

**MULTİPL SKLEROZ'DA EGZERSİZİN NÖROİMMÜNOLOJİK ETKİLERİ****THE NEUROIMMUNOLOGIC EFFECTS OF EXERCISE IN MULTIPLE SCLEROSIS****İlke KESER<sup>1</sup>, Rana KARABUDAK<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ANKARA. e-posta: ilkekeser@gmail.com <sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, ANKARA.

**ÖZET**

Egzersiz ve bağışıklık sistemi ilişkisini inceleyen çalışmalardan ulaşılabilen kanıtlar, egzersizin immün fonksiyonlar üzerinde önemli modulatuar etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Egzersiz ile immünolojik etkilenmenin çok çeşitli faktörler tarafından yönetildiği bilinmektedir. Egzersizin hücrel immün sistem üzerindeki hem akut hem de kronik etkileri ile ayrı ayrı çalışılmıştır. Literatürde egzersizin immün sistem üzerindeki etkileriyle ilgili elde edilen sonuçların genellikle çelişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerin nedeninin, uygulanan egzersiz eğitim programlarının yoğunluk, sıklık ve süresindeki farklılıklara; çalışılan hastalık popülasyonlarındaki heterojen dağılıma ve tercih edilen analiz yöntemlerindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu çelişkilerin giderilmesi için egzersiz ve bağışıklık sistemi ilişkisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, her bir hastalık durumu için uygulanacak egzersiz programının şiddet, yoğunluk, süre, frekans gibi parametrelerinin inflammatuar cevapları şiddetlendirmeden fayda sağlandığı koşullarının netleştirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirmede, egzersiz ve immün sistem ilişkisi ile yapılan çalışmalarda ortaya çıkan veriler gözden geçirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl Skleroz, egzersiz, lenfosit, doğal öldürücü hücreler, nötrofil, lökosit, sitokinler.

**ABSTRACT**

The evidences were accessed by studies investigating the relationship between exercise and immune system, which demonstrated that exercise has important modulatuar effects on immune functions. The interactions are very complex between exercise and the immune system. Both acute and chronic effects of exercise on immune system were studied separately. In the literature, the outcomes about the effects of exercise on immune system are generally inconsistent. The reason of this inconsistency is because of complex relationship between intensity, frequency and duration of applied training programs and heterogeneous distribution of disease populations and also the variety of preferred approaches in analysis. It is apparent that in order to overcome these inconsistencies further prospective studies on exercise and immune system are needed. Furthermore for each disease situation the parameters such as severity, intensity, duration, frequency, which provide benefits without aggravating inflammatory responses have to be clarified. In this paper the data accumulated on the relationship between immune system and exercise has been reviewed.

**Key words:** Multiple Sclerosis, exercise, lymphocytes, natural killer (NK) cells, neutrophils, leukocytes, cytokines.

**İletişim/Correspondence:**

Doç. Dr. İlke Keser  
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Beşevler/ANKARA

E-posta: ilkekeser@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 10.02.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 25.02.2016

## GİRİŞ

Sağlıklı olarak çalıştığında, immün sistem vücudu hastalık ve diğer potansiyel hasarlandırıcılardan korur. Çeşitli tehditleri (virüs, bakteri, parazitler) tanımlar ve onlara saldırır. Tanımlama sırasında vücuttaki sağlıklı dokular ile bu tehditleri birbirinden ayırır (1). Multipl Skleroz (MS)'de anormal immün aracılı cevap ile, vücudun immün sistemi tarafından santral sinir sistemi yapılarına (beyin, medulla spinalis ve optik sinirler...) karşı anormal bir cevap oluşturur. İmmün sistem elemanları miyelin kılıfa, hatta sinir liflerinin kendisine saldırır. Hasarlı miyelin, zamanla skar dokusuna (skleroz) dönüşür. Miyelin kılıf veya sinir liflerinin herhangi bir parçası hasarlandığı veya ortadan kaldırıldığı zaman, sinir impulslarının beyin ve medulla spinalise gidiş ve dönüşlerinde bozulma veya kesintiler olabilir. Bu durumda da geniş çeşitlilikte semptomlar açığa çıkabilir. İmmün hücrelerin saldırmaya hassaslaştığı asıl antijen/hedef bilinmediğinden, çoğu uzman MS için “otoimmün” yerine “immün aracılı” terimini kullanmayı tercih eder (2). Son yıllarda araştırmacılar, MS’te immün aracılı bu sürecin, nasıl çalıştığını anlamak için daha fazla çaba harcamaktadırlar. Böylece bu süreci nasıl yavaşlatabilecekleri ve hatta durdurabilecekleri konusunda bilgi edinmeye çalışmaktadırlar. Bu sayede de MS’in nedenlerini çözümlenmek hedefine doğru daha da yaklaşmaktadırlar (3).

Günümüzde MS, tüm bu çabalara rağmen özüre\_neden olan, öngörülemeyen bir hastalık olmaya devam etmektedir (4). MS semptomları oldukça çeşitlidir ve öngörülemezler. En sık karşılaşılanları yorgunluk, yürüme bozuklukları, uyuşma veya karıncalanma, spastisite, kuvvet kaybı, görme problemleri, baş dönmesi, vertigo, mesane - bağırsak problemleri, cinsel problemler, ağrı, kognitif değişiklikler, emosyonel değişiklikler ve depresyon olarak sayılabilir. Daha nadiren de, konuşma problemleri, yutma problemleri, tremor, nöbet, solunum problemleri, kaşınma, baş ağrısı, duyma kayıplarına neden olabilir. Bu semptomlar tek tek veya bir arada görülebilirler (5).

Egzersiz ve bağışıklık sisteminin ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı, son 16 yılda hızla artmıştır. Günümüzde ulaşılabilen kanıtlar, egzersizin immün fonksiyonlar üzerinde önemli modülatuar etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu etkilerin, egzersiz tarafından indüklendiği ve çeşitli faktörler tarafından yönetildiği bilinmektedir. Bu faktörler arasındaki etkileşimin doğası oldukça karmaşıktır. Gelişen moleküler tekniklerin, egzersiz immünolojisi ile ilgili çalışmalarda kullanılmaya başlanması sayesinde hücre aktivasyon ve

regülasyonlarının daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir (6). İmmün sistemde yer alan lenfatik sistem; kemik iliği, dalak, timus ve lenf nodları aracılığı ile beyaz kan hücrelerini üreterek, olgun T-hücrelerini tutarak enfeksiyon, bakteri, toksin, hastalık veya kanserojen dokuyu tanılamak ve hasarlandırmak için savaşır (1). Egzersiz uygulamaları ile immün sistemde meydana gelen cevapları belirlemede, bu hücrelerdeki değişimler izlenmektedir.

MS semptomları ile başa çıkabilmeye yardımcı olma yanında, sağlık ve iyi olma halinin devamı için egzersizin gerekli olduğu bilinmektedir. Aerobik egzersiz programları uygulanan MS hastalarında, daha iyi kardiovasküler uygunluk, kuvvet, mesane ve bağırsak aktivitesinin elde edildiği; sosyal aktivitelere katılım, kognitif fonksiyonlar ve ruh halinin iyileşmesinde artış; yorgunluk ve depresyonda azalma gibi faydaların açığa çıktığı bildirilmiştir (7).

Egzersiz ile fiziksel aktivite kavramları sıkça karıştırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fiziksel aktiviteyi, enerji harcamasını gerektiren ve iskelet kasları tarafından üretilen çalışma, ev işlerini yapma, seyahat, boş zaman faaliyetleri gibi aktiviteleri içeren her tür vücut hareketi olarak tanımlamaktadır. DSÖ, 18-64 yaş aralığındaki bireyler için fiziksel aktivite seviyesinin, orta şiddette olduğunda en az 150dakika/hafta, şiddetli olduğunda ise en az 75 dakika/hafta şeklinde yapılmasını önermektedir. Daha fazla sağlık kazanımı elde edilmesi için orta şiddetli fiziksel aktivitelerin 300 dakika yapılması gerektiğini bildirmektedir. Egzersiz ise, fiziksel aktivitenin alt kategorisinde yer almaktadır. Egzersiz, DSÖ'nün tanımına göre fiziksel uygunluğun bir veya daha çok bileşenini korumak veya devam ettirmek amacıyla, planlı, yapılandırılmış, tekrarlı olan fiziksel aktiviteleri kapsamaktadır. Yapılan aktivitenin orta veya şiddetli olmasına göre sağlık kazanımları da değişmektedir (8).

Egzersizin hücrel immün sistem üzerindeki etkileri kapsamında hem egzersiz uygulaması sırasında meydana gelen akut etkiler, hem de egzersiz uygulaması bittikten sonraki zaman dilimlerinde ortaya çıkan kronik etkiler ayrı ayrı çalışılmıştır. Egzersiz-stres modeli sayesinde, egzersizin sinir, endokrin ve immün sistemler ile olan ilişkileri deneysel olarak incelenebilmektedir (9). Bu yazıda, egzersizin immün sistem ve MS üzerine olan etkileri iyi planlanarak yapılmış kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere göre değerlendirilecektir.

## 1. EGZERSİZİN AKUT ETKİLERİ:

Bu bölümde, egzersiz uygulaması başladıktan hemen sonra ortaya çıkan ve egzersiz boyunca devam eden değişimler, akut etkiler olarak incelenecektir.

### **Egzersizin İmmün Sistemin Temel Elemanlarına Etkisi:**

Egzersizlerin kısa ya da uzun süreli olarak uygulanmasından bağımsız olarak, lökositlerde artışa neden olduğu bilinmektedir. Egzersiz ile lenfositlerin yeniden dolaşımı modeline dayalı olarak ulaşılan verilere göre, Pederden ve Hoffman-Goetz bir hipotez öne sürmüştür. Egzersiz sırasında, lenfositler diğer doku (dalak, lenf nodları ve diğer gastrointestinal sistem) havuzlarından alınarak kanda toplanmaktadır (6). Kana mobilize olan bu hücrelerin kısa telomer uzunluğuna sahip oldukları ve kemik iliği veya timustan mobilize olanlara benzemedikleri görülmüştür.

Hayvan modellerinde, egzersiz sonrası lenfositlerin yeniden dağılımı ile ilgili bilgilere ulaşılabilmektedir (10). Bir hayvan çalışmasında da, egzersiz sonrasında iskelet kaslarında lenfositler yönünden anlamlı değişim olmadığı görülmüştür (11). Egzersizden sonra lenfopeni görülse de görülmese de, bu durumun yoğunluk ve süre kombinasyonuna bağlı olduğu anlaşılmaktadır. Egzersiz uzun bir sürede ve/veya çok yüksek yoğunlukta yapılıyorsa, lenfositlerin toplam konsantrasyonu düşmektedir (6).

Nöral, immün ve hormonal etkileşimin temelleri geniş ölçüde incelenmiştir (12). Katekolaminler, büyüme hormonu, kortizol,  $\beta$ -endorfin, cinsiyet hormonları ile egzersizin ilişkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (6).

Egzersiz, aralıklı olarak bağışıklık sistemini baskılayan bir uygulama olarak düşünülebilir. Fiziksel stres olduğunda, hipoksi benzeri etkiler ortaya çıkar. Egzersiz, hipoksi sırasında uygulanırsa, egzersize bağlı olarak indüklenmiş immün değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Akut egzersiz ve hipoksi dolaşımdaki lenfosit ve nötrofil sayısında da değişikliklere neden olur. Stres sonrası, lenfosit sayısı düşer. Ancak, nötrofil sayısı artmaya devam eder. Egzersiz ve hipoksi ile katekolaminler, büyüme hormonu, kortizol gibi nöroendokrin faktörler aracılığı ile lökosit alt popülasyonlarının uyarıldığına dair kanıtlar olduğu belirtilmiştir (13).

Nötrofiller toplam dolaşımdaki lökosit havuzunun %50-60'ını temsil etmektedir. Bu hücreler, doğal immün sistemin bir parçası olarak, çeşitli inflamatuvar durumlardaki patolojilerde sürece katılırlar. Uzun bir egzersiz süresinden sonra, nötrofil konsantrasyonunun egzersiz sırasında ve sonrasında arttığı görülmüştür. Fiziksel aktivitenin immün sistem

parametreleri üzerindeki özelliklerinden en çok sözü edilen, uzun süreli egzersiz sonrasında nötrofil sayısında görülen artıştır (14).

Pek çok raporda egzersizin, nötrofillerde bir seri değişikliğe neden olduğu belirtilmektedir. L-selektin, CD62L olarak da bilinir. L-selektin'e insan kemik iliği öncül hücrelerinde rastlanır. Lökositlerde bulunurlar ve lenfoid farklılaşma ile hücrelerin kararlı olma durumunun erken işaretidir (15).

Egzersizin, nötrofil popülasyonunda seri değişiklikleri tetiklediği ve bazı alt gruplarını da etkileyebileceği yayınlarda rapor edilmiştir (15). Egzersizden sonra, iskelet kası gibi dokulardaki hasarla, nötrofillerin damar dışına çıkması ile hücre adezyon moleküllerinin salınımındaki artış desteklenmektedir (6).

Nötrofillerin fonksiyonu üzerinde, egzersizin hem kısa hem de uzun dönemli etkileri bulunmaktadır. Akut egzersiz dakikalar içerisinde, kanda nötrofil sayısında hızlı bir artış sağlar. Birkaç saat sonrasında ise, nötrofil sayısı gecikmiş olarak artmaya devam eder. Bu artışın boyutları, egzersizin yoğunluğu ve süresi ile de ilişkilidir (16). Genellikle, orta şiddette egzersiz, nötrofil fonksiyonlarını artırırken, aşırı egzersiz azaltmaktadır.

Egzersiz sırasında uygulanan iş kapasitesi veya aerobik kapasitenin belirlenmesinde sıklıkla maksimum oksijen tüketimi ( $VO_2max$ ) kullanılır ve bireyin bir dakikada kullandığı maksimum oksijen miktarı olarak kaydedilir. Sağlıklı erkek bireylere  $VO_2max$ 'un %75'inde 30, 45, 60 dakika süren, 2'şer saat aralıklı, bisiklet egzersizleri 3 tekrarlı olarak uygulanmış ve egzersizin etkileri araştırıldığında, özellikle ilk egzersiz aralığında nötrofil sayısında anlamlı artış gözlenmiştir. Nötrofil konsantrasyonu her bir egzersiz tekrarının ardından devamlı olarak artmıştır. Üçüncü tekrardan 2 saat sonrasında, birinci tekrardan 2 saat sonrasına göre artış olduğu bildirilmiştir (17). Ayrıca egzersizin süresinin uzamasının da nötrofil sayısında artışa neden olduğu bilinmektedir.

Yüksek şiddetli egzersiz sırasında nötrofil, lenfosit,  $CD34+$  T,  $CD8+$  T,  $CD19+$ ,  $CD16+56+$ , doğal öldürücüler-“natural killer (NK)” hücre sayılarında; tümör nekroz faktör alfa ( $TNF-\alpha$ ), interlökin (IL) 1, 6 ve 10, interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1ra), tümör nekroz faktör reseptörü ( $TNF-R$ ), makrofaj inflamatuvar protein-1 beta ( $MIP-1\beta$ ), IL-8 plazma konsantrasyonu; lenfosit apoptozu, NK hücre ve lenfokin aktive edici öldürücü hücre aktiviterinde artış saptanmıştır. Egzersiz sonrasında ise nötrofil, monosit, lenfosit apoptozu, C-reaktif protein, neopterin, plazmada  $TNF-\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-1ra, IL-10,  $TNF-R$ ,  $MIP-1\beta$ , IL8 konsantrasyonlarında artış; lenfosit,  $CD34+$  T,  $CD8+$  T,  $CD19+$ ,  $CD16+56+$ , NK hücre sayılarında, NK hücre aktivitesi, lenfokine aktive edici öldürücü hücre aktivitesinde azalma olduğu belirlenmiştir (18, 19).

Lenfositlerin özellikle kısa süreli egzersizden sonra daha çok arttığı bilinmektedir. Oysa, egzersize ilk cevap olarak lenfositlerin azalması nedeniyle, CD28 molekülü dolaşıma katılarak, istirahat konumundaki hücre ile kıyaslandığında, CD4+ ve CD8+ lenfositlerinin telomer uzunluğunda belirgin kısalma görülmektedir. Telomer kaybı hipotezi, ökaryotik organizmaların kromozomlarının uçlarında bulunan, özelleşmiş DNA tekrar dizileri olan telomerlerin, her bölünme sonunda belli miktarlarda azalarak yaşlanmaya neden olduğu düşünülmektedir (6).

Egzersizden sonra CD4+ ve CD8+ hücrelerindeki ilk artış, yeni oluşturulan hücrelerin yeniden oluşturulan hücre topluluğuna bağlı değildir. Ancak aktive olan hücrelerin yeniden dağılımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (20). Egzersiz sırasında veya egzersizden birkaç saat sonra, T hücre mitojenlerinde cevap oluşturularak lenfosit sayısı azalır (21). Kan mononükleer hücrelerinin (KMNH) alt gruplarının dağılımı incelendiğinde, 1 saatlik VO<sub>2</sub>max'ın %75'inde konsentrik bisiklet egzersizi sırasında, egzersiz ile ilişkili olarak, Phytohemagglutinin (PHA) ve %CD4+ hücreleri azalmış, %CD16+ hücreleri artmıştır. KMNH'lerinin sayısı bisiklet egzersizleri sırasında ve sonrasında değişmemiştir (22).

Egzersiz sırasında ve egzersizden saatler sonrasına kadarki sürede lenfositlerin PHA'daki düşüşüne bağlı olarak T hücrelerinin yüzdesinde azalma görülmektedir. Egzersiz sırasında, azalan PHA cevabı lenfosit alt kümelerinin ve T hücre oranlarının değişimini yansıtır. Egzersiz sonrasında ise, total lenfosit konsantrasyonu azalmakta ve proliferasyon cevabı egzersiz öncesinde gözlenen değerlerde kalmaktadır. Özetle, kandaki total in vivo lenfosit fonksiyonu, egzersiz sonrasında baskılanıyor gibi düşünülebilir (21, 22).

Uzun bir egzersiz süresinden sonra lenfosit konsantrasyonunun egzersiz sırasında arttığı ve daha sonra önceki değerlerine düştüğü görülmüştür (14). Sağlıklı bireylerde, tek bir egzersiz seansı ile dahi, dolaşımdaki lenfositlerin sayısının fonksiyonları geçici olarak baskılansa da, arttığı bildirilmiştir. MS hastalarında tek bir egzersiz seansının etkisini inceleyen çok az sayıda yayına rastlanmaktadır. Son yıllardaki yayınlarda, MS hastalarında tek seans endurans/dirençli egzersizin dendritik hücreler-“dendritic cells (DC)”in patogenezi incelendiğinde, her iki grupta da egzersize cevap olarak DC sayısında hızlı artış saptanmıştır. DC mobilizasyonu, egzersizi takiben inflamatuvar süreci yürütmeye daha az meyilli olabilir (23). Düzenli egzersizin anti-inflamatuvar etkilerinin sitokinler aracılığı ile uzun dönemde sağlık üzerine faydaları olabileceği düşünülmektedir (24). Sonuçta, MS'de de düzenli egzersizin uzun dönem sağlık üzerine olumlu katkıda bulunması, MS'in altta yatan hastalık patogenezinin modülasyonu için bir araç olabilir.

Doğal immüitenin elemanı olan NK hücreleri, yabancı olarak algıladığı yapılara karşı organizmayı savunmak üzere planlanmış bir düzeni olan, özellikle tümör hücrelerini tanıyan ve öldüren, kemik iliği kökenli, büyük granüllü lenfositlerdir. NK hücreleri heterojen bir populasyondur, CD3- ve NK hücre belirteçlerinin (CD16, CD56) özelliklerini gösterir (25). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldıklarında, otoimmün hastalık tanısı olan bireylerde, periferik kanda NK hücre sayısının daha az olduğu gözlenmiştir. Ayrıca MS tanılı hastalarından elde edilen NK hücrelerinin, sadece sayılarının değil, aynı zamanda işlevsel fonksiyonlarının da daha az olduğu gösterilmiştir (26).

Egzersizin tipi, süresi ve yoğunluğundaki çeşitliliği, NK hücre belirteçlerinin özelliklerini belirler (27). Egzersiz sırasında, uygulanan egzersizin yoğunluğuna bağlı olarak, NK hücre aktivitesi, her bir NK hücre kaynağında değişmez ya da azalır (28, 29).

Bisiklet egzersizi sırasında, NK hücrelerinin kanda arttığı gösterilmiştir (30). Egzersiz sırasında, artan NK hücre aktivitesinin IL-2 artışı ile IFN- $\alpha$  artışından daha fazla etkilendiği saptanmıştır (31).

Uzun süreli, yoğun egzersiz genellikle önerilmemektedir. Örneğin, 60 dakika boyunca, VO<sub>2</sub>max'un %75'inde yapılan bisiklet egzersizlerinin hemen sonrasında, NK hücrelerinin konsantrasyonunda ve sitolitik aktivitelerinde, egzersiz öncesi değerlerine göre düşüş olduğu kaydedilmiştir. Egzersizden 2-4 saat sonra, NK hücre konsantrasyonlarındaki azalmanın, maksimal seviyeye ulaştığı gözlemlenmiştir (6).

Egzersiz programlarında sıklıkla tercih edilen, orta derecede egzersiz, örneğin; 45 dakika VO<sub>2</sub>max'ın %50'sinde yapılan, yürüme bandında tempolu yürüyüş egzersizinden sonra, NK hücre aktivitesinde önemli bir düşüş görülmediği gibi, her bir hücre bazında değerlendirildiğinde, NK hücre aktivitesinin, egzersizden sonra arttığı saptanmıştır (28). Bazı araştırmacılar, NK hücre aktivitesindeki düşüşün, prostaglandinler tarafından düzenlendiğini ileri sürmektedirler (32).

Genellikle NK hücre aktivitesi orta veya yoğun egzersiz sırasında veya hemen birkaç dakika sonrasında artmaktadır. Egzersizin yoğunluğu, süresine kıyasla, NK hücre sayısındaki artışın derecesinden daha fazla sorumludur. Eğer çok yoğun olarak uygulanan egzersize (triatlon yarışı gibi) uzun süre devam edilirse, NK hücrelerinde egzersiz sonrasında ılımlı bir artış olduğu gözlenir (33). NK hücre sayısı ve NK hücre aktivitesinde, en az 1 saat boyunca yapılan yoğun egzersiz sonrasında, belirgin düşüş olmaktadır (34).

NK hücreleri, akut egzersize, immün hücre yanıtından sorumludurlar. İmmün savunmayı başlatmadaki rolleri ile fizyolojik stresin birlikteliği, düzenli fiziksel aktivite ile

genel sağlık durumu arasındaki bağlantıyı gerçekleştiren olabilir (35). Bir seanslık fiziksel aktivitenin hem doğal hem de adaptif immün hücreler (NK hücreler (36), nötrofiller (37), monositler (38, 39), makrofajlar (40), T-hücreler (41) ve B-hücreler (42) ) üzerinde geçici olarak baskılayıcı bir etki yapabileceği bildirilmiştir.

Sitokin inhibitörleri ve antiinflamatuvar sitokinler, egzersize inflamatuvar cevabın süresini ve önemini sınırlandırır. İdrardaki sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2 reseptörleri ve interferon gama (IFN- $\gamma$ )) çoğunun egzersizden sonra varlığı; sitokinlerin egzersize cevaplarının geniş bir yelpazede olduğunu göstermektedir (43).

Kas alışması sırasında, kasın boyunun uzamasını gerektiren eksentrik egzersizden sonra, sitokin seviyesinin artmış, katekolamin seviyesinin değişmemiş olduğu bulunmuştur. Kreatin kinaz- “creatine kinase (CK)”ın seviyesinin eksentrik egzersizden sonraki 4 gün 40 kat daha arttığı görölmüştür (44).

Vazodilatasyon, böbrek, karaciğer, akciğer, beyin fonksiyon bozuklukları gibi travma durumlarında bazı biyolojik etkilerin, “preinflamatuvar” sitokinler tarafından indüklendiği görölmektedir. Egzersiz tam gelişmiş sistemik bir “proinflamatuvar” cevap ile karakterize değildir. Sistemik cevabın yokluğu, egzersize cevap olarak geçici sitokin salınımına bağlı olabilir. Sitokin profilleri açısından egzersiz, travma ve septik çok arasındaki farklılıkları anlamak, terapötik uygulamalar açısından önemli olabilir. Egzersizin sitokinler dışında akut faz “reaktan” proteinleri üzerine etkilerinin araştırılmasına da ihtiyaç duyulmaktadır (6).

Akut ve kronik egzersizle doğal immün sistemde (nötrofil, monosit, NK hücreler gibi) dolaşan hücrelerin sayı ve fonksiyonlarını değiştirilebildiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Deneysel hayvanları ile yapılan, sınırlı sayıdaki çalışmalar, enfeksiyonlara karşı verilen cevapların kapsamını anlamamıza ve açıklamamıza yardımcı olmaktadır. Egzersize bağlı olarak, doğal immün fonksiyonda oluşan değişiklikler, enfeksiyöz hastalıkları başlatabilir veya sonlandırabilir mi, düzenli egzersizin anti-iflamatuvar etkisi immün fonksiyonu başlatmada doğuştan immün hücreler üzerinde indükleyici etkiler oluşturması aracılığı ile mi olmaktadır gibi soruların yanıtları henüz netlik kazanmamıştır (45).

İnflamatuvar belirteçlerin seviyeleri, sağlıklılarla karşılaştırıldığında, hastalarda egzersiz seansını takip eden, toparlanma sürecinde IL-6, T hücreleri, toplam lökosit ve lenfositler, daha uzun süre yüksek seviyede seyretmeye devam etmiştir. Kronik endurans egzersiz eğitim programları, tip 2 diabetus mellitus ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda, sistemik inflamasyonu azaltabilmektedir. Kronik inflamatuvar hastalığı (KİH) olan vakalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, hem akut hem kronik egzersizin değişik inflamatuvar



cevapları azaltabildiği tespit edilmiştir. Böylece, KİH olan vakalarda egzersizin inflamatuvar belirteçler üzerine akut ve kronik etkileri ile ilgili bilgilerdeki önemli bir boşluğu ortaya çıkartmaktadır. KİH olan vakalara, egzersiz önerilerini ve tavsiyelerini optimize edebilmek için hastalık patolojisi ile ilişkili altta yatan inflamatuvar baskıyı alevlendirmeden, sağlık için yararlar sağlayabilecek fiziksel aktivitenin doğasını tanımlamaya ihtiyaç duyulmaktadır (46).

## **2. EGZERSİZİN KRONİK ETKİLERİ:**

Bu bölümde, egzersizin rutin olarak belli periodlar halinde, belli frekanslarda uygulandıktan sonra ortaya çıkan etkileri incelenecektir.

Lenfositlerin bölünerek çoğalma cevaplarını, sporcu ve sporcu olmayanlarda karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. Lenfositler, bazı çalışmalarda azalmış (47), bazılarında artmış (48, 49) veya diğerlerinde ise değişmemiş (50) olarak rapor edilmiştir. Nötrofil fonksiyonunun baskılanmış (51) veya egzersiz eğitiminden anlamlı derecede etkilenmemiş olduğu (52) görülmektedir. Nötrofil fonksiyonu sporcularda düşük yoğunluklu eğitim periodu sırasında değişmezken, yüksek yoğunluklu eğitim periodu sırasında azalmıştır (53).

Nöroimmünolojik hastalıkların en önemlilerinden olan MS örneğinde; düzenli egzersizin MS ile ilişkili olan fonksiyonel kaybı azalttığı görülmektedir. Ancak egzersizin hastalık aktivitesi ile ilişkili inflamatuvar mediatörler üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. Ambulatuvar MS vakaları ile kontrol vakalarının, aerobik bisiklet eğitimine cevap olarak, dolaşımdaki immün değişkenlerin (IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\alpha$  cevapları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. On bir MS tanılı vaka ile; yaş, boy, vücut kitlesi, vücut yağı ve VO<sub>2</sub>max yönüyle uyumlu olan 11 kontrol vakası karşılaştırılmıştır. Her iki grup da, 8 hafta boyunca, haftada 3 gün, 30 dakika boyunca, VO<sub>2</sub>max'ın %60'ında bisiklet ergometresi ile çalıştırılmıştır. Plazma sitokin konsantrasyonları, egzersiz öncesi ve egzersizden hemen sonra, 4. ve 8. haftalarda belirlenmiştir. İki grupta da egzersize sitokin cevapları benzerdir ve istirahatte IL-6 düşme eğilimindedir. Dinlenme plazma TNF- $\alpha$ , kontrollerle karşılaştırıldığında, MS grubunda çalışma boyunca yüksek olma eğilimindedir. MS vakalarında, 8 haftalık programın sonunda, istirahat TNF- $\alpha$  seviyeleri yükselmiştir. Ancak kontrollerde istirahat TNF- $\alpha$  düzeyi değişmeden korunmuştur. Tek egzersiz seansı sonrasında, plazmada IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve IL-6 cevapları MS ve kontrol gruplarında benzer olarak bulunmuştur (54).

Egzersiz beyin kaynaklı nörotrofik faktör-“brain derived neurotrophic factor (BDNF)” ve insülin benzeri büyüme faktörü-1- “insülin like growth factor- 1 (IGF-1) ” üzerine de etkileri vardır. Hayvan modellerinde, bu faktörlerin yükselmesi sonucunda koruyucu, rejeneratif ve adaptif nöral işlemlerin arttığı gösterilmiştir (55).

MS ve karşılaştırmalı kontrol gruplarında, egzersiz veya egzersiz eğitiminin dolaşımdaki BDNF ve IGF-1’i değişimi araştırılmıştır. 22 katılımcı (11 MS, 11 kontrol) 8 hafta, haftada 3 defa, VO<sub>2</sub>max’ın %60’ında bisiklet çevirme egzersizi ile takip edilmiştir. Başlangıçta, 4. ve 8. haftalarda serumda standardize egzersiz seansı sonrasında beyin BDNF ve IGF-1 değişimleri incelenmiştir. Başlangıçta, istirahatte BDNF seviyeleri her iki grupta da düşüktür. Sekizinci haftada da hala düşük olma eğilimindedir. BDNF, MS vakalarında 4. haftada artmış ve 8. haftada ise başlangıç düzeyine geri dönmüştür. Akut egzersiz ile egzersizden 3 hafta sonra iyileşme periodunda, BDNF iki grupta da azalmıştır. Dinlenme IGF-1 konsantrasyonu eğitim öncesi ve sonrasında gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, egzersizin BDNF düzenlemesini etkileyebileceğine dair ilk kanıtları oluşturmaktadır (54).

Nörotropinler, BDNF ve sinir büyüme faktörü-“nerve growth factor-NGF”, nöronal devamlılık ve aktiviteye bağlı plastisitede rol oynar (56). Bir meta analizde, akut egzersizin kognitif performans üzerinde, olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (57). Dietrich ve Audiffren akut egzersizin kognitif performans ve beyin aktivasyonu üzerindeki etkisini açıklamıştır (58). Katekolaminler (epinefrin norepinefrin, dopamin) ile kognitif performans ilişkisi, akut egzersiz sırasında incelenmiştir (59). Egzersiz sonrasında kognitif fonksiyonlar (hafıza) üzerinde BDNF’nin potansiyel rolü üzerinde durulmuştur (60). BDNF proteini kısa dönemde kognitif performans üzerinde, uzun dönemde beyin morfolojisi- plastisitesi üzerinde hayati rol oynar. Yayınlarda BDNF’nin kognitif fonksiyonlardan en çok hafıza üzerine etkisine odaklanılmıştır (61). Cirulli ve ark. artan BDNF’nin uzaysal öğrenmede de etkili olduğunu ortaya koymuştur (60).

Heesen ve ark. (62), özellikle yorgunluk semptomunun sıklıkla rastlandığı MS hastalarında, standardize aerobik eğitim programının, MS grubunda endokrin ve immün cevaplara olan etkisini araştırmışlardır. On beş MS vakası, 8 hafta, günde 30 dakika, VO<sub>2</sub>max’ın %60’ında bisiklet ergometresinde endurans eğitimi ile çalıştırılmıştır. On üç hasta ile 12 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Egzersiz eğitimi öncesi, hemen sonrası ve 30 dakika sonrasında kan örnekleri alınmıştır. İki grupta da, kalp hızı ve laktat seviyesi artarken, epinefrin, norepinefrin, “Adrenokortikotropik hormon- Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)” ve b-endorfin seviyesinde de direkt bir etki

olmaksızın anlamlı artış gözlenmiştir. IFN- $\gamma$  üretimi gruplarda benzer olarak artmıştır. MS hastalarında, TNF- $\alpha$  ve IL-10 daha az indüklenmiştir. Bu verilere dayanarak, MS hastalarında, fiziksel strese cevapta, proinflatuar immün sapma görülmemiştir sonucuna varılabilir.

Egzersizin, MS tanımlı bireylerde, kardiovasküler fonksiyonlar (63), kuvvet ve endüransı artırdığı (64), yorgunluğu (63) azalttığı bilinmektedir. Egzersizin bağışıklık fonksiyonlarında lokal ve sistemik sitokin üretimi ile değişikliklere neden olabildiği gösterilmiştir (62). On kadın MS hastası, 8 hafta, haftada 2 defa ilerleyici dirençli egzersiz eğitimi programı ile izlenmiş, eğitim öncesi ve sonrası IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, C reaktif protein (CRP), TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  sitokinlerinin serum konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Eğitim sonrasında, kanda IL-4, IL-10, CRP ve IFN- $\gamma$ 'nın dinlenme konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken; TNF- $\alpha$ 'daki düşüşün yavaşlaması anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar, ilerleyici dirençli egzersiz eğitiminin, MS tanımlı bireylerde sitokin konsantrasyonları üzerine etkisinin olabileceğini göstermiştir (65).

MS hastalarında, kombine egzersiz eğitiminin, plazmadaki IFN- $\gamma$ , IL-4 ve IL-17 seviyelerine etkileri ve periferal kan lenfositlerinin değişimi çalışılmıştır. Geliştirilmiş Yetersizlik Durum Skalası- "Expanded Disability Status Scale (EDSS)", VO<sub>2</sub>max, kas kuvveti ve denge testleri, tedavi öncesinde ve sonrasındaki takiplerde değerlendirilmiştir. Kombine egzersiz eğitimleri, 8 hafta boyunca, 24 seans olarak tasarlanmıştır. Her seansta, 5 dakika ısınma, sonrasında 10 dakika germe, 20 dakika aerobik eğitim ve 20 dakika direnç eğitimi uygulanmıştır. MS vakalarının, 8 haftanın sonunda, özür puanları anlamlı olarak azalmıştır. Sekiz hafta kombine eğitim sonrasında, plazma ve periferal KMNH, IL-17, IFN- $\gamma$  üretimi anlamlı olarak azalmıştır. Kas kuvveti ve denge, MS grubunda eğitim programı sonrasında anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca inflammatuar sitokinlerde azalma, klinik özür düzeyinde düşme, fiziksel uygunluk ve yaşam kalitelerinde artma sağlamıştır (66).

Önceki çalışmalar, egzersizin MS tedavisinde faydalı etkileri olduğunu işaret etmektedir (67). Ancak, fiziksel aktivitenin immün sistem üzerindeki etkisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Fiziksel olarak aktif ve inaktif MS hastalarında, kardiorespiratuar fiziksel uygunluk, kognitif fonksiyon ve immün parametreler arasındaki potansiyel ilişkiler değerlendirilmiştir. Fiziksel aktivite ve kardiorespiratuar fiziksel uygunluk, BDNF, T regülatuar hücrelerin frekansı ve diğer immün hücre alt grupları ile ilişkili bulunmamıştır. Bağışıklık sistemi üzerinde, fiziksel aktivitenin hiç negatif etkisi olmadığı belirtilmiştir. Kardiorespiratuar fiziksel uygunluk ile vitamin D serum seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon görülmüş olması, fiziksel olarak aktif hastalarda gün ışığına uzun süren maruziyet nedeniyle fiziksel aktivitenin istenen bir etkisini daha yansıtmıştır (68).

Multipl Skleroz klinik pratiğinde ve araştırmalarda egzersiz, stres yönetimi, hasta eğitimi, psikoterapi ve multidisipliner rehabilitasyon gibi davranışsal yaklaşımlara yer verilmektedir. Bu yaklaşımlar için özel değerlendirmeler, yaşam kalitesi, yorgunluk veya depresyon gibi psikososyal sonuç ölçümlerine odaklanmıştır. Ancak, MS'in nöropsikiyatrik semptomlarının bir kısmı, inflamasyon, nöroendokrin disfonksiyon veya bölgesel beyin hasarı gibi biyolojik süreçler tarafından yönlendirilmektedir. Davranışsal yaklaşımda, bu semptomların tedavisindeki başarı, altta yatan biyolojiyi etkileme potansiyeline sahiptir (69).

Günümüzdeki literatür bilgileri, egzersiz ile immün sistemin modüle edebileceğini göstermektedir. Ancak egzersizin immün sistem üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan literatür taramasında, incelenen çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasında farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Bu farkların nedenlerinin uygulanan egzersiz eğitim programlarının yoğunluk, frekans ve süresindeki farklılıklara; çalışılan hasta popölasyonlarındaki heterojen dağılıma ve tercih edilen analiz yöntemlerindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünölmüştür. Çalışmalardaki farklılıklar, egzersizin yoğunluğu ve egzersiz seansları arasındaki dinlenme süresine dayalı olarak oluşmakta, buna bağlı olarak da immün sistem yanıtlarında artış ya da azalma görölebildiğini ortaya çıkartmaktadır. Bu nedenle MS'de uygulanacak egzersiz programının şiddet, yoğunluk, süre, frekans gibi parametrelerinin netlik kazanması için özđün çalışmalara ihtiyaç vardır. Egzersizin proinflamatuvar etkilerini tetiklemeden, nöroprotektif özelliklerinin hangi koşullarda elde edilebileceğinin saptanması en önemli öncelik olarak görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. <http://www.livescience.com/38028-how-the-human-body-s-immune-system-works-infographic.html> erişim tarihi: haziran, 2016.
2. <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS>, erişim tarihi: haziran, 2016.
3. <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS> erişim tarihi: haziran, 2016.
4. <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS>. Erişim tarihi Ocak.2016.
5. <http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis> Erişim tarihi Ocak.2016.
6. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. *Physiol Rev.* 2000;80 (3):1055–1081.
7. [http://www.nationalmssociety.org/Living-Well-With-MS/Health-Wellness/Exercise#\\_section-3](http://www.nationalmssociety.org/Living-Well-With-MS/Health-Wellness/Exercise#_section-3) Erişim tarihi Ocak.2016.
8. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/> Erişim tarihi Ocak.2016.
9. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol Today.* 1994;15(8):382–387.
10. Randall-Simpson JA, Hoffman-Goetz L, Thorne R, Arumugam Y. Exercise stress alters the percentage of splenic lymphocyte subsets in response to mitogen but not in response to interleukin-1. *Brain Behav Immun.* 1989;3(2):119–128.
11. Espersen ET, Stamp I, Jensen ML, Elbæk A, Ernst E, Kahr O et al. Lymphocyte redistribution in connection with physical activity in the rat. *Acta Physiol Scand.* 1995;155(3):313–321.
12. Madden K, Felten DL. (1995) Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev.* 1995;75(1):77–106.
13. Pedersen BK, Steensberg A. Exercise and hypoxia: effects on leukocytes and interleukin-6 shared mechanisms? *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(12):2004-13.
14. McCarthy DA, Dale MM. The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med.* 1988;6(6):333–363.
15. Kurokawa Y, Shinkai S, Torii J, Hino S, Shek PN. Exercise-induced changes in the expression of surface adhesion molecules on circulating granulocytes and lymphocytes subpopulations. *Eur J Appl Physiol.* 1995;71:245–252.
16. Peake JM. Exercise-induced alterations in neutrophil degranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc Immunol Rev* 8: 49-100, 2002.
17. Rohde T, Maclean D, Pedersen BK. Effect of glutamine on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exercise.* 1998;30(6):856–862.
18. Brines R, Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Can you exercise to make your immune system fitter? *Immunol Today.* 1996;17(6):252–254.
19. Pedersen BK, Nieman DC. Exercise and immunology: integration and regulation. *Immunol Today.* 1998;19(5):204–206.
20. Hakim FT, Cepeda R, Kaimei S, Mackall CL, Mcatee N, Zujewski J et al. Constraints on CD4 recovery post-chemotherapy in adults: thymic insufficiency and apoptotic decline of expanded peripheral CD4 cells. *Blood.* 1997;90(9):3789–3798.

21. Nielsen HB, Pedersen BK. Lymphocyte proliferation in response to exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1997;75(5):375-9.
22. Tvede N, Pedersen BK, Hansen FR, Bendix T, Christensen LD, Galbo H et al. Effect of physical exercise on blood mononuclear cell subpopulations and in vitro proliferative responses. *Scand J Immunol.* 1989;29(3):383–389.
23. Deckx N, Wens I, Nuyts AH, Lee WP, Hens N, Koppen G, Goossens H, Van Damme P, Berneman ZN, Eijnde BO, Cools N. Rapid Exercise-Induced Mobilization of Dendritic Cells Is Potentially Mediated by a Flt3L- and MMP-9-Dependent Process in Multiple Sclerosis. *Mediators Inflamm.* 2015; ID: 158956.
24. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* 2007;103(2):693–699.
25. O’Shea J, Ortaldo JR. The biology of natural killer cells: insights into the molecular basis of function. In: *The Natural Killer Cell*, edited by C. E. Lewis and J. O. McGee. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 1992;1–40.
26. Kastrukoff LF, Lau A, Wee R, Zecchini D, White R, Paty DW. Clinical relapses of multiple sclerosis are associated with ‘novel’ valleys in natural killer cell functional activity. *J Neuroimmunol.* 2003;145(1-2):103-14.
27. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exercise.* 1994;26(2):140–146.
28. Nieman DC, Miller AR, Henson DA, Warren BJ, Gusewitch G, Johnson RL, et al. Effects of high- vs moderate-intensity exercise on natural killer cell activity. *Med Sci Sports Exercise.* 1993;25(10):1126–1134.
29. Palmø J, Asp S, Daugaard JR, Richter EA, Klokke M, Pedersen BK. Effect of eccentric exercise on natural killer cell activity. *J Appl Physiol.* 1995;78(4):1442–1446.
30. Pedersen BK, Tvede N, Hansen FR, Andersen V, Bendix T, Bendixen G et al. Modulation of natural killer cell activity in peripheral blood by physical exercise. *Scand J Immunol.* 1988;27(6):673–678.
31. Tvede N, Kappel M, Halkjaer Kristensen J, Galbo H, Pedersen BK. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin-2 production. *Int J Sports Med.* 1993;14(5):275–282.
32. Pedersen BK, Tvede N, Klarlund K, Christensen LD, Hansen FR, Galbo H et al. Indomethacin in vitro and in vivo abolishes post-exercise suppression of natural killer cell activity in peripheral blood. *Int J Sports Med.* 1990;11(2):127–131.
33. Rohde T, Maclean DA, Hartkopp A, Pedersen BK. The immune system and serum glutamine during a triathlon. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;74(5):428–434.
34. Camus G, Pincemail J, Ledent M, Juchmesferré A, Lamy M, Debydupont G et al. Plasma levels of polymorphonuclear elastase and myeloperoxidase after uphill walking and downhill running at similar energy cost. *Int J Sports Med.* 1992;13(6):443–446.
35. Timmons BW ve Cieslak T. Human Natural Killer Cell Subsets and Acute Exercise: A Brief Review. *Exerc Immunol Rev* 2008;14:8-23.
36. Shephard RJ, Shek PN. Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: ameta-analysis, *Sports Med.* 1999;28(3): 177–195.
37. Robson PJ, 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(2):128–135.

38. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280(4):C769–C774.
39. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, et al. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *J Physiol.* 2005;563(3):945–955.
40. Woods JA, Lu Q, Cедdia MA, Lowder T. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise-induced modulation of macrophage function. *Immunol Cell Biol.* 2000;78(5):545–553.
41. Lancaster GI, Halson SL, Q. Khan, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, et al. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc Immunol Rev.* 2004;10:91–106.
42. Bruunsgaard H, Hartkopp A, Mohr T, Konradsen H, Heron I, Mordhorst CH et al. In vivo cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(9):1176–1181.
43. Sprenger H, Jacobs C, Nain M, Gressner Am, Prinz H, Wesemann W, et al. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63(2):188–195.
44. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TI, Maclean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in interleukin-6 is related to muscle damage. *J Physiol.* 1997;499(3):833–841.
45. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, 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. Review. *Exerc Immunol Rev.* 2011;17: 6-63.
46. Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev.* 2009;15:6-41.
47. Papa S, Vitale M, Mazzotti G, Neri LM, Monti G, Manzoli FA. Impaired lymphocyte stimulation induced by long-term training. *Immunol Lett.* 1989;22(1):29–33.
48. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE, et al. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(7):823–831.
49. Baj Z, Kantorsk, J, Majewska E, Zeman K, Pokoca L, Fornalczyk E et al. Immunological status of competitive cyclists before and after the training season. *Int J Sports Med.* 1994;15(6):319–324.
50. Nieman DC, Brendle D, Henson DA, Suttles J, Cook VD, Warren BJ et al. Immune function in athletes versus nonathletes. *Int J Sports Med* 1995;16(5):329–333.
51. Pyne DB. Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports Med.* 1994;17(4):245–258.
52. Hack V, Strobel G, Rau JP, Weicker H. The effect of maximal exercise on the activity of neutrophil granulocytes in highly trained athletes in a moderate training period. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992;65(6):520–524.

53. 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):1731–1735.
54. Castellano V ve White LJ. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008;269(1-2):85–91.
55. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulinlike growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci.* 2001;21(15):5678–84.
56. White LJ, Castellano V Exercise and brain health--implications for multiple sclerosis: Part 1--neuronal growth factors. *Sports Med.* 2008;38(2):91-100.
57. Y.K. Chang, J.D. Labban, J.I. Gapin, J.L. Etner The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis *Brain Res.* (2012); 1453:87–101.
58. A. Dietrich, M. Audiffren The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. *Neurosci Biobehav Rev.* (2011); 35:1305–1325.
59. T. McMorris, K. Collard, J. Corbett, M. Dicks, J.P. Swain A test of the catecholamines hypothesis for an acute exercise-cognition interaction. *Pharmacol Biochem Behav.* (2008);89:106–115.
60. F. Cirulli, A. Berry, F. Chiarotti, E. Alleva Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze. *Hippocampus.* (2004);14:802–807.
61. J.S. Mu, W.P. Li, Z.B. Yao, X.F. Zhou Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res.* (1999);835:259–265.
62. Heesen C, Gold SM, Hartmann S, Mladek M, Reer R, Braumann KM et al. Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun.* 2003;17(6):473–481.
63. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2002;8(2):161–168.
64. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;39(4):432–441.
65. White LJ, Castellano V, Mc Coy SC. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *J Sports Sci.* 2006;24(8):911-914.
66. Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN- $\gamma$  and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol.* 2010;10(11):1415-1419.
67. Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2008;14(1):129–135.
68. Waschbisch A, Wenny I, Tallner A, Schwab S, Pfeifer K, Mäurer M. Physical Activity in Multiple Sclerosis: A Comparative Study of Vitamin D, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Regulatory T Cell Populations. *Eur Neurol.* 2012;68(2):122–128.



69. Fischer A, Heesen C, Gold SM. Biological outcome measurements for behavioral interventions in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(4):217-229.