fiziksel egzersizin bağışıklık fonksiyonlarında değişikliğine yol açtığı (435, 436), değişen yoğunluk ve sürelerdeki egzersizin toplam lökosit konsantrasyonlarında artışa neden olduğu literatürde iyi dökümanite olmuş bir konudur. Bununla birlikte hem fiziksel hem de psikolojik stres dolaşımındaki lökositlerde artışa neden olabilmektedir (437). Bu bağlamda, akut düşük hacimli yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ve aerobik egzersizin lökosit sayısı ve redoks durumu üzerindeki etkilerinin incelendiği araştırmada, aerobik egzersiz grubu 30 dakika boyunca VO_{2maks} da bisiklet sürme egzersizini uygularken yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubu ise aralarına 4 dakikalık dinlenme ile dört adet 30 saniyelik sprint performansını gerçekleştirmişlerdir. Araştırmada toplam lökosit konsantrasyonlarının egzersiz öncesi değerlere göre egzersiz sonrası arttığı ancak yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz grubunda meydana gelen artışların aerobik egzersize kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiş, 24 saat sonra ise lökosit konsantrasyonlarının egzersiz öncesi değerlere döndüğü gösterilmiştir (438). Radom-Aizik ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırmada, 19-29 yaş aralığındaki 12 sağlıklı erkek 30 dakika boyunca VO_{2maks} 'ın %50'sinde bisiklet egzersizi yapmışlardır. Araştırma sonucunda egzersiz öncesine göre

katılımcıların toplam lökosit konsantrasyonlarında %78.6, nötrofil konsantrasyonlarında %43.8 artışların meydana geldiği rapor edilmiştir (439). Sürekli egzersiz (VO_{2maks} 'ın %70'inde 45 dakika koşu) ile sprint aralıklı egzersizin karşılaştırıldığı bir araştırmada (20 saniyeden oluşan 6 set sprint egzersizi, döngüler arası dinlenme 2 dakika) katılımcıların kan örnekleri egzersiz öncesi, sonrası, egzersizden 2 saat ve 24 saat sonra alınmıştır. Egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, dolaşımdaki lökositlerin her iki modalitede de egzersiz sonrasında ve egzersizden 2 saat sonra arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışmada sprint aralıklı egzersiz grubundaki artışların sürekli egzersize kıyasla daha yüksek olduğu ve anlamlı bir etkileşim etkisi meydana geldiği gösterilmiştir (440). Dahası, yüksek ve orta yoğunluklu egzersizin bağışıklık fonksiyonları üzerindeki etkilerinin incelendiği araştırmada Nieman ve arkadaşları hem yüksek (%80 VO_{2maks} 'ta 45 dakika koşu) hemde orta ılımlı yoğunlukta (%50 VO_{2maks} 'ta 45 yürüyüş) gerçekleştirilen egzersiz sonrası ve egzersizden 2 saat sonra toplam lökosit ve nötrofil konsantrasyonlarında egzersiz öncesine kıyasla artışların meydana geldiğini bildirmişlerdir (318). Ünal ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ise aerobik ve anaerobik akut egzersizlerin bağışıklık parametreleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Araştırmada aerobik grup VO_{2maks} 'ın %50'sinde 30 dk, anaerobik grup VO_{2maks} 'ın %75'inde 20 dk, bisiklet egzersizini tamamlamışlardır. Egzersiz sonrasında hem aerobik hemde anaerobik grupta toplam lökosit ve nötrofil sayısında artış olduğu tespit edilmiştir. Aerobik ve anaerobik egzersizlerin lökositler üzerindeki etkilerine bakıldığında ise değişimlerin anaerobik grupta daha bariz olduğu belirtilmiştir (441). On beş sağlıklı kadın katılımcı üzerinde gerçekleştirilen araştırmada ise %60 VO_{2maks} 'ta 45 dakika yürüyüş egzersizi gönüllülerin nötrofil sayılarında oturmaya kıyasla ılımlı ve kısa süreli değişikliklere neden olmuştur (442). Akut submaksimal egzersizin lökosit ve lökosit alt grupları üzerine etkilerinin incelendiği bir araştırmada, sağlıklı sekiz erkek katılımcı %75 VO_{2maks} 'ta 20 dakikalık bisiklet ergometri egzersizini deneyimlemişler ve egzersizden hemen sonra nötrofillerde ani bir artış olmadığı, ancak egzersizden 2 saat sonra nötrofil sayılarının önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir (443). Yüksek ve düşük yoğunluklu egzersiz seanslarının lökosit sayıları üzerindeki akut etkilerinin incelendiği farklı bir araştırmada, VO_{2maks} 'ın %80'inde gerçekleştirilen yüksek yoğunluklu egzersizin, sağlıklı katılımcılarda egzersizden 2 saat sonra nötrofil konsantrasyonunu arttırdığı gözlemlenirken, VO_{2maks} 'ın %40'ında gerçekleştirilen düşük yoğunluklu egzersiz nötrofil sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (444). Natale ve arkadaşları tarafından sağlıklı erkek katılımcılar üzerinde

gerçekleştirilen bir çalışmada, katılımcılara üç farklı egzersiz türü (%90 VO_{2maks} 5 dakikalık bisiklet ergometri egzersizi, %60 VO_{2maks} 2 saatlik bisiklet ergometri egzersizi ve bir tekrar maksimumunun %60 ile 70'inde 3 set 10 tekrarlı standart bir direnç egzersiz devresi) uygulanmıştır. Araştırma sonucunda, her üç egzersiz türünün toplam lökosit ve nötrofil konsantrasyon düzeylerini arttırdığı, uzun süreli egzersizin ise en büyük artışı tetiklediği bildirilmiştir (445). Erkek sporcularda antrenman yoğunluğu ve süresindeki değişikliklere karşı bağışıklık tepkisinin incelendiği araştırmada ise 15 gönüllü 1 hafta arayla %85 VO_{2maks} 'ta 30 dk ve %60 VO_{2maks} 'ta 1.5 saat koşu egzersizini tamamlamışlardır. Araştırmada egzersiz öncesine kıyasla egzersiz sonrasında her iki koşulda toplam lökosit konsantrasyon düzeyinin arttığı, yüzde nötrofil konsantrasyonlarının ise %60 VO_{2maks} 'ta 1.5 saat koşu egzersizinden sonra yükseldiğini, %85 VO_{2maks} 'ta 30 dakika koşu egzersizi sonrası ise istatistiksel olarak anlamlı olmasada azaldığı bulunmuştur (446). Egzersiz sonrası toplam lökosit ve nötrofil konsantrasyonlarında meydana gelen artışlardan sorumlu muhtemel mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da çok faktörlü olduğu varsayılmaktadır. Bu bağlamda lökosit ve nötrofil konsantrasyonlarının egzersiz yoğunluğu, egzersiz süresi, stres hormonları, katekoleminler ve sitokinlerde meydana gelen değişikliklerle birlikte has hasarı fenomeni ve buna bağlı anabolik/katabolik süreçlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (216, 447-449).

Araştırmada, egzersizden sonra, 2 saat ve 24 saat sonraki ölçüm zamanlarında egzersiz öncesine kıyasla bazofil, yüzde bazofil, eozinofil ve yüzde eozinofil konsantrasyonlarında önemli değişiklikler gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, YYAE-TV ve OYSE arasında istatistiksel olarak farka saptanmamıştır. Başka bir deyişle, YYAE-TV ve OYSE modalitelerinde bazofil, yüzde bazofil, eozinofil ve yüzde eozinofil konsantrasyonlarında zamana bağlı benzer etkiler görülmüştür. Bazofil, yüzde bazofil, eozinofil ve yüzde eozinofil konsantrasyonları hem OYSE hem de YYAE-TV modalitesinde egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrasında, egzersiz sonrası 2 ve 24 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı farka saptanmamıştır. Literatür araştırmaları incelendiğinde, eozinofil ve bazofil parametreleri egzersiz immünolojisi araştırmalarında çok az ilgi görmüştür. Dolayısıyla konu hakkında gerçekleştirilen araştırmalarda tartışmalı ve çelişkili bulgular göze çarpmaktadır. Sağlıklı insanlarda kısa ve orta-ılımlı yoğunlukta gerçekleştirilen egzersizin hematolojik parametreler üzerindeki etkilerinin incelendiği araştırmada katılımcılar 30 dk boyunca 5 km/s hızla koşu bandı yürüyüş egzersizini tamamlamışlardır. Egzersiz öncesi ve sonrası

120 dk içinde katılımcılardan kan örnekleri alınmış, gerçekleştirilen analizler sonucunda ise bazofil ve eozinofil konsantrasyonları egzersiz öncesi değerlerle kıyasla egzersiz sonrası 120. dakikada eozinofil konsantrasyonlarında anlamlı bir azalma meydana gelmiş, bazofil konsantrasyonlarında anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir (450). Fry ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen araştırmada ise antrenmanlı sekiz erkek katılımcı %1 eğimde ve 18 km/s'e ayarlanmış bir koşu bandında maksimum kapasitede koşu egzersizini tamamlamışlardır. Egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası gerçekleştirilen ölçümler sonucunda ise araştırmacılar hem eozinofil hem de bazofil konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir (294). %80 VO_{2maks} 'ta 45 dakika koşu (yüksek yoğunluk) ve %50 VO_{2maks} 'ta 45 yürüyüş (düşük yoğunluk) egzersiz modalitelerinde bağışıklık fonksiyonlarının karşılaştırıldığı araştırmada, eozinofil ve bazofil konsantrasyonlarının hem yüksek yoğunluklu hem de orta yoğunluklu egzersiz grubunda egzersiz öncesine kıyasla egzersiz sonrası, 1, 2 ve 3.5 saat sonrasında anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (318). Aerobik ve anaerobik egzersizin bağışıklık parametreleri üzerindeki akut etkilerinin incelendiği farklı bir araştırmada, 24 erkek sedanter üniversite öğrencisi iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup VO_{2maks} 'ın %50'sinde 30 dk, ikinci grup ise VO_{2maks} 'ın % 75'inde 20 dk bisiklet ergometrisi egzersizi tamamlamıştır. Araştırma sonucunda ise aerobik grupta eozinofil, yüzde eozinofil, bazofil ve yüzde bazofil konsantrasyonlarının egzersiz öncesi değerlerine kıyasla egzersiz sonrasında anlamlı olarak değişmediği gözlemlenmiştir. Anerobik grupta ise egzersiz öncesine nazaran egzersiz sonrasında eozinofil ve yüzde eozinofil konsantrasyonlarında artışların meydana geldiği bazofil ve yüzde bazofil konsantrasyon düzeylerinin ise anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (441). Sedanter erkeklerde akut yüksek yoğunluklu interval antrenmanının hematolojik parametreler üzerindeki etkilerinin incelendiği başka bir araştırmada, eozinofil sayılarının egzersizden hemen sonra önemli ölçüde arttığı, ancak egzersiz öncesi ve sonrası değerlerle karşılaştırıldığında egzersizden 3 ve 6 saat sonra önemli ölçüde azaldığı ve eozinofil yüzdelerinin tüm zaman aralıklarında değişmediği saptanmıştır. Bazofil sayılarının ise egzersizden hemen sonra önemli ölçüde arttığı, ancak egzersiz sonrası değerlere kıyasla egzersizden 3 ve 6 saat sonra önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, yüzde bazofil değerleri egzersizden 3 saat sonra en düşük seviyede iken egzersizden 6 saat sonra başlangıç düzeyine geri dönmüştür (451). Cimnastikçiler ve antrenmansız katılımcılardan oluşan gruplarda, anaerobik egzersizin hücrel bağışıklık tepkisinin karşılaştırıldığı başka bir araştırmada, egzersiz sonrası her iki

grupta bazofil ve eozinofil sayısındaki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (452). Bununla birlikte, 4 haftalık akut submaksimal egzersizin hem lökosit hem de lökosit alt grupları üzerindeki etkilerinin incelendiği araştırmada, egzersizden hemen ve 2 saat sonra eozinofil ve bazofil değerleri değişmemesine rağmen, egzersiz öncesi değerlere nazaran anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (443). Tomar ve Antony (2016) ise antrenmansız erkek katılımcılar üzerinde 16 haftalık rekreasyonel futbolun beyaz kan hücrelerini nasıl etkilediğini incelemiştir. 16 haftalık rekreasyon temelli futbol etkinliğinden sonra eozinofil sayılarında önemli bir azalma, bazofil sayılarında ise önemli ölçüde artışlar saptanmıştır (453). Farklı bir araştırmada, 4 aylık düzenli bisiklet antrenmanının sonucunda antrenman öncesi ve sonrası eozinofil, yüzde eozinofil, bazofil ve yüzde bazofil parametrelerinde anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (454). Dahası, Nieman ve arkadaşları, kapsamlı direnç egzersizinden hemen ve 2 saat sonra bazofil sayısının arttığını ve egzersizden 2 saat sonra eozinofil sayısının azaldığını göstermişlerdir (455).

Araştırmada, egzersiz öncesi değerle karşılaştırıldığında egzersizden sonra, 2 saat ve 24 saat sonra monosit ve yüzde monosit konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, YYAE-TV ve OYSE arasında hiçbir deneme farkı meydana gelmemiştir. Başka bir deyişle, YYAE-TV ve OYSE modalitelerinde monosit ve yüzde monosit konsantrasyonlarında zamana bağlı benzer etkiler görülmüştür. Monosit ve yüzde monosit konsantrasyonları hem OYSE hem de YYAE-TV modalitesinde egzersiz öncesine kıyasla egzersiz sonrasında, 2 ve 24 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunamamasına rağmen OYSE modalitesinde monosit konsantrasyonu egzersiz öncesine nazaran egzersiz sonrası ve 2. saat ölçüm zamanında yükselmiş ve 24 saat sonra egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. Yüzde monosit konsantrasyonu ise egzersiz öncesi değerlere nazaran egzersiz sonrası ve 2. saat ölçüm zamanında azalma eğilimi göstermiş ve 24 saat sonra egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. Gerçekleştirilen istatistiksel analiz sonucunda YYAE-TV modalitesinde meydana gelen değişimler gözlemlendiğinde ise monosit konsantrasyonu egzersiz öncesi değerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrası ve 2. saat ölçüm zamanında artma eğilimi göstermiş ve 24 saat sonra egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. Yüzde monosit konsantrasyon düzeylerinin egzersiz öncesi değerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrası ve 2. saat ölçüm zamanında azalma eğilimi göstermiş ve 24 saat sonra egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. Literatürde bazı araştırmalar genel olarak bulgularımızı desteklemesine rağmen bazı araştırmalarda tersi sonuçlar elde edilmiştir.

Bu bağlamda, yüksek yoğunluklu interval antrenman ve sürekli aerobik egzersiz sonrasında beyaz kan hücresi tepkilerinin incelendiği bir araştırmada yaş ortalaması 22.4 olan on iki antrenmanlı erkek katılımcı bir hafta arayla yüksek yoğunluklu interval antrenman (4 dakikalık dinlenme ile dört adet 30 saniyelik sprint egzersizi) ve sürekli aerobik egzersiz modalitesini (30 dakika boyunca %70 VO_{2maks} da bisiklet sürme) gerçekleştirmişlerdir. Egzersiz öncesi, sonrası, 24 saat, 48 saat ve 72 saat sonra ise gönüllülerden kan numuneleri alınmıştır. Gerçekleştirilen analizler sonucunda, hem yüksek yoğunluklu interval antrenman hem de sürekli aerobik egzersiz grubunda yüzde monosit konsantrasyonlarının egzersiz öncesi değerlere kıyasla egzersiz sonrası açısından değişmediği belirlenmiştir (438). Sağlıklı kişiler üzerinde yapılan bir araştırmada, 17 sağlıklı katılımcı 30 dakikalık orta yoğunlukta aerobik koşu bandı egzersizinin hematolojik parametreler ve kök hücreler üzerindeki etkilerinin incelenmiştir. Araştırmada, egzersiz öncesine kıyasla egzersizin tamamlanmasından 2 saat sonra monosit konsantrasyonlarında anlamlı fark meydana gelmediği bulunmuştur (450). Üç farklı egzersiz türünün kan lökosit sayısına etkilerinin incelendiği başka bir araştırmada, sağlıklı erkek katılımcılar rastgele blok tasarımı kullanılarak dört farklı deneysel gruba ayrılmışlardır (%90 VO_{2maks} 5 dakikalık bisiklet ergometri egzersiz grubu, %60 VO_{2maks} 2 saat bisiklet ergometri egzersiz grubu, bir tekrar maksimumunun %60-70'inde 3 set 10 tekrarlı standart bir direnç egzersiz grubu ve kontrol grubu). Araştırmada, her üç egzersiz türünün hemen ardından, monosit sayılarında önemli bir artış gözlemlenmiş ve egzersizden 3 saat sonrada egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığında yüksek kaldığı bildirilmiştir (445). Yüksek (%80 VO_{2maks} 'ta 45 dakika koşu) ve orta yoğunluklu (%50 VO_{2maks} 'ta 45 yürüyüş) egzersiz modalitelerinin kullanıldığı farklı bir araştırmada ise monosit konsantrasyonlarında egzersiz sonrası, egzersizin sonlandırılmasından 1, 2 ve 3.5 saat sonra anlamlı değişikliklerin meydana gelmediği bildirilmiş, egzersiz grupları açısından da anlamlı bir etkileşim etkisinin olmadığı gösterilmiştir (318). %85 VO_{2maks} 'ta 30 dakika koşu egzersizi ve %60 VO_{2maks} 'ta 1.5 saat koşu egzersizine yanıt olarak bağışıklık yanıtlarının incelendiği araştırmada ise egzersiz öncesi ile karşılaştırıldığında egzersiz sonrasında her iki koşulda yüzde monosit konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark meydana gelmemiştir (446). İnsanlarda gecikmiş başlangıçlı kas ağrısı ile ilişkili hematolojik ve akut faz yanıtların incelendiği araştırmada katılımcılar 40 dakika boyunca adım (basamak yüksekliği 47 cm) testini gerçekleştirmişler ve egzersiz öncesi ile karşılaştırıldığında egzersiz sonrası monosit konsantrasyonlarında istatistiksel olarak

anlamli olmasada artiş gözlemlenmiş, egzersizden 4 saat sonra anlamli yükselme meydana gelmiş, egzersizin sonlandırılmasından 24 saat sonra ise başlangıç değerlerine geri döndüğü bildirilmiştir (292). Dahası farklı bir araştırmada, araştırmaya katılan katılımcılar 2 gruba ayrılmış, birinci (aerobik) grup VO_{2maks} 'ın %50'sinde 30 dakika bisiklet ergometrisi egzersizini gerçekleştirirken, ikinci (anaerobik) grup ise VO_{2maks} 'ın %75'inde 20 dk bisiklet ergometrisi egzersizini gerçekleştirmişlerdir. Aerobik grupta monosit sayısı ve yüzde monosit konsantrasyonlarının egzersiz öncesi değerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrasında anlamli olarak değişmediği, 45 dakika sonra ise önemli olarak azaldığı bildirilirken, anaerobik grupta ise egzersiz öncesi değerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrası ve 45 dakika sonra yüzde monosit konsantrasyonlarında azalma eğilimi olmasına rağmen anlamli değişiklikler gözlemlenmemiş, monosit sayılarının ise egzersiz sonrasında anlamli derecede arttığı 45 dakika sonra ise başlangıç değerlerine döndüğü gösterilmiştir (441).

Araştırmada katılımcıların toplam lenfosit ve yüzde lenfosit konsantrasyonları egzersizden önce, hemen sonra, 2 saat ve 24 saat sonra ölçülmüştür. Araştırmada, egzersiz gruplarında toplam lenfosit ve yüzde lenfosit konsantrasyonları incelendiğinde zamana bağlı ana etkinin istatistiksel olarak anlamli olduğu gözlemlenirken, grup etkisinin ve etkileşim ortak etkisinin ise anlamsız olduğu tespit edilmiştir. OYSE modalitesinde ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamli fark olmamasına rağmen toplam lenfosit ve yüzde lenfosit konsantrasyonu egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrası (sırayla %11.82 ve %4.56) artmış, 2. saat ölçüm zamanında azalma eğilimi göstermiş (sırasıyla %-5.41 ve %-10.01), 24 saat sonra ise egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. YYAE-TV modalitesinde ise ölçüm zamanları arasında yüzde lenfosit konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamli fark meydana gelmezken, toplam lenfosit sayılarında ise istatistiksel olarak anlamli fark gözlemlenmiş ve egzersiz sonrası 2. saatte lenfosit sayılarının tüm zamanlardan yüksek olduğu görülmüştür. Dahası YYAE-TV modalitesinde toplam lenfosit ve yüzde lenfosit konsantrasyonu egzersiz öncesi değerlerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrası (sırayla %17.07 ve %8.98) artmış, 2. saat ölçüm zamanında (sırasıyla %-11.70 ve %-10.14) egzersiz öncesi değerinin altına düşmüş, 24 saat sonra ise egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. Bununla birlikte, her iki modalite açısından zirve toplam lenfosit ve yüzde lenfosit yanıtları egzersizden hemen sonra meydana gelirken, toplam lenfosit ve yüzde lenfosit konsantrasyonları 2. saat ölçüm zamanında anlamli olmasa da egzersiz öncesi değerinin altına düşmüştür. Ayrıca, her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen

toplam lenfosit ve yüzde lenfosit konsantrasyonu değişiminin (etkileşim ortak etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta toplam toplam lenfosit ve yüzde lenfosit konsantrasyonları egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır. Kontrol grubunda ise egzersiz öncesi ve egzersizden 24 saat sonra gerçekleştirilen ölçümler sonucunda ise herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Literatürde konu hakkında gerçekleştirilen araştırmalar genel olarak bulgularımızı desteklemektedir. Bu bağlamda, aktif sağlıklı katılımcılar üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada katılımcılar bir hafta ara ile VO_{2maks} 'ın %70'inde 45 dakika sürekli koşu egzersizini ve 20 saniyeden oluşan 6 set ve döngüler arası 2 dakika dinlenmeden oluşan sprint egzersizini tamamlamışlardır. Katılımcıların kan numuneleri, egzersiz öncesi, sonrası, egzersizden 2 saat ve 24 saat sonra alınmıştır. Araştırma sonucunda, sürekli egzersiz ile sprint aralıklı egzersiz karşılaştırıldığında lenfosit konsantrasyonlarının her iki modalitede de egzersiz sonrasında anlamlı derecede arttığı, egzersizden 2 saat sonra anlamlı olmasada başlangıç değerlerinin altına düştüğü, 24 saat sonra ise egzersiz öncesi değerlere geri döndüğü belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu araştırmada, farklı olarak anlamlı bir etkileşim etkisinin meydana geldiği ve lenfosit konsantrasyonlarının egzersiz sonrasında aralıklı egzersize kıyasla sürekli egzersizde anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (440). Rekreatif olarak aktif erkek katılımcılar üzerinde süre eşleştirilmiş (ısınma ve soğuma dahil toplam 53 dakika) akut sprint aralıklı egzersiz, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ve orta yoğunluklu sürekli egzersiz koşullarının ardından lenfosit yanıtlarının karşılaştırıldığı araştırmada ise, tüm egzersiz koşullarında egzersiz sonrasında lenfosit konsantrasyonları artmasına rağmen, sprint aralıklı egzersize kıyasla yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz ve orta yoğunluklu sürekli egzersiz koşullarında artışların daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, her üç egzersiz koşulunda da lenfosit konsantrasyonlarının egzersizin sonlandırılmasından 30 dakika sonra egzersiz öncesi değerlerin altına düştüğü, 2 saat sonra başlangıç sayılarına değerlerine geri döndüğü ve 24 saat sonra ise başlangıç değerlerine göre azaldığı bildirilmiştir. Bahse konu araştırmada, akut tüm egzersiz koşullarının toplam süre için eşleştirildiğinde benzer lenfosit tepkileri ortaya çıkardığı rapor edilmiştir (456). Bu bulgu ile araştırma sonuçları benzer niteliktedir. Yüksek ve orta yoğunluklu egzersizin lenfosit ve lenfosit alt popülasyonları üzerindeki etkisinin incelendiği farklı bir araştırmada, yüksek yoğunluklu egzersiz grubu gönüllülerine %80 VO_{2maks} 'ta 45 dakika koşu, orta yoğunluklu egzersiz grubu gönüllülerine ise %50 VO_{2maks} 'ta 45 yürüyüş egzersizleri uygulanmıştır. Araştırma sonucunda, egzersiz sonrasında her iki grupta

lenfosit konsantrasyonlarının arttığı, artışın yüksek yoğunluklu egzersiz grubunda anlamlı olduğu, egzersizden 1, 2 ve 3.5 saat sonra lenfosit konsantrasyonlarının egzersiz öncesi değerin altına düştüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda, ilgili araştırma bulguları bu araştırmanın bulguları ile karşıt bir şekilde egzersiz grupları açısından anlamlı etkileşim etkisinin meydana geldiğini bildirmiştir (318). Literatürde farklı bir çalışmada, antrenmanlı erkek katılımcılar bir hafta arayla yüksek yoğunluklu interval antrenman (4 dakikalık dinlenme ile dört adet 30 saniyelik sprint egzersizi) ve sürekli aerobik egzersiz modalitesini (30 dakika boyunca %70 VO_{2maks} 'ta bisiklet sürme) uygulamışlardır. Bu araştırma bulgularına benzer şekilde çalışmada, sürekli aerobik egzersiz grubunda yüzde lenfosit konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da egzersiz sonrasında arttığı, 24 saat sonra ise egzersiz öncesi değerlere geri döndüğü bulunmuştur. Yüksek yoğunluklu interval antrenman lenfosit (%) konsantrasyonları ise anlamlı derecede egzersiz sonrasında artmış, 24 saat sonra ise egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür (438). Benzer şekilde, %85 VO_{2maks} 'ta 30 dakika koşu egzersizi sonrasında ise yüzde lenfosit konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar meydana geldiği bildirilmiştir (446). Elit tekvando sporcularında cinsiyete göre akut yüksek yoğunluklu interval antrenmanın (%80-90 VO_{2maks} , çalışma dinlenme oranı; 1:2, 5 tekrar, hacim: 50 dk, müsabakalarda kullanılan tekli ve kombine teknik egzersizler) hematolojik parametreler üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada ise hem erkek katılımcılarda hem de kadın gönüllülerde egzersiz sonrasında lenfosit sayıları ve yüzde lenfosit konsantrasyonlarının başlangıç seviyelerinin altına düştüğü bildirilmiştir (457). 30 dk'lık aerobik egzersizin gen ekspresyonu ve bağışıklık parametreleri üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada 19-29 yaş aralığındaki 12 sağlıklı erkek 30 dk boyunca VO_{2maks} 'ın %50'sinde bisiklet ergometri egzersizini tamamlamışlardır. Araştırma sonucunda, egzersiz öncesine kıyasla katılımcıların toplam lenfosit konsantrasyonların egzersiz sonrası lehine anlamlı derecede arttığı (%144.3) rapor edilmiştir (439).

Araştırmaya dahil edilen katılımcıların yüzde $CD3^+$ T lenfosit konsantrasyonları egzersizden önce, hemen sonra, 2 saat ve 24 saat sonra ölçülmüştür. Araştırmada, egzersiz gruplarında yüzde $CD3^+$ T lenfosit konsantrasyonları incelendiğinde zamana bağlı ana etkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlenirken, grup etkisinin ve etkileşim ortak etkisinin ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edilmiştir. OYSE modalitesinde ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen yüzde $CD3^+$ T lenfosit konsantrasyonu egzersiz öncesi değere

karşılaştırıldığında egzersiz sonrası (%-2,58) lehine azalmış, 2 saat (%0.73) ve 24 saat sonra (%-0.38) ise egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. YYAE-TV modalitesinde ise ölçüm zamanları arasında yüzde $CD3^+$ T lenfosit konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmiş, egzersiz öncesi değerle karşılaştırıldığında egzersiz sonrası (%-4.48) lehine azalmış, 2 saat (%0.45) ve 24 saat sonra (%0.30) ise egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür. Bununla birlikte, her iki modalite açısından yüzde $CD3^+$ T lenfosit yanıtları egzersizden hemen sonra egzersiz öncesi değerlerin altına düşmüştür. Ayrıca, her iki grupta 4 zaman noktasında meydana gelen yüzde $CD3^+$ T lenfosit konsantrasyonu değişiminin (etkileşim ortak etkisinin) benzer olduğu belirlenmiştir. Başka bir deyişle, her iki grupta toplam lenfosit ve yüzde lenfosit konsantrasyonları egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır. Kontrol grubunda ise egzersiz öncesi ve egzersizden 24 saat sonra alınan ölçümler sonucunda ise herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda egzersiz uygulamalarına yanıt olarak yüzde $CD3^+$ T lenfosit konsantrasyonları hakkında sınırlı araştırma sonuçları genel olarak bulgularımızı desteklemektedir. Bu noktada, maksimal egzersiz testi ve farklı yoğunluklardaki aralıklı antrenman seanslarının ardından lökositlerin ve lenfosit alt popülasyonlarının incelendiği araştırmada $CD3^+$ T-lenfosit yüzdelerinin maksimal egzersiz testi sonrası azaldığı, 30 dakikalık toparlanmanın ardından ise egzersiz öncesi seviyelere geri döndüğü, maksimal egzersiz yoğunluğunun % 60, % 90 ve % 120'sinde gerçekleştirilen aralıklı egzersiz protokolleri sonrasında ise egzersiz öncesine değerlere göre azaldığı ancak bu azalmanın maksimal egzersiz yoğunluğunu %120'sinde gerçekleştirilen aralıklı egzersiz protokolü sonrasında anlamlı olduğu bildirilmiştir (294). Yoğun dayanıklılık egzersizinden önce ve sonra dolaşımdaki lökosit ve lenfosit alt popülasyonlarının incelendiği araştırmada ise, on yedi sağlıklı bisikletçi bireysel anaerobik eşik değerlerinin %110'unda bir bisiklet ergometresinde yorulana kadar dayanıklılık egzersizi gerçekleştirmişlerdir. Katılımcıların kan numuneleri ise, egzersiz öncesi egzersizden hemen sonra (20 sn içinde) egzersiz sonrası 5, 30 ve 60. dakikalarda alınmıştır. Araştırma sonucunda ise yüzde $CD3$ T lenfosit değerlerinin egzersizden hemen sonra ve egzersiz sonrası 5. dakikada azaldığı, egzersiz sonrası 30 ve 60. dakikalarda ise egzersiz öncesi seviyelere geri döndüğü bildirilmiştir (458). Aynı araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen farklı bir araştırmada ise farklı yoğunluklardaki dayanıklılık egzersizlerinden önce ve sonra bağışıklık düzenleyici hormonlar, dolaşımdaki lökosit ve lenfosit alt popülasyonları incelenmiştir.

Araştıramaya dahil edilen katılımcılar, bireysel anaerobik eşiğin %100'ünde (kapsamlı) ve %85'inde (sınırlı) dayanıklılık egzersizleri gerçekleştirmişler ve kan numuneleri egzersizden önce, hemen sonra, 1, 2 ve 24 saat sonra alınmıştır. Araştırma sonucunda, her iki egzersiz modalitesi açısından yüzde CD3⁺ konsantrasyonlarının egzersiz sonrası anlamlı derecede azaldığı, egzersiz sonrası 1, 2 ve 24. saatlerde başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı farklılıkların oluşmadığı bildirilmiştir (278). Tvede ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, %25, %50, %75 VO_{2maks}'ta gerçekleştirilen 1 saatlik döngü egzersizinin ardından toplam yüzde CD3 lenfosit popülasyonlarında bir azalma gözlemlenirken, egzersiz sonrası 2 saat sonra ise egzersiz öncesi değerler arasında anlamlı farklılığın oluşmadığı bildirilmiştir (459). Egzersiz ve kan lenfosit alt kümesi yanıtlarında katılımcıların güncel fitness seviyelerinin etkilerinin incelendiği araştırmada, VO_{2maks}'ın %65'inde 30 dk gerçekleştirilen bisiklet ergometri egzersizi sonucunda, orta ve yüksek fitness seviyesine sahip katılımcıların yüzde CD3 T lenfosit konsantrasyonlarında egzersiz sonrasında anlamlı derecede azalmalar bildirilirken, düşük fitness seviyesine sahip ve kontrol grubu katılımcılarının yüzde CD3 T lenfosit konsantrasyonlarında benzer şekilde azalmaların meydana geldiği fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte araştırmada düşük, orta ve yüksek fitness seviyesine sahip katılımcıların yüzde CD3 T lenfosit konsantrasyonları, egzersizden 30 dakika sonra başlangıç seviyesine döndüğü, egzersizden 2 ve 24 saat sonra ise anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (460). Akut egzersizin bağışıklık fonksiyonları üzerindeki etkilerinin incelendiği diğer bir araştırmada, aktif genç erkek katılımcılar VO_{2maks}'ın %60'inde 60 dk bisiklet ergometrisi egzersizini tamamlamışlardır. Araştırma sonucunda, yüzde CD3 T lenfosit konsantrasyonlarının egzersiz öncesi değerlere kıyasla egzersiz sonrasında azaldığı, 30 dk sonra, 1, 1.5 ve 2 saat sonra ise artma eğilimi gösterdiği ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (255).

Literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri arasında karmaşık ve çift yönlü fizyolojik etkileşim süreçlerinin olduğu bildirilmektedir. Bu noktada, bağışıklık sistemi, hücresel düzeyde üretilen kimyasal sinyallerle lokal ve sistemik olarak sinir ve endokrin sistem tarafından kontrol edilirken, endokrin aktivitesinin düzenlenmesinde de bağışıklık fonksiyonlarının rolü olduğu düşünülmektedir (461-463). Egzersizin vücudun hormonal ve metabolik bileşenlerinde inflamatuvar yanıtı neden olan bir stresör olduğu bilinen bir gerçektir (451). Bununla birlikte egzersiz de dâhil olmak üzere her türlü stres vücutta katekolamin ve kortizol

gibi stres hormonlarını arttırabilir. Özellikle egzersizin erken döneminde, egzersiz akut değişkenlerine bağlı olarak stres hormonları, miyokin salınımı ve hemodinamik kayma stresinde değişimler meydana gelebilir ve bu durum bağışıklık fonksiyonlarını etkileyerek toplam lökosit ve nötrofil konsantrasyonlarını arttırabilir (139, 244). Egzersiz sonrasındaki toparlanma evresinde ise lenfositopeni görülebilmesine rağmen bu mekanizma tartışmalıdır (326, 327). Sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri arasında ve çift yönlü fizyolojik etkileşim süreçleri dikkate alındığında bir bütün olarak araştırmamızdan elden edilen bulguların kısmen literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Bu noktada rasyonel çıkarımlar yapabilmek ve olası mekanizmaların tam olarak açıklanabilmesi için konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Görüldüğü üzere literatürde gerçekleştirilen çalışmalar genel olarak bulgularımızı desteklemesine rağmen bulgularımızla çelişen sonuçlar da göze çarpmaktadır. Egzersiz katılımcısının güncel fitness seviyesi, kan örnekleme zamanı, egzersiz modalitesi ve analiz yöntemi gibi farklılıkların, egzersizin neden olduğu bağışıklık fonksiyonları ile birlikte IL-6 sitokini, ACTH ve kortizol hormonu üzerinde meydana gelen değişikliklerde (artış veya azalma) önemli bir etkiye sahip olduğu ve literatürde var olan bazı tutarsızlıkların nedeni olarak açıklanabileceği düşünülebilir. Bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisi örnekleme kadın katılımcıların yer almamasıdır. Literatürde gerçekleştirilen araştırmalarda egzersize karşı bağışıklık parametreleri ile birlikte ACTH, kortizol hormonu ve IL-6 sitokin tepkisinde cinsiyete bağlı farklılıklar gösterdiği göz önüne alındığında bulgularımız kadınlar için geçerli olmayabilir. Dolayısıyla araştırmamızın bulguları sadece sağlıklı, aktif ve genç erkekler için geçerlidir. Kadınlara, hareketsiz ve yaşlı insanlara, özel ve sporcu popülasyonlarına genellenemeyebilir. Uyku hijyeninin son zamanlarda bağışıklık belirteçleri, sitokin ve hormon aktivitesini etkileme potansiyeli olduğu bilinmektedir (203, 209). Araştırmaya dahil edilen katılımcıların uyku hijyenleri ile ilgili herhangi bir veri toplanmamış, sadece uyku düzenleri hakkında bilgiler verilerek uygulamalardan önce 7-8 saat uyumaları gerektiği ifade edilmiştir. Bu durum araştırmamızdaki önemli sınırlılıklardan bir tanesidir. Bununla birlikte araştırmamızda kullanılan egzersiz protokolleri süre açısından birbirine yakın olmasına rağmen, yoğunluk ve modalite açısından birbirinden farklıdır. Dolayısıyla bu durum araştırmamızda yer alan ve analiz edilen parametreler açısından meydana gelen farklılıkların temel sebebi olarak gösterilebilir. Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri ise, katılımcıların egzersiz oturumundan önce ve sonra yaklaşık 24 saatlik besin tüketim kayıtlarının analiz edilmesidir. Analiz sonucunda ise gruplar

arasında önemli farklılıkların olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, bağışıklık tepkisi ile birlikte ACTH hormonu, kortizol hormonu ve IL-6 sitokininde meydana gelen herhangi bir değişimin, katılımcıların yaklaşık 24 saatlik geriye dönük beslenme durumuna bağlı olmadığını söylemek yanlış olmayacaktır. Ayrıca katılımcıların vücut kütleleri ve aktivite düzeylerinde önemli fark olmaması, egzersizlerin denetlenerek egzersiz yoğunluğunu sağlamak için gönüllülerin sürekli olarak polar marka kalp monitörü (polar h10) ve iPad polar team uygulamasıyla gerçek zamanlı olarak kalp atım sayısının izlenmesi araştırmadaki diğer güçlü yönlerden bazılarıdır. Bununla birlikte araştırmamızda, OYSE ve YYAE-TV modalitelerine verilen bağışıklık fonksiyonları ile birlikte ACTH hormonu, kortizol hormonu ve IL-6 sitokin yanıtlarının literatüre önemli katkılar sağladığı düşünülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmada farklı egzersiz modalitelerinin bağışıklık fonksiyonları ile birlikte ACTH hormonu, kortizol hormonu ve IL-6 sitokin parametreleri üzerine etkileri incelenmiştir.

OYSE ve YYAE-TV modaliteleri ACTH hormon parametresi dışında kortizol, IL-6 ve bağışıklık, yanıtları üzerinde benzer etkiler ortaya çıkarmıştır. Bu bağlamda her iki egzersiz modalitesi için ACTH hormon konsantrasyonları egzersiz sonrası ölçüm zamanında egzersiz öncesi değerlere kıyasla artmasına rağmen, YYAE-TV grubunda meydana gelen artış OYSE grubuna göre daha yüksektir. Bununla birlikte, her iki grup açısından kortizol, IL-6 ve bağışıklık yanıtları değişimi (etkileşim etkisi) benzer olmasına rağmen, yüzde değişimler incelendiğinde artma veya azalma olasılığının YYAE-TV grubu lehine meydana gelebileceği söylenebilir. Başka bir deyişle, her iki grupta kortizol, IL-6 ve bağışıklık yanıtları egzersizle birlikte benzer şekilde artmış veya azalmıştır.

OYSE modalitesi ACTH ve kortizol hormon konsantrasyonları ile birlikte toplam lökosit, nötrofil, yüzde nötrofil parametrelerinde ölçüm zamanlarında anlamlı fark ortaya çıkarmıştır. ACTH hormonu konsantrasyonları egzersiz öncesine göre egzersiz sonrası ve egzersizi takiben 2. saatte kadar yükselmiştir. Kortizol hormonu konsantrasyonları egzersiz öncesine kıyasla egzersiz sonrasında yükselmiştir. Toplam lökosit konsantrasyonları egzersiz öncesine nazaran egzersiz sonrası 2. saatte kadar artmıştır. Egzersiz sonrası 2. saatte nötrofil ve yüzde nötrofil yanıtlarının diğer tüm ölçüm zaman noktalarından (egzersiz öncesi, egzersiz hemen sonrası, egzersiz sonrası 24. saat) yüksek olduğu görülmüştür. Egzersiz sonrası 24. saatte ise tüm parametreler egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür.

YYAE-TV modalitesi ACTH ve kortizol hormon konsantrasyonları ile birlikte IL-6 sitokini ve toplam lökosit, nötrofil, yüzde nötrofil, lenfosit, yüzde CD3+ parametrelerinde ölçüm zamanlarında anlamlı farka yol açmıştır. ACTH hormonu konsantrasyonları egzersiz öncesine kıyasla egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saatte yükselmekle birlikte en belirgin artış egzersiz sonrasında meydana gelmiştir. Kortizol hormonu konsantrasyonları egzersiz öncesine göre egzersiz sonrasında artmıştır. IL-6 sitokin konsantrasyonları egzersiz öncesi ile kıyaslandığında egzersiz sonrası ve egzersiz sonrası 2. saatte artmıştır. Toplam

lökosit konsantrasyonları egzersiz sonrası 2. saate kadar yükselmiştir. Nötrofil ve yüzde nötrofil seviyeleri egzersiz sonrası 2. saatte diğer tüm zaman noktalarına göre yüksektir. Lenfosit konsantrasyonları egzersiz sonrasında yükselmiştir. Yüzde CD3+ parametresi ise egzersiz sonrasında azalmıştır. Egzersiz sonrası 24. saatte ise tüm parametreler egzersiz öncesi değerlere geri dönmüştür.

Kontrol grubunda ise egzersiz öncesi ve egzersizden 24 saat sonra gerçekleştirilen ölçümler sonucunda tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farka rastlanmamıştır. Bununla birlikte, her iki modalite tipik olarak bağışıklık fonksiyonları ile birlikte ACTH, kortizol hormonu ve IL-6 sitokin parametreleri üzerinde geçici bir değişikliğe neden olmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışma YYAE-TV ile OYSE'nin bağışıklık fonksiyonları ile birlikte ACTH, kortizol hormonu ve IL-6 sitokin parametreleri üzerine etkilerini inceleyen literatürdeki sınırlı araştırmalardan biridir. Araştırmamızda kullanılan YYAE-YV modalitesi bağışıklık fonksiyonları üzerinde OYSE modalitesine kıyasla genç aktif erkek katılımcılar üzerinde benzer etkiler yaratmıştır. Bu durum, araştırma gruplarındaki katılımcıların fiziksel olarak aktif olmalarına ve egzersiz stresine karşı fizyolojik uyum geliştirebilmelerine bağlanabilir. Bununla birlikte, araştırma bulgularına dayanarak egzersiz süresinin ve yoğunluğunun egzersize karşı bağışıklık yanıtında önemli bir rol oynayabileceğini söylemek yanlış olmayacaktır. Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizlerin sürekli orta yoğunluklu egzersizlere nazaran genel faydaları literatürde yoğun bir şekilde tartışılan güncel bir konudur. Bu noktada sağlık yararları da göz önünde bulundurulduğunda araştırmamızda kullanılan YYAE-YV modalitesi aktif yaşam ve egzersiz alışkanlığı geliştirmek için alternatif bir tercih olarak önerilebilir. Bu araştırmanın sağladığı temel veriler antrenörlere, sporculara ve spor bilimcilere egzersiz reçetesi geliştirmede ve spor hekimliği için gelecekte olası sağlık sorunlarını önlemede veya rehabilite etmede yardımcı olabilir. Bununla birlikte, egzersiz modalitesi, süresi, yoğunluğu, dinlenme aralıkları, egzersiz sonrası kan örnekleme zamanlaması ve analiz yöntemi gibi değişkenlerin her biri egzersize cevabı etkileyebilirken, egzersizden sonra bağışıklık fonksiyonları ile birlikte ACTH, kortizol hormonu ve IL-6 sitokin yanıtlarında meydana gelebilecek değişimlerin fizyolojik sonuçlarını tam olarak aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Öneriler

Gelecekte konu ile ilgili gerçekleştirilecek araştırmalarda örneklem sayısı arttırılarak adölesanlar, yetişkinler, yaşlılar ve farklı sporcu popölasyonları üzerinde çalışmalar gerçekleştirilebilir.

Farklı fiziksel uygunluk seviyesine ve sportif geçmişine sahip örneklemeler üzerinde konu ile ilgili araştırmaların gerçekleştirilmesi literatüre önemli katkılar sağlayabilir.

Farklı yüksek yoğunluklu egzersiz modaliteleri ve direnç egzersizleri kullanılarak konu ile ilgili araştırmalar gerçekleştirilebilir.

Araştırmalarda katılımcıların beslenme rutinleri vücut kütlesi veya aktivite seviyelerine göre normalize edilerek, diyet alımı bireysel kalori gereksinimlerine göre ayarlanabilir.

Katılımcıların uyku hijyenleri takip edilerek konu ile ilgili araştırmalar gerçekleştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Speakman JR, Selman C. Physical activity and resting metabolic rate. *Proc Nutr Soc* 2003, 62(3): 621-34.
2. Polat MG. Fiziksel aktivite/egzersizin riskleri. *Turkiye Klinikleri Physiotherapy and Rehabilitation-Special Topics* 2016, 2(1): 24-9.
3. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin B A, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain, DP. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011, 43(7): 1334-59.
4. Physical Activity Guidelines Advisory Committee (PAG). Physical activity guidelines advisory committee report. *Washington, DC: US Department of Health and Human Services* 2008, 2008:1923-9.
5. Booher MA, Smith BW. Physiological effects of exercise on the cardiopulmonary system. *Clin Sports Med* 2003, 22(1): 1-21.
6. Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol* 2009, 587(23): 5551-8.
7. Franklin BA, Lavie CJ, Squires RW, Milani RV. Exercise-based cardiac rehabilitation and improvements in cardiorespiratory fitness: implications regarding patient benefit. *Mayo Clin Proc* 2013, 88(5): 431-7.
8. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC, Earnest CP, Church TS, O'Keefe JH, Milani RV, Blair, SN. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res* 2015, 117(2):207-19.
9. Gibala MJ. Interval training for cardiometabolic health: why such a HIIT?. *Curr Sports Med Rep* 2018, 17(5):148-50.
10. Nieman DC. Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep* 2003, 2(5): 239-42.
11. Bishop NC. Acute exercise and acquired immune function. In: Gleeson M (eds). *Immune Function in Sport and Exercise. Advances in Sport and Exercise Science Series*, Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 91-113.
12. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol* 2007, 103(2): 693-9.

13. Simpson RJ, Campbell JP, Gleeson M, Krüger K, Nieman DC, Pyne DB, Turner JE, Walsh NP. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection?. *Exerc Immunol Rev* 2020, 26: 8-22.
14. Mackinnon LT. Exercise immunology: current issues. In: Nieman DC, Pedersen BK (eds). *Nutrition and exercise immunology*, New York, CRC Press, 2000: 3-19.
15. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab* 1946, 6(2): 117-230.
16. Mastro AM, Bonneau RH. The impact of exercise on immunity: The role of neuroendocrine-immune communications. In: Kraemer WJ, Rogol AD (eds). *The Endocrine System in Sports and Exercise*. Blackwell Publishing, 2005: 368-87.
17. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fitness* 1990, 30(3): 316-28.
18. Nieman DC. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 1994, 26(2): 128-39.
19. Nieman DC. Risk of upper respiratory tract infection in athletes: an epidemiologic and immunologic perspective. *J Ath Train* 1997, 32(4): 344-9.
20. Matthews CE, Ockene IS, Freedson PS, Rosal MC, Merriam PA, Hebert JR. Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc* 2002, 34(8): 1242-8.
21. Martin SA, Pence BD, Woods JA. Exercise and respiratory tract viral infections. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009, 37(4): 157-64.
22. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. *Sports Med* 1999, 27(2): 73-80.
23. Asimakos A, Toumpanakis D, Karatza MH, Vasileiou S, Katsaounou P, Mastora Z, Vassilakopoulos T. Immune cell response to strenuous resistive breathing: comparison with whole body exercise and the effects of antioxidants. *Int J Chron Obstruck Pulmon Dis* 2018, 13: 529-45.
24. Freidenreich DJ, Volek JS. Immune responses to resistance exercise. *Exerc Immunol Rev* 2012, 18: 8-41.
25. Brolinson PG, Elliott D. Exercise and the immune system. *Clin Sports Med* 2007, 26(3): 311-9.
26. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci* 2004, 22(1): 115-25.

27. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. *Phys Rev* 2000, 80(3):1055-81.
28. Wang J, Liu S, Li G, Xiao J. Exercise regulates the immune system. In: Xiao J (eds). *Physical Exercise for Human Health*. Singapore, Springer, 2020: 395-408.
29. Gonçalves CAM, Dantas PMS, dos Santos IK, Dantas M, da Silva DCP, Cabral BGDAT, Guerra RO, Júnior GBC. Effect of acute and chronic aerobic exercise on immunological markers: A systematic review. *Front Physiol* 2020, 10: 1-11.
30. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A, Petersen E. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020. 91: 264-6.
31. Stettler A. Ideas on infection and resistance. History of teachings on immunity until the time of Louis Pasteur. *Gesnerus* 1972, 29(3): 255-73.
32. Silverstein AM. *A history of immunology*, 2th ed. New York, Academic Press, 2009:1-43.
33. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology e-book: functions and disorders of the immune system*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2019:1-21.
34. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(2): 3-23.
35. Gleeson M, Bosch J. The human immune system. In: Gleeson M, Bishop N, Walsh NJ (eds). *Exercise immunology*. New York, Routledge Taylor&Francis, 2013: 21-63.
36. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *N Engl J Med* 2000, 343(1): 37-49.
37. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001, 357(9270), 1777-89.
38. Actor J. *Introductory Immunology*, 3th ed. *Basic concepts for interdisciplinary applications*. Academic Press, Elsevier, 2023:1-18
39. Medina KL. Overview of the immune system. In: Aminoff MJ, Boller F. Swaab DF (eds). *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam, Elsevier, 2016, 133: 61-76.
40. Peakman M, Vergani D. *Basic and clinical immunology* 2th ed. Elsevier Health Sciences, 2009:1-11.
41. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter, P. *Molecular biology of the cell* 4th ed. New York: Garland Science, 2002.

42. Pancer Z, Cooper MD. The evolution of adaptive immunity. *Annu. Rev. Immunol* 2006, 24(1): 497-518.
43. Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol* 2002, 20(1): 197-216.
44. Gleeson M. Immune system adaptation in elite athletes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006, 9(6): 659-65.
45. Parham P. *The immune system 4th ed.* New York, Garland Science, 2014: 1-47.
46. Wood PJ. *Understanding immunology. 4th ed.* London, Pearson Education, 2006.
47. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2004, 40(12): 845-59.
48. Storey M, Jordan S. An overview of the immune system. *Nurs Stand* 2008, 23 (15-17): 47-56.
49. Eales LJ. *Immunology for life scientists 2th ed.* England, John Wiley 2003: 210-4.
50. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: The immune system in health and disease 5th ed.* New York: Garland Science, 2001: 26-38.
51. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005, 5(12): 953-64.
52. Rees AJ. Monocyte and macrophage biology: an overview. *Seminars Nephrol* 2010, 3 (30): 216-33.
53. Yang J, Zhang L, Yu C, Yang XF, Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark Res* 2014, 2(1): 1-9.
54. Patel AA, Zhang Y, Fullerton JN, Boelen L, Rongvaux A, Maini AA, Bigley V, Flavell RA, Gilroy DW, Asquith B, Macallan D, Yona, S. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *J Exp Med* 2017, 214(7): 1913-23.
55. Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 2010, 327(5966): 656-61.
56. Ziegler-Heitbrock L. Blood monocytes and their subsets: established features and open questions. *Front Immunol* 2015, 6: 423.
57. Serbina NV, Jia T, Hohl TM, Pamer EG. Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. *Annu Rev Immunol* 2008, 26: 421-52.
58. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 2003. 19(1): 71-82.

59. Cros J, Cagnard N, Woollard K, Patey N, Zhang SY, Senechal B, Puel A, Biswas SK, Moshous D, Picard C, Jais JP, D'Cruz D, Casanova JL, Trouillet C, Geissmann, F. Human CD14^{dim} monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity* 2010, 33(3): 375-86.
60. Wong KL, Tai JJY, Wong WC, Han H, Sem X, Yeap WH, Kourilsky P, Wong SC. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood* 2011, 118(5): 16-31.
61. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, Leenen PJM, Liu YJ, MacPherson G, Randolph GJ, Scherberich J, Schmitz J, Shortman K, Sozzani S, Strobl H, Zembala M, Austyn JM, Lutz, MB. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 2010, 116(16): 74-80.
62. Boyette LB, Macedo C, Hadi K, Elinoff BD, Walters JT, Ramaswami B, Chalasani G, Taboas JM, Lakkis FG, Metes, D. M. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *Plos One* 2017, 12(4): 1-20.
63. Narasimhan PB, Marcovecchio P, Hamers AA, Hedrick CC. Nonclassical monocytes in health and disease. *Annu. Rev. Immunol* 2019, 37: 439-56.
64. Wong KL, Yeap WH, Tai JJY, Ong SM, Dang TM, Wong SC. The three human monocyte subsets: implications for health and disease. *Immunol Res* 2012, 53(1): 41-57.
65. Epelman S, Lavine K, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity* 2014, 41(1): 21-35.
66. Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. *Cell* 2006, 124(4): 815-22.
67. Tauber AI. Metchnikoff and the phagocytosis theory. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003, 4(11): 897-901.
68. Hume DA, Irvine KM, Pridans C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages. *Trend Immunol* 2019, 40(2): 98-112.
69. Mills C. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease. *Crit Rev Immunol* 2012, 32(6): 463-88.
70. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003, 3(1): 23-35.

71. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010, 32(5): 593-604.
72. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008, 8(12): 958-69.
73. Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types?. *Front Physiol* 2018, 9: 113.
74. Edwards SW. *Biochemistry and physiology of the neutrophils 1th ed.* New York, Cambridge University Press Publishing, 1994: 149-87.
75. Mayadas TN, Cullere X. Neutrophil $\beta 2$ integrins: moderators of life or death decisions. *Trends Immunol* 2005, 26(7): 388-95.
76. Basu S, Hodgson G, Katz M, Dunn AR. Evaluation of role of G-CSF in the production, survival, and release of neutrophils from bone marrow into circulation. *Blood* 2002, 100(3): 854-61.
77. Pillay J, Den Braber I, Vrisekoop N, Kwast LM, De Boer RJ, Borghans JAM, Tesselaar K, Koenderman, L. In vivo labeling with $^2\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood* 2010, 116(4). 625-7.
78. Bratton DL, Henson PM. Neutrophil clearance: when the party is over, clean-up begins. *Trends Immunol* 2011, 32(8): 350-7.
79. Von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol* 2008, 181(8): 5183-8.
80. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2014, 9: 181-218.
81. De Filippo K, Rankin SM. The secretive life of neutrophils revealed by intravital microscopy. *Front Cell Dev Biol* 2020, 8: 603230.
82. Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat immunol* 2014, 15(7): 602-11.
83. Scapini P, Cassatella MA. Social networking of human neutrophils within the immune system. *Blood* 2014, 124(5): 710-9.
84. Ericson JA, Duffau P, Yasuda K, Ortiz-Lopez A, Rothamel K, Rifkin IR, Monach PA, Consortium G. Gene expression during the generation and activation of mouse neutrophils: implication of novel functional and regulatory pathways. *PloS One* 2014, 9(10): 108553.
85. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. *Semin Immunol* 2016, 28(2): 119-28.

86. Greenlee-Wacker MC. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol Rev* 2016, 273(1): 357-70.
87. Chen F, Wu W, Millman A, Craft JF, Chen E, Patel N, Boucher JL, Urban Jr JF, Kim CC, Gause, WC. Neutrophils prime a long-lived effector macrophage phenotype that mediates accelerated helminth expulsion. *Nat Immunol* 2014, 15(10): 938-46.
88. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. *J Immunol Res* 2015, 2015:983698.
89. Mishalian I, Granot Z, Fridlender ZG. The diversity of circulating neutrophils in cancer. *Immunobiology* 2017, 222(1): 82-8.
90. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, O'Neill LAJ, Xavier RJ. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science* 2016, 352(6284): 427-36.
91. Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. *Archiv F Pathol Anat* 1868, 44(2): 325-37.
92. Bell D, Young JW, Banchereau J. Dendritic cells. *Adv Immunol* 1999, 72: 255-324.
93. Romani N, Holzmann S, Tripp CH, Koch F, Stoitzner P. Langerhans cells—dendritic cells of the epidermis. *Apmis* 2003, 111(7-8): 725-40.
94. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice: I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973, 137(5): 1142-62.
95. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998, 392(6673): 245-52.
96. Volchenkov R, Sprater F, Vogelsang P, Appel S. The 2011 Nobel Prize in physiology or medicine. *Scand J Immunol* 2012, 75(1): 1-4.
97. Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev* 2002, 82: 97-130.
98. e Sousa CR. Activation of dendritic cells: translating innate into adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2004, 16(1): 21-5.
99. Herberman RB, Nunn ME, Holden HT, Lavrin DH. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells. *Int J Cancer* 1975, 16(2): 230-9.

100. Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. Natural killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol* 1975, 5(2): 117-21.
101. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, Yokoyama WM, Ugolini S. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science* 2011, 331(6013): 44-9.
102. Lim AI, Di Santo JP. ILC-poiesis: ensuring tissue ILC differentiation at the right place and time. *Eur J Immunol* 2019, 49(1): 11-8.
103. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 2005, 23(1): 225-74.
104. Carrega P, Ferlazzo G. Natural killer cell distribution and trafficking in human tissues. *Front Immunol* 2012, 3 (347): 4-6.
105. Paul S, Lal G. The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2017, 8 (1124): 1-15.
106. Bryceson YT, Chiang SC, Darmanin S, Fauriat C, Schlums H, Theorell J, Wood SM. Molecular mechanisms of natural killer cell activation. *J Innate Immun* 2011, 3(3): 216-26.
107. Campbell KS, Hasegawa J. Natural killer cell biology: an update and future directions. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132(3): 536-44.
108. Ehrlich P. Beitrage zur Kenntniss der granulierten. Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukozyten. *Arch Anat Physiol* 1879, 3: 166-9.
109. Schwartz C, Eberle JU, Voehringer D. Basophils in inflammation. *Eur J Pharmacol* 2016, 778: 90-5.
110. Marone G, Borriello F, Varricchi G, Genovese A, Granata, F. Basophils: historical reflections and perspectives. *Chem Immunol Allergy* 2014, 100:172-92.
111. Ishizaka T, DeBernardo R, Tomioka H, Lichtenstein LM, Ishizaka K. Identification of basophil granulocytes as a site of allergic histamine release. *J Immunol* 1972, 108(4):1000-8.
112. Dvorak AM, Nabel G, Pyne K, Cantor H, Dvorak HF, Galli SJ. Ultrastructural identification of the mouse basophil. *Blood* 1982, 59(6): 1279-85.
113. Brunner T, Heusser CH, Dahinden CA. Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J Exp Med* 1993, 177(3): 605-11.
114. Seder RA, Paul WE, Ben-Sasson Z, LeGros GS, Kagey-Sobotka A, Finkelman FD, Pierce JH, Plaut M. Production of interleukin-4 and other cytokines following

- stimulation of mast cell lines and in vivo mast cells/basophils. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991, 94(1-4): 137-40.
115. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(2): 73-80.
 116. Wakahara K, Baba N, Van VQ, Bégin P, Rubio M, Ferraro P, Panzini B, Wassef R, Lahaie R, Caussignac Y, Tamaz R, Richard C, Soucy G, Delespesse G, Sarfati M. Human basophils interact with memory T cells to augment Th17 responses. *Blood* 2012. 120(24): 4761-71.
 117. Min B. Basophils: what they can do versus what they actually do'. *Nat immunol* 2008, 9(12): 1333-9.
 118. Min B, Paul WE. Basophils and type 2 immunity. *Curr Opin Hematol* 2008, 15(1): 59-63.
 119. Miyake K, Karasuyama H. Emerging roles of basophils in allergic inflammation. *Allergol Int* 2017, 66(3): 382-91.
 120. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013, 13(1): 9-22.
 121. Rosenberg HF, Domachowske JB. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *J Leukoc Biol* 2001, 70(5): 691-8.
 122. Wen T, Rothenberg ME. The regulatory function of eosinophils. *Microbiol Spectr* 2016, 4(5): 4-5.
 123. Steinbach KH, Schick P, Trepel F, Raffler H, Döhrmann J, Heilgeist G, Heltzel W, Li K, Past W, van der Woerd-de Lange JA, Theml H, Flidner TM, Begemann H. Estimation of kinetic parameters of neutrophilic, eosinophilic, and basophilic granulocytes in human blood. *Blut* 1979, 39(1): 27-38.
 124. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004, 59(1): 15-25.
 125. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *New Engl J Med* 1991, 324(16): 1110-8.
 126. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006, 24(1): 147-74.
 127. Lydyard P, Whelan A, Fanger M. *BIOS Instant notes in immunology 3th ed.* New York: Garland Science, Taylor & Francis, 2011: 15-41.

128. Walport MJ. Complement at the interface between innate and adaptive immunity. *New Engl J Med* 2001, 344(15): 1140-66.
129. Vignesh P, Rawat A, Sharma M, Singh S. Complement in autoimmune diseases. *Clin Chim Acta* 2017, 465: 123-30.
130. Sompayrac LM. *How the immune system works 3th ed.* Hoboken, John Wiley & Sons-Blackwel, 2019: 12-25.
131. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell research* 2010, 20(1): 34-50.
132. Mak TW, Saunders ME. *The Immune Response: Basic and Clinical Principles.* Amsterdam, Elsevier Academic Press, 2005: 70-92.
133. Mackinnon LT. *Advances in Exercise Immunology.* Champaign IL, Human Kinetics, 1999: 27-53.
134. Nielsen HG. Exercise and immunity. In: Hamlin M, Draper N, Kathiravel Y (eds). *Current Issues in Sports and Exercise Medicine.* Rijeka, IntechOpen, 2013: 121-40.
135. Hans MK. Immune cell profiling in COVID-19 recovered patients using mass cytometry. Centre for Pharmacy and Department of Clinical Science, Pharmacy Master's thesis, Bergen, Norway: The University of Bergen, 2021.
136. Dong D, Zheng L, Lin J, Zhang B, Zhu Y, Li N, Xie S, Wang Y, Gao N, Huang, Z. Structural basis of assembly of the human T cell receptor–CD3 complex. *Nature* 2019, 573(7775): 546-52.
137. El Hentati FZ, Gruy F, Iobagiu C, Lambert C. Variability of CD3 membrane expression and T cell activation capacity. *Cytometry B Clin Cytom* 2010, 78(2): 105-14.
138. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(2): 33-40.
139. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop N, Fleshner M, Green C, Pedersen BK, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P. Position statement part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011, 17: 6-63.
140. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004, 130(4): 601-30.
141. Targonski PV, Jacobson RM, Poland GA. Immunosenescence: role and measurement in influenza vaccine response among the elderly. *Vaccine* 2007, 25(16): 3066-9.

142. Derhovanessian E, Solana R, Larbi A, Pawelec G. Immunity, ageing and cancer. *Immun Ageing* 2008, 5(1): 1-16.
143. Sasaki S, Sullivan M, Narvaez CF, Holmes TH, Furman D, Zheng NY, Nishtala M, Wrammert J, Smith K, James JA, Dekker CL, Davis MM, Wilson PC, Greenberg HB, Dekker, CL. Limited efficacy of inactivated influenza vaccine in elderly individuals is associated with decreased production of vaccine-specific antibodies. *J Clin Invest* 2011, 121(8): 3109-19.
144. Camous X, Pera A, Solana R, Larbi A. NK cells in healthy aging and age-associated diseases. *J Biomed Biotechnol* 2012, 2012: 195956.
145. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol* 2014, 30(1): 16-22.
146. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine* 2000, 18(16): 717-20.
147. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000, 51(1): 245-70.
148. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi, AM, Williams GR, Guralnik JM, Ferrucci, L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004, 59(3): 242-8.
149. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *The Am J Med* 2003, 114(3): 180-7.
150. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, Launer L, Kuller L, Rubin S, Harris T. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology* 2003, 61(1): 76-80.
151. Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA. The ageing immune system: is it ever too old to become young again?. *Nat Rev Immunol* 2009, 9(1): 57-62.
152. Lesourd B, Raynaud-Simon A, Mazari L. Nutrition and ageing of the immune system. In: Calder PC, Field CJ, Gill HS (eds). *Nutrition and immune function*. CABI Publishing, Oxford, 2002: 357-74.
153. Sapey E, Greenwood H, Walton G, Mann E, Love A, Aaronson N, Insall RH, Stockley RA, Lord JM. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil

- accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence. *Blood* 2014, 123(2): 239-48.
154. Hazeldine J, Harris P, Chapple IL, Grant M, Greenwood H, Livesey A, Sapey E, Lord JM. Impaired neutrophil extracellular trap formation: a novel defect in the innate immune system of aged individuals. *Aging Cell* 2014, 13(4): 690-8.
 155. Campbell RA, Franks Z, Bhatnagar A, Rowley JW, Manne BK, Supiano MA, Schwertz H, Weyrich AS, Rondina MT. Granzyme A in human platelets regulates the synthesis of proinflammatory cytokines by monocytes in aging. *J Immunol* 2018, 200(1): 295-304.
 156. Metcalf TU, Wilkinson PA, Cameron MJ, Ghneim K, Chiang C, Wertheimer AM, Hiscott JB, Nikolich-Zugich J, Haddad EK. Human monocyte subsets are transcriptionally and functionally altered in aging in response to pattern recognition receptor agonists. *J Immunol* 2017, 199(4):1405-17.
 157. Sebastián C, Espia M, Serra M, Celada A, Lloberas J. MacrophAging: a cellular and molecular review. *Immunobiology* 2005, 210(2-4): 121-6.
 158. Aprahamian T, Takemura Y, Goukassian D, Walsh K. Ageing is associated with diminished apoptotic cell clearance in vivo. *Clin Exp Immunol* 2008, 152(3): 448-55.
 159. Le Garff-Tavernier M, Béziat V, Decocq J, Siguret V, Gandjbakhch F, Pautas E, Debré P, Merle-Beral H, Vieillard V. Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span. *Aging Cell* 2010, 9(4): 527-35.
 160. Almeida-Oliveira A, Smith-Carvalho M, Porto LC, Cardoso-Oliveira J, dos Santos Ribeiro A, Falcão RR, Abdelhay E, Bouzas LF, Thuler LCS, Ornellas MH, Diamond HR. Age-related changes in natural killer cell receptors from childhood through old age. *Hum Immunol* 2011, 72(4): 319-29.
 161. Mitchell WA, Lang PO, Aspinall R. Tracing thymic output in older individuals. *Clin Exp Immunol* 2010, 161(3): 497-503.
 162. Gress RE, Deeks SG. Reduced thymus activity and infection prematurely age the immune system. *J Clin Invest* 2009, 119(10): 2884-7.
 163. Colonna-Romano G, Aquino A, Bulati M, Lorenzo GD, Listi F, Vitello S, Lio D, Candore G, Clesi G, Caruso C. Memory B cell subpopulations in the aged. *Rejuvenation Res* 2006, 9(1): 149-52.
 164. Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009, 9(3): 185-94.

165. Kogut I, Scholz JL, Cancro MP, Cambier JC. B cell maintenance and function in aging. *Semin Immunol* 2012, 24(5): 342-9.
166. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016, 16(10): 626-38.
167. Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Sex Hormones and Gender Differences in Immune Responses. *Front Immunol* 2019, 10: 1076.
168. Abdullah M, Chai PS, Chong MY, Tohit ERM, Ramasamy R, Pei CP, Vidyadaran S. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol* 2012, 272(2): 214-9.
169. Spitzer JA. Gender differences in some host defense mechanisms. *Lupus* 1999, 8(5): 380-3.
170. Aljubei J, Miller A, Meyer 3rd, W, Thompson B. Glucocorticoid receptor characteristics in healthy childrens' leukocytes: Correlation with gender, weight, age and plasma cortisol. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001, 14(9): 1641-8.
171. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection and evolutionary consequences. *Horm Behav* 2017, 88: 95-105.
172. Fragala MS, Kraemer WJ, Denegar CR, Maresh CM, Mastro AM, Volek JS. Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise. *Sport Med* 2011, 41(8): 621-39.
173. Beery TA. Sex differences in infection and sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003, 15(1): 55-62.
174. Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int* 1999, 16(5): 581-622.
175. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 2014, 58(2): 193-210.
176. Bernard C. *An introduction to the study of experimental medicine*. New York, Dover Publication, 1957: 5-196.
177. Cannon WB. Organization for physiological homeostasis. *Phys Rev* 1929, 9(3): 399-431.
178. Selye H. *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill. 1956:4-14.
179. Selye H. *Psychopathology of human adaptation*. Boston, Springer. 1976: 137-46.
180. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(3): 243-51.

181. Marketon JIW, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell Immunol* 2008, 252(1-2): 16-26.
182. Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 2009, 16(5): 300-17.
183. Chikanza IC. Prolactin and neuroimmunomodulation: in vitro and in vivo observations. *Ann N Y Acad Sci* 1999, 876(1): 119-30.
184. Gala RR. Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991, 198(1): 513-27.
185. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Horm IGF Res* 2009, 19(3): 187-97.
186. Aloe L, Simone MD, Properzi F. Nerve growth factor: a neurotrophin with activity on cells of the immune system. *Microsc Res Tech* 1999, 45(4-5): 285-91.
187. Eser YH. Stres, İmmünoloji ve inflamasyon. İçinde: Şar V (editör). *Stres ve bedensel hastalıklar: Günümüzde Psikosomatik Tıp*, 1. Baskı. Ankara, Türkiye Klinikleri, 2018: 22-6.
188. Felten SY, Felten DL. Neural-immune interactions. *Prog Brain Res* 1994, 100: 157-62.
189. Cohen S, Rabin BS. Psychologic stress, immunity, and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90(1): 3-4.
190. Priyadarshini S, Aich P. Effects of psychological stress on innate immunity and metabolism in humans: a systematic analysis. *Plos One* 2012, 7(9): e43232.
191. Bosch JA, Ring C, de Geus EJ, Veerman EC, Amerongen AVN. Stress and secretory immunity. *Int Rev Neurobiol* 2002, 52: 213-53.
192. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007, 21(7): 901-12.
193. Jemmott J, Borysenko M, Chapman R, Borysenko J, McClelland D, Meyer D, Benson H. Academic stress, power motivation, and decrease in secretion rate of salivary secretory immunoglobulin A. *Lancet* 1983, 321(8339): 1400-2.
194. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009, 71(2):171-86.

195. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008, 9(1): 46-56.
196. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006, 27(1): 24-31.
197. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango. *Nutrients* 2020, 12(3): 818.
198. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and immune function. *Nutrients* 2019, 11(8):1933.
199. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997, 66(2): 460-3.
200. Samartín S, Chandra RK. Obesity, overnutrition and the immune system. *Nutr Res* 2001, 21(1-2): 243-62.
201. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997, 66(2): 464-77.
202. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods?. *Br J Nutr* 2002, 88(S2): 165-76.
203. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch* 2012, 463(1): 121-37.
204. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med* 2009, 169(1): 62-7.
205. Pyne DB. Exercise, training and the immune system. *Sports Med Train Rehab* 1994, 5: 47-64.
206. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The immune response to exercise. *Semin Hematol* 1994, 31(2): 166-79.
207. Venkatraman JT, Horvath PJ, and Pendergast DR. Lipids, exercise, and immunology. In: Nieman DC, Pedersen BK (eds). *Nutrition and exercise immunology*, New York, CRC Press, 2000: 45-67.
208. Ortega E. Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol Rev* 2003, 9: 70-93.
209. Giraldo E, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Exercise intensity-dependent changes in the inflammatory response in sedentary women: role of neuroendocrine parameters in the neutrophil phagocytic process and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance. *Neuroimmunomodulation* 2009, 16(4): 237-44.

210. Ortega E. The bioregulatory effect of exercise on the innate/inflammatory responses. *J Physiol Biochem* 2016, 72(2): 361-9.
211. Lagranha CJ, Senna SM, de Lima TM, Silva E, Curi R, Pithon-Curi TC. Beneficial effect of glutamine on exercise-induced apoptosis of rat neutrophils. *Med Sci Sports Exerc* 2004, 36(2): 210-7.
212. Pyne DB, Baker MS, Fricker PA, McDonald WA, Telford RD, Weidemann MJ. Effects of an intensive 12-wk training program by elite swimmers on neutrophil oxidative activity. *Med Sci Sports Exerc* 1995, 27(4): 536-42.
213. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Klokke M, Kappel M, MacLean DA, Nielsen HB, Rohde T, Ullum H, Zacho M. Exercise-induced immunomodulation-possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. *Int J Sports Med* 1997, 18(1): 2-7.
214. Nieman DC, Simandle S, Henson DA, Warren BJ, Suttles J, Davis JM, Buckley KS, Ahle JC, Butterworth DE, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella, SL. Lymphocyte proliferative response to 2.5 hours of running. *Int J Sports Med* 1995, 16(6): 404-9.
215. Levada-Pires AC, Cury-Boaventura MF, Gorjao R, Hirabara SM, Puggina EF, Peres CM, Lambertucci RH, Curi R, Pithon-Curi TC. Neutrophil death induced by a triathlon competition in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2008, 40(8): 1447-54.
216. Pyne DB, Smith JA, Baker MS, Telford RD, Weidemann MJ. Neutrophil oxidative activity is differentially affected by exercise intensity and type. *J Sci Med Sport* 2000, 3(1): 44-54.
217. Brickson S, Hollander J, Corr DT, Li Ji L, Best TM. Oxidant production and immune response after stretch injury in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33(12): 2010-5.
218. Peake JM. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc Immunol Rev* 2002, 8: 49-100.
219. Robson P, Blannin AK, Walsh NP, Castell LM, Gleeson M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med* 1999, 20(02): 128-30.
220. Kurowski M, Seys S, Bonini M, Del Giacco S, Delgado L, Diamant Z, Kowalski ML, Moreira A, Rukhadze M, Couto M.. Physical exercise, immune response, and susceptibility to infections-current knowledge and growing research areas. *Allergy* 2022, 77(9): 2653-64.
221. Pyne DB. Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports Med* 1994, 17(4): 245-58.

222. Lavie CJ, Lee DC, Sui X, Arena R, O'Keefe JH, Church TS, Milani RV, Blair SN. Effects of running on chronic diseases and cardiovascular and all-cause mortality. *Mayo Clin Proc* 2015, 90 (11): 1541-52.
223. Fauci AS. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *Monogr Endocrinol* 1979, 12: 449-65.
224. Hansen JB, Wilsgard L, Osterud B. Biphasic changes in leukocytes induced by strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991, 62(3): 157-61.
225. Peters AM, Allsop P, Stuttle AWJ, Arnot RN, Gwilliam M, Hall GM. Granulocyte margination in the human lung and its response to strenuous exercise. *Clin Sci* 1992, 82(2): 237-44.
226. Iversen PO, Arvesen BL, Benestad HB. No mandatory role for the spleen in the exercise-induced leucocytosis in man. *Clin Sci* 1994, 86(5): 505-10.
227. Cross MC, Radomski MW, VanHelder WP, Rhind SG, Shephard RJ. Endurance exercise with and without a thermal clamp: effects on leukocytes and leukocyte subsets. *J Appl Physiol* 1996, 81(2): 822-9.
228. Suzuki K, Totsuka M, Nakaji S, Yamada M, Kudoh S, Liu Q, Sugawara K, Yamaya K, Sato K. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *J Appl Physiol* 1999, 87(4): 1360-7.
229. Yamada M, Suzuki K, Kudo S, Totsuka M, Nakaji S, Sugawara K. Raised plasma G-CSF and IL-6 after exercise may play a role in neutrophil mobilization into the circulation. *J Appl Physiol* 2002, 92(5): 1789-94.
230. Carrigan SO, Pink DB, Stadnyk AW. Neutrophil transepithelial migration in response to the chemoattractant fMLP but not C5a is phospholipase D-dependent and related to the use of CD11b/CD18. *J Leukoc Biol* 2007, 82(6): 1575-84.
231. Newburger PE. Disorders of neutrophil number and function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006, 2006(1): 104-10.
232. McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Stewart LK, Timmerman KL, Coen PM. Physical activity status, but not age, influences inflammatory biomarkers and toll-like receptor 4. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006, 61(4): 388-93.
233. Peake JM, Suzuki K, Hordern M, Wilson G, Nosaka K, Coombes JS. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. *Eur J Appl Physiol* 2005, 95(5-6): 514-21.

234. Gleeson M, Effects of exercise on innate immune function. In: Gleeson M, Bishop N, Walsh NJ (eds). *Exercise immunology*. New York, Routledge Taylor&Francis, 2013: 106-25.
235. Blannin, A. Acute exercise and innate immune function. In: Gleeson M (eds). *Immune Function in Sport and Exercise*. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 67-89.
236. Bartlett DB, Fox O, McNulty CL, Greenwood HL, Murphy L, Sapey E, Goodman M, Crabtree N, Thøgersen-Ntoumani C, Fisher JP, Wagenmakers AJM, Lord JM, Habitual physical activity is associated with the maintenance of neutrophil migratory dynamics in healthy older adults. *Brain Behav Immun* 2016, 56: 12-20.
237. Bartlett DB, Willis LH, Slentz CA, Hoselton A, Kelly L, Huebner JL, Kraus VB, Moss J, Muehlbauer MJ, Spielmann G, Kraus WE, Lord JM, Huffman KM. Ten weeks of high-intensity interval walk training is associated with reduced disease activity and improved innate immune function in older adults with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2018, 20(1): 1-15.
238. Borges L, Dermargos A, Gray S, Barros Silva MB, Santos V, Pithon-Curi TC, Gorjão R, Hatanaka E. Neutrophil migration and adhesion molecule expression after acute high-intensity street dance exercise. *J Immun Res* 2018, 2018: 1684013.
239. Davison G. Innate immune responses to a single session of sprint interval training. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011, 36(6): 395-404.
240. Hoffman-Goetz L, MacNeil B. Exercise, natural immunity, and cancer: causation, correlation, or conundrum. In: Watson RR, Eisinger M (eds). *Exercise and Disease*. London, CRC Press, 1992: 38-51.
241. Suzuki K, Naganuma S, Totsuka M, Suzuki KJ, Mochizuki M, Shiraishi M, Nakaji S, Sugawara K. Effects of exhaustive endurance exercise and its one-week daily repetition on neutrophil count and functional status in untrained men. *Int J Sports Med* 1996, 17(3): 205-12.
242. Suzuki K. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise. *Biomolecules* 2019, 9(6): 223-34.
243. Bessa AL, Oliveira VN, Agostini GG, Oliveira RJ, Oliveira AC, White GE, Wells GD, Teixeira DNS, Espindola FS. Exercise intensity and recovery: biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. *J Strength Cond Res* 2016, 30(2): 311-9.
244. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol* 2017, 122(5): 1077-87.

245. Bartlett DB, Shepherd SO, Wilson OJ, Adlan AM, Wagenmakers AJ, Shaw CS, Lord JM. Neutrophil and monocyte bactericidal responses to 10 weeks of low-volume high-intensity interval or moderate-intensity continuous training in sedentary adults. *Oxid Med Cell Longev* 2017, 2017: 1-12.
246. Ferry A, Picard F, Duvallet A, Weill B, Rieu M. Changes in blood leucocyte populations induced by acute maximal and chronic submaximal exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990, 59(6): 435-42.
247. Keen P, McCarthy DA, Passfield L, Shaker HA, Wade AJ. Leucocyte and erythrocyte counts during a multi-stage cycling race ('the Milk Race'). *Br J Sports Med* 1995, 29(1): 61-5.
248. Blannin AK, Chatwin LJ, Cave R, Gleeson M. Effects of submaximal cycling and long-term endurance training on neutrophil phagocytic activity in middle aged men. *Br J Sports Med* 1996, 30(2): 125-9.
249. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 2003, 85(2): 85-95.
250. Brown J, Wang H, Hajishengallis GN, Martin M. TLR-signaling networks: an integration of adaptor molecules, kinases, and cross-talk. *J Dent Res* 2011, 90(4): 417-27.
251. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 2011, 145(3): 341-55.
252. Italiani P, Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Front Immunol* 2014, 5: 514.
253. González-Domínguez É, Domínguez-Soto Á, Nieto C, Flores-Sevilla JL, Pacheco-Blanco M, Campos-Peña V, Meraz-Ríos MA, Vega MA, Corbí ÁL, Sánchez-Torres C. Atypical activin A and IL-10 production impairs human CD16⁺ monocyte differentiation into anti-inflammatory macrophages. *J Immunol* 2016, 196(3): 1327-37.
254. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol* 2013, 13(10): 709-21.
255. Shinkai S, Shore S, Shek PN, Shephard RJ. Acute exercise and immune function. *Int J Sports Med* 1992, 13(6): 452-61.
256. Claycombe K, King LE, Fraker PJ. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105(6): 2017-21.

257. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise?. *J Leukoc Biol* 2008, 84(5): 1271-8.
258. Wattananit S, Tornero D, Graubardt N, Memanishvili T, Monni E, Tatarishvili J. Miskinyte G, Ge R, Ahlenius H, Lindvall O, Schwartz M, Kokaia, Z. Monocyte derived macrophages contribute to spontaneous long-term functional recovery after stroke in mice. *J Neurosci* 2016, 36(15): 4182-95.
259. Ruffino JS, Davies NA, Morris K, Ludgate M, Zhang L, Webb R, Thomas AW. Moderate-intensity exercise alters markers of alternative activation in circulating monocytes in females: a putative role for PPAR γ . *Eur J Appl Physiol* 2016, 116(9): 1671-82.
260. Woods JA, Lu Q, Lowder T. Exercise-induced modulation of macrophage function. *Immunol Cell Biol* 2000, 78(5): 545-53.
261. Ortega E, Forner MA, Barriga C. Exercise-induced stimulation of murine macrophage chemotaxis: role of corticosterone and prolactin as mediators. *J Physiol* 1997, 498(3): 729-34.
262. Woods JA, Ceddia MA, Kozak C, Wolters BW. Effects of exercise on the macrophage MHC II response to inflammation. *Int J Sports Med* 1997, 28(6): 483-8.
263. Murphy EA, Davis JM, Brown AS, Carmichael MD, Mayer EP, Ghaffar A. Effects of moderate exercise and oat β -glucan on lung tumor metastases and macrophage antitumor cytotoxicity. *J Appl Physiol* 2004, 97(3): 955-9.
264. Woods JA. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function. *Int J Sports Med* 2000, 21(1): 24-30.
265. Northoff H, Enkel S, Weinstock C. Exercise, injury, and immune function. *Exerc Immunol Rev* 1995, 1: 1-25.
266. Parry-Billings M, Blomstrand E, McAndrew N, Newsholme EA. A communicational link between skeletal muscle, brain, and cells of the immune system. *Int J Sports Med* 1990, 11(2): 122-8.
267. Gabriel H, Kindermann W. The acute immune response to exercise: what does it mean?. *Int J Sports Med* 1997, 18(1): 28-45.
268. Booth S, Florida-James GD, McFarlin BK, Spielmann G, O'Connor DP, Simpson RJ. The impact of acute strenuous exercise on TLR2, TLR4 and HLA. DR

- expression on human blood monocytes induced by autologous serum. *Eur J Appl Physiol* 2010, 110(6): 1259-68.
269. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale PT, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, Gleeson M. Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans. *J Appl Physiol* 2005, 98(2): 565-71.
 270. Simpson RJ, McFarlin BK, McSporran C, Spielmann G, ó Hartaigh B, Guy K. Toll-like receptor expression on classic and pro-inflammatory blood monocytes after acute exercise in humans. *Brain Behav Immun* 2009, 23(2): 232-9.
 271. Steppich B, Dayyani F, Gruber R, Lorenz R, Mack M, Ziegler-Heitbrock HL. Selective mobilization of CD14⁺ CD16⁺ monocytes by exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000, 279(3): 578-86.
 272. Simonson SR, Jackson CG. Leukocytosis occurs in response to resistance exercise in men. *J Strength Cond Res* 2004, 18(2): 266-71.
 273. Guerreschi MG, Pithon-Curi TC, Verlengia R, Palanch AC, Curi R, Cavaglieri, CR. Lymphocyte and cytokines after short periods of exercise. *Int J Sports Med* 2008, 29(12): 1010-4.
 274. 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* 1994, 77(4): 1731-5.
 275. Plowman SA, Smith DL. *Exercise physiology for health fitness and performance*. 4nd ed. China, Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 653-83.
 276. Bieger WP, Weiss M, Michel G, Weicker H. Exercise-induced monocytosis and modulation of monocyte function. *Int J Sports Med* 1980, 1(1): 30-6.
 277. Field CJ, Gougeon R, Marliss EB. Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1991, 71(3): 1089-97.
 278. Gabriel H, Urhausen A, Kindermann W. Mobilization of circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations during and after short, anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992, 65(2): 164-70.
 279. Okutsu M, Suzuki K, Ishijima T, Peake J, Higuchi M. The effects of acute exercise-induced cortisol on CCR2 expression on human monocytes. *Brain Behav Immun* 2008, 22(7): 1066-71.
 280. Tvede N, Kappel M, Klarlund K, Duhn S, Halkjoer-Kristensen J, Kjoer M, Galbo H, Pedersen BK. 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(02): 100-4.
281. Ndon JA, Snyder AC, Foster C, Wehrenberg WB. Effects of chronic intense exercise training on the leukocyte response to acute exercise. *Int J Sports Med* 1992, 13(2): 176-82.
 282. Pizza FX, Flynn MG, Sawyer T, Brolinson PG, Starling RD, Andres FF. Run training versus cross-training: effect of increased training on circulating leukocyte subsets. *Med Sci Sports Exerc* 1995, 27(3): 355-62.
 283. Pedersen BK, Tvede N, Klarlund K, Christensen LD, Hansen FR, Galbo H, Kharazmi A, Halkjær-Kristensen J. Indometacin in vitro and in vivo abolishes post-exercise suppression of natural killer cell activity in peripheral blood. *Int J Sports Med* 1990, 11(02): 127-31.
 284. Shek PN, Sabiston BH, Buguet A, Radomski MW. Strenuous exercise and immunological changes. *Int J Sports Med* 1995, 16(7): 466-74.
 285. Lewicki R, Tchorzewsk H, Denys A, Kowalska M, Golińska A. Effect of physical exercise on some parameters of immunity in conditioned sportsmen. *Int J Sports Med* 1987, 8(5): 309-14.
 286. Nieman DC, Brendle D, Henson DA, Suttles J, Cook VD, Warren BJ, Butterworth DE, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL. Immune function in athletes versus nonathletes. *Int J Sports Med* 1995, 16(5): 329-33.
 287. Woods JA, Davis JM. Exercise, monocyte/ macrophage function, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 1994, 26(2):147–56.
 288. Ceddia MA, Voss Jr EW, Woods JA. Intracellular mechanisms responsible for exercise-induced suppression of macrophage antigen presentation. *J Appl Physiol* 2000, 88(2): 804-10.
 289. Malm C, Lenkei R, Sjodin B. Effects of eccentric exercise on the immune system in men. *J Appl Physiol* 1999, 86(2): 461-8.
 290. Capron M, Desreumaux P. Immunobiology of eosinophils in allergy and inflammation. *Res Immunol* 1997, 148(1): 29-33.
 291. Gomes EC, Florida-James G, Exercise and the immune system In: Esser C (eds). *Environmental influences on the immune system*. Verlag Wien, Springer, 2016: 127-45.

292. Gleeson M, Almey J, Brooks S, Cave R, Lewis A, Griffiths H. Haematological and acute-phase responses associated with delayed-onset muscle soreness in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995, 71: 137-42.
293. Harries MG, Burge PS, O'brien I, Cromwell O, Pepys J. Blood histamine levels after exercise testing. *Clin Allergy* 1979, 9(5): 437-41.
294. 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 Occup Physiol* 1992, 64: 218-27.
295. Janssen GME, van Wersch JWJ, Kaiser V, Does, RJMM. White cell system changes associated with a training period of 18-20 months: a transverse and a longitudinal approach. *Int J Sports Med* 1989, 10(3): 176-80.
296. Lahart I, Darcy P, Gidlow C, Calogiuri G. The effects of green exercise on physical and mental wellbeing: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16(8): 1352.
297. Malaguarnera L, Cristaldi E, Lipari H, Malaguarnera M. Acquired immunity: immunosenescence and physical activity. *Eur Rev Aging Phys Act* 2008, 5(2): 61-8.
298. Kohut ML, Senchina DS. Reversing age-associated immunosenescence via exercise. *Exerc Immunol Rev* 2004, 10(6): 6-41.
299. Nieman DC. Is infection risk linked to exercise workload?. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32(7): 406-11.
300. Baj Z, Kantorski J, Majewska E, Zeman K, Pokoca L, Fornalczy, E, Tchórzewski H, Sulowska Z, Lewicki R. Immunological status of competitive cyclists before and after the training season. *Int J Sports Med* 1994, 15(6): 319-24.
301. Lancaster GI, Halson SL, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, Gleeson M. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc Immunol Rev* 2004, 10(91): 91-106.
302. Verde T, Thomas S, Shephard RJ. Potential markers of heavy training in highly trained distance runners. *Br J Sport Med* 1992, 26(3): 167-75.
303. Del Giacco SR, Scorcu M, Argiolas F, Firinu D, Del Giacco GS. Exercise training, lymphocyte subsets and their cytokines production: experience of an Italian professional football team and their impact on allergy. *BioMed Res Int* 2014, 2014:1-7.

304. Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med* 2000, 34(4): 246-51.
305. Mooren FC, Bloming D, Lechtermann A, Lerch MM, Volker K. Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J Appl Physiol* 2002, 93(1): 147-53.
306. Bøyum A, Wiik P, Gustavsson E, Veiby OP, Reseland J, Haugen AH, Opstad PK. The effect of strenuous exercise, calorie deficiency and sleep deprivation on white blood cells, plasma immunoglobulins and cytokines. *Scand J Immunol* 1996, 43(2): 228-35.
307. Fleshner M. Exercise and neuroendocrine regulation of antibody production: Protective effect of physical activity on stress-induced suppression of the Specific Antibody Response. *Int J Sports Med* 2000, 21(1): 14-9.
308. Romeo J, Wärnberg J, Pozo T, Marcos A. Physical activity immunity, and infection. *Proc Nutr Soc* 2010, 69(3): 390-9.
309. Gillum TL, Kuennen MR, Schneider S, Moseley P. A review of sex differences in immune function after aerobic exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011, 17: 104-21.
310. Nehlsen-Cannarella SL, Nieman DC, Balk-Lamberton AJ, Markoff PA, Chritton DB, Gusewitch G, Lee JW. The effects of moderate exercise training on immune response. *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23(1): 64-70.
311. Gabriel H, Schmitt B, Urhausen A, Kindermann W. Increased CD45RA⁺ CD45RO⁺ cells indicate activated T cells after endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1993, 25(12): 1352-7.
312. Navalta JW, Sedlock DA, Park KS. Effect of Exercise Intensity on Exercise-Induced Lymphocyte Apoptosis. *Int J Sports Med* 2007, 28(6): 539-42.
313. Ronsén O, Pedersen BK, Øritsland TR, Bahr R, Kjeldsen-Kragh J. Leukocyte counts and lymphocyte responsiveness associated with repeated bouts of strenuous endurance exercise. *J Appl Physiol* 2001, 91(1): 425-34.
314. Malm C. Exercise immunology: a skeletal muscle perspective. *Exerc Immunol Rev* 2002, 8: 116-67.
315. Fragala MS, Kraemer WJ, Mastro AM, Denegar CR, Volek JS, Kupchak BR, Häkkinen K, Anderson JM, Maresh CM. Glucocorticoid receptor expression on human B cells in response to acute heavy resistance exercise. *Neuroimmunomodulation* 2011, 18(3): 156-64.

316. Espersen GT, Elbaek A, Ernst E, Toft E, Kaalund S, Jersild C, Grunnet N. Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. *Apmis* 1990, 98(1-6): 395-400.
317. Hinton JR, Rowbottom DG, Keast D, Morton AR. Acute intensive interval training and in vitro T-lymphocyte function. *Int J Sports Med* 1997, 18(2): 130-5.
318. Nieman DC, Miller AR, Henson DA, Warren BJ, Gusewitch G, Johnson R, Davis JM, Butterworth DE, Herring JL, Nehlsen-Cannarella SL. Effect of high-versus moderate-intensity exercise on lymphocyte subpopulations and proliferative response. *Int J Sports Med* 1994, 15(4): 199-206.
319. Shinkai S, Watanabe S, Asai H, Shek PN. Cortisol response to exercise and post-exercise suppression of blood lymphocyte subset counts. *Int J Sports Med* 1996, 17(8): 597-603.
320. Eliakim A, Wolach B, Kodesh E, Gavrieli R, Radnay J, Ben-Tovim T, Yarom Y, Falk B. Cellular and humoral immune response to exercise among gymnasts and untrained girls. *Int J Sports Med* 1997, 18(3): 208-12.
321. LaPerriere A, Antoni MH, Ironson G, Perry A, McCabe P, Klimas N, Helder L, Schneiderman N, Fletcher MA. Effects of aerobic exercise training on lymphocyte subpopulations. *Int J Sports Med* 1994, 15(3): 127-30.
322. Jackson GS, Todd KR, van der Scheer JW, Walsh JJ, Dix GU, Martin Ginis KA, Little JP. Impact of an Acute Bout of Submaximal Aerobic Exercise on Circulating Leukocytes in Individuals with Spinal Cord Injury. *Int J Exerc Sci* 2022, 15(3): 1085-104.
323. Gabriel H, Schwarz L, Steffens G, Kindermann W. Immunoregulatory hormones, circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after endurance exercise of different intensities. *Int J Sports Med* 1992, 13(5): 359-66.
324. Pereira GB, Prestes J, Tibana RA, Shiguemoto GE, Navalta J, Perez SEA. Acute resistance training affects cell surface markers for apoptosis and migration in CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes. *Cell Immunol* 2012, 279(2): 134-9.
325. Krüger K, Mooren F. T cell homing and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2007, 13: 37-54.
326. Simpson RJ, Florida-James G, Whyte GP, Black JR, Ross JA, Guy K. Apoptosis does not contribute to the blood lymphocytopenia observed after intensive and downhill treadmill running in humans. *Res Sports Med* 2007, 15(3): 157-74.

327. Steensberg A, Morrow J, Toft A, Bruunsgaard H, Pedersen B. Prolonged exercise, lymphocyte apoptosis and F2-isoprostanes. *Eur J Appl Physiol* 2002, 87(1): 38-42.
328. Gleeson M, Robson-Ansley P. Immune response to intensified training and overtraining. In: Gleeson M (eds). *Immune Function in Sport and Exercise, Advances in Sport and Exercise Science Series*, Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 115-38.
329. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994, 26(2): 140-6.
330. Malm, C. Susceptibility to infections in elite athletes: the S-curve. *Scand J Med Sci Sports* 2006, 16(1): 4-6.
331. Smith LL. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome?. *J Strength Cond Res* 2004, 18(1): 185-93.
332. Goh J, Lim CL, Suzuki K. Effects of Endurance, Strength and Concurrent Training on Cytokines and Inflammation. In: Schumann M, Rønnestad B (eds). *Concurrent Aerobic and Strength Training*. Cham, Springer, 2019: 125-38.
333. Juban G, Chazaud B. Metabolic regulation of macrophages during tissue repair: insights from skeletal muscle regeneration. *FEBS Lett* 2017, 591(19): 3007-21.
334. Saclier M, Cuvellier S, Magnan M, Mounier R, Chazaud B. Monocyte/macrophage interactions with myogenic precursor cells during skeletal muscle regeneration. *FEBS J* 2013, 280(17): 4118-30.
335. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005, 288(2): 345-53.
336. Tidball JG, Villalta SA. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010, 298(5): 1173-87.
337. Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol* 2005; 17(4): 359-65.
338. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int* 2015, 96(3): 183-95.
339. Lee JH, Jun HS. Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Front Physiol* 2019, 10: 42.
340. Lightfoot AP, Cooper RG. The role of myokines in muscle health and disease. *Curr Opin Rheumatol* 2016, 28(6): 661-6.

341. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone* 2015, 80: 115-25.
342. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017, 7(11): 1-22.
343. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, Febbraio M, Saltin, B. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?. *J Muscle Res Cell Motil* 2003, 24(2): 113-9.
344. Manole E, Ceafalan LC, Popescu BO, Dumitru C, Bastian AE. Myokines as possible therapeutic targets in cancer cachexia. *J Immunol Res* 2018, 2018: 1-9.
345. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol* 2011, 214(2): 337-46.
346. Pedersen BK, Fischer CP. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007, 10(3): 265-71.
347. Pilon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013, 304(5): 453-65.
348. Carson BP. The potential role of contraction-induced myokines in the regulation of metabolic function for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol* 2017, 8: 97.
349. Gomasasca M, Banfi G, Lombardi G. Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Adv Clin Chem* 2020, 94: 155-218.
350. Guo B, Zhang ZK, Liang C, Li J, Liu J, Lu A, Zhang B, Zhang, G. Molecular communication from skeletal muscle to bone: a review for muscle-derived myokines regulating bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 2017, 100(2): 184-92.
351. Pal M, Febbraio MA, Whitham M. From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunol Cell Biol* 2014, 92(4): 331-9.
352. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996, 17(3):138-46.
353. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005, 98(4): 1154-62.
354. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab* 2013, 15(3): 51-60.
355. Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8 and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007, 32(5): 833-9.

356. Quinn LS. Interleukin-15: a muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. *J Anim Sci* 2008, 86(14): 75-83.
357. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, Jardí M, Muñoz-Cánoves P. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metab* 2008, 7(1): 33-44.
358. Görgens SW, Eckardt K, Jensen J, Drevon CA, Eckel J. Exercise and regulation of adipokine and myokine production. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015, 135: 313-36.
359. Schoenfeld, B. *Science and development of muscle hypertrophy 2th ed.* New York, Human Kinetics. 2020: 1-29.
360. Chen W, Wang L, You W, Shan T. Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *J Cell Physiol* 2021, 236(4): 2393-412.
361. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989, 74(1): 1-10.
362. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 2000, 529(1): 237–42.
363. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008, 88(4): 1379-406.
364. Andersen MB, Pingel J, Kjær M, Langberg H. Interleukin-6: a growth factor stimulating collagen synthesis in human tendon. *J Appl Physiol* 2011, 110(6): 1549-54.
365. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta* 2016, 1863(6): 1218-27.
366. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta* 2011, 1813(5): 878-88.
367. Choy E, Rose-John S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017, 2(2): 1-5.
368. Hoene M, Runge H, Häring HU, Schleicher ED, Weigert C. Interleukin-6 promotes myogenic differentiation of mouse skeletal muscle cells: role of the STAT3 pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013, 304(2): 128-36.
369. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010, 40(7): 1830-5.

370. Roxburgh CS, McMillan DC. Therapeutics targeting innate immune/inflammatory responses through the interleukin-6/JAK/STAT signal transduction pathway in patients with cancer. *Transl Res* 2016, 167(1): 61-6.
371. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014, 10(12): 720-7.
372. Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, Vogt M C, Ruud J, Nguyen KD, Theurich S, Hausen AC, Schmitz J, Brönneke HS, Estevez E, Allen TL, Mesaros A, Partridge L, Febbraio MA, Chawla A, Wunderlich FT, Brüning JC. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat Immunol* 2014, 15(5): 423-30.
373. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015, 16(5): 448-57.
374. Fielding CA, McLoughlin RM, McLeod L, Colmont CS, Najdovska M, Grail D, Ernst M, Jones SA, Topley N, Jenkins BJ. IL-6 regulates neutrophil trafficking during acute inflammation via STAT3. *J Immunol* 2008, 181(3): 2189-95.
375. Caiello I, Minnone G, Holzinger D, Vogl T, Prencipe G, Manzo A, De Benedetti F, Strippoli R. IL-6 amplifies TLR mediated cytokine and chemokine production: implications for the pathogenesis of rheumatic inflammatory diseases. *PLoS One* 2014, 9(10): 1-10.
376. West NR. Coordination of immune-stroma crosstalk by IL-6 family cytokines. *Front Immunol* 2019, 10: 1093.
377. Asensi V, Valle E, Meana A, Fierer J, Celada A, Alvarez V, Paz J, Arribas JM. In vivo interleukin-6 protects neutrophils from apoptosis in osteomyelitis. *Infect Immun* 2004, 72(7): 3823-8.
378. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, Jones S, Horiuchi S, Yamamoto N, Rose-John S, Fuller GM, Topley N, Jones SA. Il-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 2001, 14(6): 705-14.
379. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006, 8(2): 1-6.
380. Boe A, Baiocchi M, Carbonatto M, Papoian R, Serlupi-Crescenzi O. Interleukin 6 knock-out mice are resistant to antigen-induced experimental arthritis. *Cytokine* 1999, 11(12): 1057-64.

381. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front Microbiol* 2019, 10: 1057.
382. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006, 441(7090): 235-8.
383. Korn T, Mitsdoerffer M, Croxford AL, Awasthi A, Dardalhon VA, Galileos G, Vollmar P, Stritesky GL, Kaplan MH, Waisman A, Kuchroo VK, Oukka, M. IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3⁺ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci* 2008, 105(47): 18460-5.
384. Ota M, Yanagisawa M, Tachibana H, Yokota K, Araki Y, Sato K, Mimura T. A significant induction of neutrophilic chemoattractants but not RANKL in synoviocytes stimulated with interleukin 17. *J Bone Miner Metab* 2015, 33(1): 40-7.
385. Muraguchi A, Hirano T, Tang BO, Matsuda T, Horii Y, Nakajima K, Kishimoto T. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med* 1988, 167(2): 332-44.
386. Diehl SA, Schmidlin H, Nagasawa M, Blom B, Spits H. IL-6 triggers IL-21 production by human CD4⁺ T cells to drive STAT3-dependent plasma cell differentiation in B cells. *Immunol Cell Biol* 2012, 90(8): 802-11.
387. Rosser EC, Oleinika K, Tonon S, Doyle R, Bosma A, Carter NA, Harris KA, Jones SA, Klein N, Mauri, C. Regulatory B cells are induced by gut microbiota–driven interleukin-1 β and interleukin-6 production. *Nat Med* 2014, 20(11): 1334-9.
388. Daou HN. Exercise as an anti-inflammatory therapy for cancer cachexia: A focus on interleukin-6 regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2020, 318(2): 296-310.
389. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J physiol* 2001, 536(2): 329-37.
390. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002, 16(11): 1335-47.
391. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc Immunol Rev* 2002, 8: 6-48.
392. Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans—effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol* 2000, 83: 512-5.

393. Leggate M, Nowell MA, Jones SA, Nimmo MA. The response of interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor isoforms following intermittent high intensity and continuous moderate intensity cycling. *Cell Stress Chaperones* 2010, 15(6): 827-33.
394. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance. *Exerc Immunol Rev* 2006, 12: 6-33.
395. Rogeri PS, Gasparini SO, Martins GL, Costa LKF, Araujo CC, Lugaesi R, Kopfler M, Lancha Jr, AH. Crosstalk between skeletal muscle and immune system: which roles do IL-6 and glutamine play?. *Front Physiol* 2020, 11: 1-11.
396. Subin VR, V Prem S. Effect of upper limb, lower limb and combined training on health-related quality of life in COPD. *Lung India* 2010, 27(1): 4-7.
397. Klika B, Jordan C. High-intensity circuit training using body weight: Maximum results with minimal investment. *ACSM's Health Fit J* 2013, 17(3): 8-13.
398. Gist NH, Freese EC, Cureton KJ. Comparison of responses to two high-intensity intermittent exercise protocols. *J Strength Cond Res* 2014, 28(11): 3033-40.
399. Allison MK, Baglole JH, Martin BJ, Macinnis MJ, Gurd BJ, Gibala MJ. Brief intense stair climbing improves cardiorespiratory fitness. *Med Sci Sports Exerc* 2017, 49(2): 298-307.
400. Carneiro M, de Oliveira AA, Martins FM, Souza AP, Nunes PR, Orsatti FL. High-intensity interval body weight training promotes different adaptations to combined training in body composition and muscle strength in young women. *Sci Sports* 2018, 33(3): 105-13.
401. Martins FM, de Paula Souza A, Nunes PR, Michelin MA, Murta EF, Resende EA, de Oliveira EP, Orsatti FL. High-intensity body weight training is comparable to combined training in changes in muscle mass, physical performance, inflammatory markers and metabolic health in postmenopausal women at high risk for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Exp Gerontol* 2018, 107: 108-15.
402. Archila LR, Bostad W, Joyner MJ, Gibala MJ. Simple Bodyweight Training Improves Cardiorespiratory Fitness with Minimal Time Commitment: A Contemporary Application of the 5BX Approach. *Int J Exerc Sci* 2021, 14(3): 93-100.
403. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP. American College of Sports Medicine, American College

- of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011, 43(7): 1334-59.
404. American College of Sports Medicine (ACSM). *ACSM's Guidelines For Exercise Testing And Prescription*, 10th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott, 2018.
 405. Bushman BA, Battista R. *ACSM's Resources for the Personal Trainer* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
 406. Gibson AL, Wagner D, Heyward V. *Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription* 8th ed. USA: Human kinetics, 2018.
 407. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015, 45(5): 679-92.
 408. Hansen D, Dendale P, Jonkers R, Beelen M, Manders R, Corluy L, Mullens A, Berger J, Meeusen R, Van Loon LJ. Continuous low-to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate-to high-intensity exercise training at lowering blood HbA 1c in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2009, 52(9): 1789-97.
 409. Dixon CB, Andreacci JL, Ledezma C. Effect of aerobic exercise on percent body fat using leg-to-leg and segmental bioelectrical impedance analysis in adults. *Int J Body Compos Res* 2008, 6(1): 27-34.
 410. Bangsbo J, Iaia FM, Krustrup P. The Yo-Yo intermittent recovery test: a useful tool for evaluation of physical performance in intermittent sports. *Sports Med* 2008, 38: 37-51.
 411. Sproule J, Kunalan C, McNeill M, Wright H. Validity of 20-MST for predicting VO_{2max} of adult Singaporean athletes. *Br J Sports Med* 1993, 27(3): 202-4.
 412. Can İ, Cihan H. Yo-Yo aralıklı toparlanma testleri ve sportif performans üzerine genel bir değerlendirme. *Spormetre* 2013, 11(2): 81-94.
 413. Krustrup P, Mohr M, Amstrup T, Rysgaard T, Johansen J, Steensberg A, Pedersen, PK, Bangsbo, J. The Yo-Yo Intermittent recovery test: Physiological response, reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35(4): 697-705.
 414. Thomas A, Dawson B, Goodman C. The YoYo Test: Reliability and association with a 20 m shuttle run and VO_{2max} . *Int J Sports Physiol Perform* 2006, 1(2): 137-49.

415. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37(1): 153-6.
416. Karvonen MJ. The effects of training on heart rate: A longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957, 35: 307-15.
417. Stoppani J. *Jim Stoppani's encyclopedia of muscle & strength 2th ed.* Champaign, Human Kinetics. 2014: 518-26.
418. Haff GG, Triplett NT. *Essentials of strength training and conditioning 4th ed.* Human kinetics. 2015: 409-39.
419. Merdol Kutluay T. *Toplu beslenme yapılan kurumlar için standart yemek tarifeleri. 2. Basım.* Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2003.
420. Rakıcıoğlu N, Acar Tek N, Ayaz A, Pekcan G. *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu: ölçü ve miktarları 3. baskı.* Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2012.
421. Hopkins WG, Marshall SW, Batterham AM, Hanin J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Med Sci Sports Exerc* 2009, 41(1): 3-13.
422. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences 2th ed.* Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, 1988.
423. Polat Y, Kasap H. Ilımlı Aerobik Egzersizlerin İmmünoglobulinler İle Acth Ve Kortizol Hormonları Üzerine Etkisi. *İstanbul Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi* 2013, 11(3.): 204-10.
424. Shinkai S, Kohno H, Kimura K, Komura T, Asai H, Inai R, Oka K, Kurokawa Y, Shephard R. Physical activity and immune senescence in men. *Med Sci Sports Exerc* 1995, 27(11): 1516-26.
425. Karacabey K, Peker I, Saygın Ö, Cıloglu F, Ozmerdivenli R, Bulut V. (2005). Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on humoral immune factors in elite athletes. *Biotechnol Biotechnol Eq* 2005, 19(1): 175-80.
426. Thuma JR, Gilders R, Verdun M, Loucks AB. Circadian rhythm of cortisol confounds cortisol responses to exercise: implications for future research. *J Appl Physiol* 1995, 78(5): 1657-64.
427. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 2008, 31: 587-91.
428. Peake JM, Tan SJ, Markworth JF, Broadbent JA, Skinner TL, Cameron-Smith D. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise

- and continuous moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014, 307(7): 539-52.
429. Farrell PA, Garthwaite TL, Gustafson AB. Plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to submaximal and exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1983, 55(5): 1441-4.
 430. Jacks DE, Sowash J, Anning J, McGloughlin T, Andres F. Effect of exercise at three exercise intensities on salivary cortisol. *J Strength Cond Res* 2002, 16(2): 286-9.
 431. Duclos M, Corcuff JB, Rashedi M, Fougere V, Manier G. Trained versus untrained men: different immediate post-exercise responses of pituitary adrenal axis: a preliminary study. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997, 75: 343-50.
 432. Cabral-Santos C, Gerosa-Neto J, Inoue DS, Panissa VLG, Gobbo LA, Zagatto A. M, Campos EZ, Lira FS. (2015). Similar anti-inflammatory acute responses from moderate-intensity continuous and high-intensity intermittent exercise. *J Sports Sci Med* 2015, 14(4): 849-56.
 433. Brown M, McClean CM, Davison GW, Brown JC, Murphy MH. The acute effects of walking exercise intensity on systemic cytokines and oxidative stress. *Eur J Appl Physiol* 2018, 118: 2111-20.
 434. Peake J, Wilson G, Hordern M, Suzuki K, Yamaya K, Nosaka K, Mackinnon L, Coombes JS. Changes in neutrophil surface receptor expression, degranulation, and respiratory burst activity after moderate-and high-intensity exercise. *J Appl Physiol* 2004, 97(2): 612-8.
 435. Keast D, Cameron K. Morton AR. Exercise and the immune response. *Sports Med* 1988, 5(4): 248-67.
 436. Fatouros IG, Jamurtas AZ. (2016). Insights into the molecular etiology of exercise-induced inflammation: opportunities for optimizing performance. *J Inflamm Res* 2016, 9: 175-86.
 437. Nieman D, Henson D, Gojanovich G, Davis JM. Dumke C, Utter A, Murphy A, Pearce S, McAnulty S, McAnulty L. Immune changes: 2 h of continuous vs. intermittent cycling. *Int J Sports Med* 2007, 28(7): 625-30.
 438. Jamurtas AZ, Fatouros IG, Deli CK, Georgakouli K, Poullos A, Draganidis D, Papanikolaou K, Tsimeas P, Chatzinikolaou A, Avloniti A, Tsiokanos A, Koutedakis Y. The effects of acute low-volume HIIT and aerobic exercise on leukocyte count and redox status. *J Sports Sci Med* 2018, 17(3): 501-8.

439. Radom-Aizik S, Zaldivar JF, Leu SY, Galassetti P, Cooper DM. Effects of 30 min of aerobic exercise on gene expression in human neutrophils. *J Appl Physiol* 2008, 104(1): 236-43.
440. O'Carroll L, Wardrop B, Murphy RP, Ross MD, Harrison M. (2019). Circulating angiogenic cell response to sprint interval and continuous exercise. *Eur J Appl Physiol* 2019, 119: 743-52.
441. Ünal M, Erdem S, Kayserilioğlu A, Deniz G. Aerobik ve anaerobik akut egzersizlerin immün parametreler üzerinde etkileri. *Ist Tıp Fak Mecmuası* 2001, 64(3): 174-81.
442. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Donohue KM, Chritton DB, Haddock BL, Stout RW, Lee JW. The effects of acute moderate exercise on leukocyte and lymphocyte subpopulations. *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23(5): 578-85.
443. Patlar S. Effects of acute and 4-week submaximal exercise on leukocyte and leukocyte subgroups. *Isokinet Exerc Sci* 2010, 18(3): 145-8.
444. Neves P, Tenório T, Lins TA, Muniz M, Pithon-Curi TC, Botero JP, Do Prado WL. Acute effects of high-and low-intensity exercise bouts on leukocyte counts. *J Exerc Sci Fit* 2015, 13(1): 24-8.
445. Natale VM, Brenner IK, Moldoveanu AI, Vasiliou P, Shek P, Shephard RJ. Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Sao Paulo Med J* 2003, 121: 9-14.
446. Valizadeh A, Hossini MK, Heris MS. Immune response to changes in training intensity and duration in male athletes. *Annals of Biological Research* 2011, 2(6): 662-7.
447. Suzuki K, Shigeyuki N, Mutsuo Y, Qiang L, Shigeyoshi K, Noriyoshi O, Takashi K, Takashi U, Kazuo S. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35(2): 348-55.
448. Suzuki, K, Manabu T, Shigeyuki N, Mutsuo Y, Satoru K, Qiang L, Kazuo S, Kanemitsu Y, Koki S. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *J Appl Physiol* 1999, 87(4): 1360-7.
449. Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *Journal of athletic training* 2006, 41(4): 457.

450. Sochoń K, Sienkiewicz D, Okurowska-Zawada B, Paszko-Patej G, Wojtkowski J, Dmitruk E, Żak J, Kułak W. Effects of short moderate exercise on hematological parameters and stem cells in healthy humans. *Prog Health Sci* 2016, 6(2): 184-7.
451. Belviranlı M, Okudan N, Kabak B. The effects of acute high-intensity interval training on hematological parameters in sedentary subjects. *Med Sci* 2017, 5(3): 2-7.
452. Wolach B, Falk B, Kodesh E, Radnay J, Shapiro H, Yarom Y, Eliakim A. Cellular immune response to anaerobic exercise among gymnasts and untrained girls. *Pediatr Exerc Sci* 1998, 10(3): 227-35.
453. Tomar R, Antony CV. Effect of 16 weeks six a side recreational football on serum immunoglobulin and white blood cells in untrained males. *Indian J Sci Technol*, 2016, 9(19): 1-6.
454. Erantgil F, Akandere M. The effect of 4-month cycling trainings performed on elite cyclists on some immunological parameters. *Turkish J Sport Exerc* 2018, 20(2): 49-56.
455. Nieman DC, Henson DA, Sampson CS, Herring JL, Suttles J, Conley M, Stone MH, Butterworth DE, Davis JM. The acute immune response to exhaustive resistance exercise. *Int J Sports Med* 1995, 16(05): 322-8.
456. Arroyo E, Tagesen EC, Hart TL, Miller BA, Jajtner AR. Comparison of the lymphocyte response to interval exercise versus continuous exercise in recreationally trained men. *Brain, Behavior, & Immunity-Health* 2022, 20: 100415.
457. Işık B, Küçüktürk S, Yüksel FM, Boyalı E, Karaselek MA, Erdağı K. The effects of acute high intensity interval training on hematological parameters and neutrophils to lymphocytes ratio in elite taekwondo athletes according to gender. *Eur J Clin Exp Med* 2022, (3): 306-15.
458. Gabriel H, Urhausen A, Kindermann W. Circulating leucocyte and lymphocyte subpopulations before and after intensive endurance exercise to exhaustion. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991, 63(6): 449-57.
459. Tvede N, Kappel M, Halkjoer-Kristensen J, Galbo H, Pedersen B.K. 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(05): 275-82.

460. Kendall A, Hoffman-Goetz, L, Houston M, MacNeil B, Arumugam Y. Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration, and subject fitness effects. *J Appl Physiol* 1990, 69(1): 251-60.
461. Wilder RL. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 1995, 13(1): 307-38.
462. Mašek K, Slánský J, Petrovický P, Hadden JW. Neuroendocrine immune interactions in health and disease. *Int immunopharmacol* 2003, 3(8): 1235-46.
463. Nishiyama Y, Katsura KI. The Neuroendocrine System and Its Regulation. In: Uchino H, Ushijima K, Ikeda Y (eds). *Neuroanesthesia and Cerebrospinal Protection*, Japan, Springer, 2015: 31-8.
464. Karasar N. *Bilimsel Araştırma Yöntemi 21. Baskı*. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, 2010.

EKLER

Ek-1. Özgeçmiş



Ek-2. Fakülte İzin yazısı



Ek-3. Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurul Raporu



Ek-4. Bilgilendirilmiş Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU
Araştırmacılar Tarafından Yapılan Bilgilendirme Sayın Gönüllü, bu akademik amaçlı bir araştırmadır. Bu araştırmada, farklı egzersiz modalitelerinin bağışıklık fonksiyonları, üzerine akut etkilerinin olup olmadığı araştırılacaktır. Araştırmada herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Gönüllü olmanız durumunda size, uzman araştırmacı rehberliğinde, farklı modalitelerde egzersizler uygulanacaktır. Her bir egzersiz seansına katılım ortalama 30 dakika sürecektir. Yapılacak olan egzersizin öncesinde ve sonrasında, araştırma hemşiresi tarafından kan örnekleriniz alınarak, yukarı da adı geçen Bağışıklık fonksiyonu, seçilmiş sitokin ve hormon değerleriniz konunun Uzman hekimleri tarafından incelenecek ve değerlendirilecektir. İstedığınız takdirde laboratuvar sonuçlarınızı öğrenebileceksiniz. Araştırmaya katılmayı olmayı kabul ettiğiniz takdirde, çalışmanın yönetsel modeli, egzersiz modaliteleri için gerekli spor malzemeleri ve çalışma takvimi hakkında detaylı bilgilendirileceksiniz. Araştırmaya katılmadan önce, sistemik bir rahatsızlığınızın olup olmadığını lütfen belirtiniz. Araştırma esnasında herhangi bir olumsuzluk yaşanacak olursa tedavi giderleriniz ve tazminatlarınız sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Değerli katılımcılar bu araştırma için sizler gönüllüsünüz herhangi bir cezaya ve yaptırıma maruz bırakılmadan istediğiniz an (gönüllülük bildirdikten sonra bile) bu çalışmadan çekilebilirsiniz. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak ve kamuoyuna açıklanmayacaktır. Araştırma konusu ile ilgili herhangi bir değişiklik olursa zamanında bilgilendirileceksiniz. Yukarıdaki bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum ve detayları tartışma ve soru sorma fırsatım oldu. Araştırmacı bana, yapılacak testlerin niteliğini ve amacını açıkladı. Ne yapılması gerektiğini tam olarak anlıyorum. Bana özetlendiği gibi çalışmaya gönüllü katılmayı kabul ediyorum, , istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılacağımı biliyorum. Söz konusu araştırmaya kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. 1- Aşağıda imzası olan ben " Farklı egzersiz modalitelerinin bağışıklık fonksiyonları, üzerine etkilerinin incelenmesi" başlıklı araştırmaya katılmayı kabul ediyorum. 2- Araştırmacı çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istediği ve yan etkilerle karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi. 3- Araştırmacılara çalışmayla ilgili her soruyu sorma fırsatını buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım. 4- Araştırmacılara bilgilerin ayrıntılarını açıklamama ve benimle ilgili sırları koruması şartıyla benimle bu araştırmayı yapmasına izin veriyorum. 5- Araştırma boyunca tüm kurallara uymayı, araştırmacılar ile tam bir uyum içinde çalışmayı ve konuyla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onları aramayı kabul ediyorum. 6- Bu araştırma sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamamayı, yayın, rapor ve benzeri bilimsel dokümanlarda kullanılmasını kabul ediyorum. 7- Bu araştırmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.
Gönüllünün Adı Soyadı: Gönüllünün İmzası: Tanıklık eden: İletişim No:
Yukarıda adı geçen gönüllüye, yapılacak testlerin niteliğini ve amacını açıkladığımı teyit ederim. Araştırmacı: Melih ÇALIŞIR İmzası: Tarih:

Ek-5 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı Formu

24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı Formu			
Gönüllünün Adı Soyadı:			
Tarih:			
Öğün (Saat)	Yemek /Besin Adı	İçindekiler	Net Miktar (g)
Sabah (.....)			
Kuşluk (.....)			
Öğle (.....)			
İkindi (.....)			
Akşam (.....)			
Gece (.....)			