

Egzersizın İmmunite Üzerindeki Etkisine Genel Bakış

Nizami DURAN¹ 

Öz

Sporun, fiziksel aktivitenin ve egzersizin sağlıklı yaşam için önemi tartışmasıdır. Sağlıklı yaşam için düzenli spor yapmanın kişinin fiziksel ve psikolojik refahı açısından faydası günümüzde herkes tarafından kabul edilen bir gerçekliktir. Bu çalışmada düzenli egzersiz yapmanın bağışıklık sistemindeki hücrelerin fonksiyonlarının ve çalışması üzerindeki etkinliklerinin detaylı olarak derlenmesi amaçlanmıştır. Düzenli spor yapmak insan bedeninde çeşitli immunolojik, fizyolojik ve anatomik reaksiyonlara ve değişikliklere yol açmaktadır. Düzenli spor yapmanın anatomik ve fizyolojik değişimlerle ilgili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalara rastlanırsa de immünolojik etkileri üzerinde detaylı çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Düzenli spor yapmanın insan vücudunda immunolojik etkinliklerinin moleküler mekanizmasının izahı son yıllarda ilgi çeken konuların başında gelmektedir. İmmun sistem insan vücudunu enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere, kardiyovasküler, nörolojik ve metabolik birçok hastalık ve probleme karşı da daha dirençli hale getiren sistemdir. Bu sistemin çalışmasını regüle etmek aynı zamanda immunitayı güçlendirmek anlamına gelecektir. Düzenli egzersiz yapmak konaktaki çok çeşitli immün mekanizmanın çalışmasını regüle edebilmektedir. Bu sebeple bağışıklık sistemini güçlendirmenin en önemli ve kolay yollarından biri düzenli egzersiz yapmaktır.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Sağlıklı Yaşam, Spor, İmmun Sistem, Doğal Direnç.

Overview of the Effect of Exercise on Immunity

Abstract

The importance of sports or physical exercise for a healthy life is indisputable. The benefits of regular exercise for a healthy life in terms of a person's physical and psychological well-being are a reality accepted by everyone today. This study aims to compile in detail the effects of regular exercise on the functions and functioning of cells in the immune system. Regular exercise causes various immunological, physiological, and anatomical reactions and changes in the human body. Although there are a variety of studies on the anatomical and physiological changes of regular exercise, the number of detailed studies on the immunological effects is very limited. Explanation of the molecular mechanism of the immunological effects of regular exercise on the human body has been one of the most interesting topics in recent years. The immune system is the system that makes the human body more resistant to many cardiovascular, neurological, and metabolic diseases and problems, especially infectious diseases. Regulating the functioning of this system will mean strengthening immunity. Regular exercise can regulate the functioning of a wide variety of immune mechanisms in the host. For this reason, one of the most important and easy ways to strengthen the immune system is to exercise regularly.

Keywords: Exercise, Healthy Life, Sports, Immune System, Innate Immunity.

¹ Sorumlu Yazar: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hatay-Türkiye. nizamduran@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2766-3491>

Atıf/Citation: Duran, N. (2023). Egzersizin İmmunite Üzerindeki Etkisine Genel Bakış. *Türkiye Spor Bilimleri Dergisi*, 7 (2), 102-110. 10.32706/tusbid.1395894

Geliş Tarihi: 25.11.2023

Kabul Tarihi: 30.12.2023

GİRİŞ

Sağlıklı yaşam için fiziksel aktivite ve egzersizin yararları tartışmasızdır. Öncelikle düzenli egzersiz yapma kişide fiziksel ve psikolojik refah açısından sağlıklı yaşamın önemli destekleyicileridir. Düzenli egzersiz yapma bağışıklık sisteminde önemli fizyolojik değişikliklere neden olabilmekte ve hormonal ve immünolojik reaksiyonların düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Egzersiz ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki, kas-iskelet sağlığı ve hastalığında temel fizyolojik ve immünolojik mekanizmalar arasındaki karmaşık etkileşimi ortaya koyma fırsatı sunmaktadır (Bull vd., 2020; Gibb vd., 2017). Egzersiz yapmanın immün sistem üzerindeki değişiklikleri immün sistemde görevli çeşitli hücre ve salgılarda ve yolaklar üzerinde gözlenebilmektedir. Düzenli spor ya da egzersiz yapmanın T lenfositlerinin ve NK (Naturel Killer: doğal öldürücü hücre) hücrelerini hücresel aktiviteleri üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir. Daha da önemlisi vücudun kas-iskelet yapısı ve sağlığı üzerinde etkili olan egzersizin insan sitokin profili üzerinde de etkili olabilmesidir (Gibb vd., 2017; Romeo vd., 2008).

Sitokinler bağışıklık sistemini düzenleyen çeşitli hücre içi sinyal molekülleridir. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki denge, doku homeostazının sürdürülmesinde büyük öneme sahiptir. Sitokinlerden herhangi birinin düzensizliği, ciddi immünolojik düzensizlik ya da immünopatoloji potansiyeli yaratabilmektedir (Mee-Inta, Zhao ve Kuo, 2019). Güçlü immünite regüle immün sistem hücreleriyle direkt ilişkilidir, bu sebeple immün sistem hücrelerinin düzenli çalışması dengeli sitokin salınımı ile yakından ilişkilidir. Düzenli egzersiz yapmanın sağlıklı yaşam açısından önemi bağışıklık yanıtının güçlü olabilmesi ile yakından ilişkilidir. Egzersizle indüklenen sitokin salınımı fizyolojik değişiklikleri beraberinde getirmektedir (Nara ve Watanabe, 2021; Middelbeek vd., 2021).

Düzenli spor yapmanın insan vücudunda immünolojik etkinliklerinin moleküler mekanizmasının izahı son yıllarda ilgi çeken konuların başında gelmektedir. Düzenli spor

yapmanın anatomik ve fizyolojik değişimlerle ilgili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalara rastlanabilse de immünolojik etkileri üzerinde detaylı çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Bu bağlamda; çeşitli arama motorlarında (scholar, pubmed, web of science ve ovid) egzersiz, sağlıklı yaşam, spor, immün sistem, doğal direnç anahtar kelimeleriyle literatür taranarak, egzersiz yapmanın bağışıklık sistemi hücrelerine etkisi derleme yapılarak incelenmiştir.

Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada düzenli egzersiz yapmanın bağışıklık sistemindeki hücrelerin fonksiyonlarının ve çalışması üzerindeki etkinliklerinin detaylı olarak derlenmesi amaçlanmıştır.

Kemokinler

Kemokinler hem gelişim sırasında hem de yetişkinde hücre hareketliliğinin ve lokalizasyonunun gelişimi ve düzenlenmesi sırasında dokuların organizasyonu için önemli olan, yapısal olarak ilişkili düşük molekül ağırlıklı proteinlerin bir ailesidir. Sitokin ve kemokinler bağışıklık sistemi ve doku rejenerasyonu için temel iletişim sinyalleri olup bu faktörlerin salgılanması farklı yaşlarda artışlar ve azalışlarla seyretmektedir. Bu biyobelirteçlerin salınımı kronik ya da düşük düzeyde inflamasyonla ilişkilidir. Kemokinler ve sitokinler doğal ve spesifik bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve modülasyonunu içerir. Enflamasyon sırasında, yaralı veya enfekte doku hücreleri ve bölgeye toplanan bağışıklık hücreleri, lökositlerin önce vasküler endotele yapışmasına ve ardından doku boşluklarına göç etmesine neden olan kimyasal cezbedici maddeler (kemokinler) salmaktadırlar. Bu kemokinler hem hastalığa hem de ağır egzersize verilen yanıtlarda merkezi bir rol oynamaktadır (Rea vd., 2018). Egzersiz, fiziksel işlevi iyileştiren, kronik hastalık riskini azaltan ve mortaliteyi azaltan genel olarak anti-inflamatuar bir müdahaledir (Chakravarty, Hubert, Lingala ve Fries, 2008). Düzenli egzersiz inflamasyonu azaltma yeteneğinin bir sonucu olarak enfeksiyonlara karşı daha hassas veya güçlü bir bağışıklık

yanıtı oluşturabilmeyi sağlamaktadır (Geffken vd., 2001).

Anti-İnflamatuvar Sitokinler

İnflamasyon hem organizmayı enfeksiyon ve yaralanmaya karşı korumak hem de dokunun onarımını yapabilmek için oluşmaktadır. Anti-inflamatuvar sitokinler başlangıçta üretilen kemokinler tarafından yaralı doku alanına çekilir. Bir sonraki aşamada bölgeye nüfuz eden hücrelerin aracılık ettiği doku yıkımı ve hasarlı dokunun temizlenmesi gerçekleşmektedir. Sonra inflamasyon zamanla azalarak küçülen yara dokusunun yapısal ve işlevsel restorasyonu başlamaktadır. Anti-inflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13 gibi), inflamatuvar sitokin üretimini kısıtlayarak inflamatuvar hücre aktivitesini baskılamakta ve inflamasyonu azaltmaktadır (Pedersen, 2011).

Fiziksel Aktivite Sırasında Sitokin Salınımı

Eğer fiziksel aktivite inflamatuvar bir yanıtı tetiklemek için yeterli şiddette ise, bir grup sitokin salınımı gerçekleşecektir. Egzersiz sırasında öncelikli olarak bir dizi pro-inflamatuvar sitokin (TNF α , IL- β ve IL-6) salınımı ve ardından ise regülatör ve anti-inflamatuvar sitokinlerin (örn. IL-4, IL-10 ve IL1ra) salınımı gerçekleşmektedir (Pedersen, 2011). Egzersizle indüklenen sitokin yanıtını gösteren bir çalışmada egzersizi takiben alınan plazma örnekleri sıçanların karın zarına enjekte edilmiş enjeksiyondan sonra hayvanların vücut ısısında ciddi artışlar tespit edilmiştir. Egzersiz sonrası elde edilen insan lökositleri in-vitro şartlarda inkübe edildiğinde bu hücrelerin sıçanlarda vücut ısısını da yükselten bir faktör salgıladığı tespit edilmiştir. Bu çalışma insanlarda egzersize yanıt olarak ateş yükselmesine sebep olan sitokinlerin sentezlendiğinin iyi bir ispatıdır (Petersen ve Pedersen, 2005). İskelet kasları egzersiz sırasında vücutta sitokin salınımını yapan önemli kaynaklardandır. İskelet kası önemli salgı organı olarak da tanımlanmakta ve kasılmaya yanıt olarak çeşitli sitokin salınımı gerçekleştirmektedir (Simpson, 2015).

Pro-İnflamatuvar Sitokinler

Pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı fiziksel aktivite, travma ve

enfeksiyon sırasında ciddi artışlar gösterebilmektedir. İnterferonların ve interlökin (IL)-2'nin konsantrasyonları egzersizlerle modüle edilebilmektedir. IL-4, IL-10, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 ra) ve IL-13 gibi anti-inflamatuvar mediatörler proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe etmektedir. Enfeksiyonlara ve travmaya karşı lokal ve sistemik reaksiyonlar sitokin yanıtının büyüklüğüyle ilişkilidir. İmmün yanıtın niceliksel ve niteliksel doğası sonucu belirlemekte olup prognoz, pro- ve anti-inflamatuvar mekanizmalar arasındaki dengeyle yakından ilişkilidir (Abd El-Kader ve Al-Shreef, 2018).

Egzersizde Salınan Önemli Sitokinler

İnterlökin 6

İnterlökin 6 (IL-6) pirojenik sitokinlerden biridir. Bu sitokin T ve B lenfositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve monositler gibi çeşitli immün hücreler tarafından, ayrıca düz kas hücreleri, kondrositler, astrositler ve glial hücreler gibi immün olmayan hücreler tarafından da üretilmektedir. IL-6 çeşitli biyolojik etkinliklere sahiptir. Salınımı sonrası çok çeşitli hücreler etkilenmektedir. IL-6 salınımından etkilenen hücreler arasında hepatositler, B hücreleri, T hücreleri, kemik iliği hücreleri, osteositler ve çeşitli tümör hücreleri sayılabilir. IL-6'nın en önemli etkileri hepatositler, B hücreleri ve IL-1 ve TNF üretiminden sorumlu olan mononükleer fagositler üzerindedir (Pedersen ve Steensberg, 2001). Akut faz yanıtının en güçlü araçlarından olup vücutta doku hasarı, inflamasyon ve ağır egzersiz gibi çeşitli stres faktörleri sırasında salınımı artmakta olup görevi daha fazla vücut hasarını önlemektir. Salınımıyla birlikte onarım süreçlerini de aktive etmektedir (Pedersen ve Steensberg, 2001). IL-6'nın fonksiyonları arasında sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneğinde kilit rol oynamaktadır. Diğer pro-inflamatuvar sitokinlerle osteoklastları (kemik hücreleri) seçici olarak aktive ederek kemik rezorpsiyonunu indüklemeye eğilimi de sergilemektedir (Pedersen ve Febbraio, 2008). Spor sonrası egzersize yanıt olarak sentezlenen önemli sitokinlerden biri IL-6'dır. IL-6 seviyesi egzersiz yoğunluğu, egzersiz

süresi ve bireyin egzersiz kapasitesine bağlı olarak değişebilmekle birlikte düzeyi egzersize yanıt olarak normal değerinin yüz katına kadar çıkabilmektedir. IL-6 oldukça geniş görev ve fonksiyonları olan hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta rol oynayan pro-inflamatuar etkili sitokindir. Bu sitokin nötrofilleri doku istilası/hasarı olan bölgeye çekmekte, B ve T hücresi farklılaşmasında rol oynamaktadır. Ayrıca IL-6, C-reaktif protein de dahil olmak üzere klasik “akut faz proteinlerinin” karaciğerden salgılanmasına da yol açmaktadır (Pedersen ve Febbraio, 2008).

IL-6'nın etkisini hem lokal olarak (kas içinde) hem de dolaşıma salındığından hormon benzeri bir şekilde uzak organlarda gösterebildiği bildirilmiştir. İskelet kasında IL-6, egzersiz sırasında kas glikoz metabolizmasında önemli bir rol oynarken, düşük glikojen seviyelerine yanıt olarak yukarı doğru düzenlenmektedir. Bu nedenle, IL-6'nın egzersiz sırasında bir “enerji sensörü” görevi gördüğü ve düşük kas glikojenine yanıt olarak ifadesini yukarı doğru düzenlediği öne sürülmektedir.

Lokal etkilerinin yanı sıra IL-6, karaciğer ve yağ dokusu üzerinde endokrin bir şekilde etki eder. IL-6'nın egzersiz sırasında hepatik glikoz üretimini arttırdığı ve adipoz dokularda lipolizi arttırdığı ileri sürülmüştür. IL-6'nın bu etkileri, iskelet kası tarafından artan glikoz alımı karşısında homeostatik glikoz konsantrasyonlarının korunmasında önemlidir. IL-6, glikoz metabolizmasındaki rolüne ek olarak, egzersiz sırasında alternatif enerji kaynaklarının üretilmesinde de yer almaktadır. IL-6, iskelet kasında AMP (Adenozin Mono Fosfat) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivitesini arttırmaktadır. AMPK yolu yağ asidi oksidasyonunu uyararak iskelet kası hücreleri tarafından glikoz alımını arttırmaktadır. Ayrıca IL-6 indüklenebilir bir glikoz reseptörü olan glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) geni ekspresyonunun artırılmasında da rol oynamaktadır. Bu gen glikojen kaynakları yetersiz olduğunda kas için alternatif bir enerji kaynağı görevi görmektedir. Buradan da anlaşılacağı üzere IL-6 egzersiz sırasında iskelet kası metabolizmasında oldukça önemli rol oynamaktadır (Nanavati vd., 2022).

Bu metabolizma çalışmalarının, egzersiz sırasında kas kasılması sırasında IL-6'nın etkisine odaklandığına dikkat etmek önemlidir. Konak dinlenme halinde iken insanlara enjekte edilen rekombinant IL-6 infüzyonları glikoz metabolizmasında herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır. Bu durum IL-6'nın glikoz metabolizmasını etkilemesi için ek, tanımlanamayan bir faktörün gerekli olduğunu ifade etmektedir. Son zamanlarda, obez kişilerde egzersizle indüklenen visseral yağ kaybının, tosilizumab ile IL-6 reseptör blokajı tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir, bu da bu sürecin IL-6 sinyallemesine bağlı olarak aracılık ettiğini gösterir (Wedell-Neergaard vd., 2019). Bu çalışmalar, IL-6'nın egzersizdeki rolünün karmaşıklığını göstermekte ve kas ve genel metabolizmadaki rolünün tam olarak belirlenmesi için daha ileri araştırmaların gerekli olduğunu göstermektedir (Pedersen vd., 2001).

Interleukin-1

IL-1 gen ailesi IL-1 α , IL-1 β ve IL-1ra'yı içerir. Hem IL1 α hem de IL-1 β çeşitli bağışıklık hücreleri ile diğer hücreler tarafından salınabilir. Fakat, IL-1 α hemen hemen tüm durumlarda hücre sitozolünde bulunur. IL-1 β sadece monositlerde bulunan sitozolik sistein proteaz IL-1 β dönüştürücü enzim (ICE: Interleukin-1 β -converting enzyme) tarafından parçalandıktan sonra aktif hale gelir. IL-1 β fagositik olmayan hücrelerde sitozolik olarak bulunur. Ancak, mononükleer fagositler tarafından üretilen IL-1 β 'nin %40-60'ı vezikül ekzositozu, aktif taşıma, sızıntı veya hücre ölümü yoluyla hücreden çıkmaktadır (Migliorini vd., 2020).

IL-1 salınma karşı vücutta hipotansiyon, ateş, uyuşukluk, inflamasyon ve hücre çoğalmasının uyarılması sayılabilir. IL-1 damar sistemi, miyokardiyum ve sodyum taşınması üzerinde etki ederek hipotansiyona neden olmaktadır. Prostaglandin sentezinden bağımsız olarak vasküler düz kas kasılmasını inhibe ederek L-arginin bağımlı NO üretimini kolaylaştırır; bu artan guanilat siklaz aktivasyonuna yol açmaktadır. IL-1, miyokardiyumda spontan kasılmaların hızını baskılar ve β -adrenerjik stimülasyona verilen kasılma yanıtını azaltır. IL-1'in sistemik olarak hastaya verilmesi (enjeksiyonu)

böbreklerde sodyum atılımını arttırmaktadır. Ayrıca IL-1 salgısını konakta ateşin yükselmesinden de sorumludur. Bir çalışmada farelerde IL-1 enjeksiyonu sonucunda farelerde çevreye karşı ilgisizlik, uyku hali ve anoreksiya gibi semptomların geliştiği bildirilmiştir. İnsanlarda da benzer olarak “sickness” sendromuna yol açabileceği düşünülmektedir (Nordmann vd., 2015).

IL-1 hepatosit protein artışı yanında, serum amiloid proteinleri, C-reaktif protein, fibrinojen ve lösemi inhibitör proteinlerinin artışına yol açmaktadır. L-1'in eklem yüzeyleri üzerinde inflamatuvar ve dejeneratif etkilerinin olduğu bildirilmiştir. IL-1 kemik rezorpsiyonunu uyarmakta kırık yapının bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Bu sitokin aynı zamanda tümör nekroz faktörü- α (TNF α) ile sinerji içinde vücutta yağsız doku yıkımını da arttırmaktadır (Nordmann vd., 2015).

Tümör Nekroz Faktör (TNF)

TNF esas olarak mononükleer fagositlerin bir ürünüdür, ancak T lenfositler, Kupffer hücreleri, nöral hücreler ve endotel hücreleri tarafından da üretilir. TNF- α ve TNF- β arasında %30 oranında sekans homolojisi bulunur. Bu sitokin büyüme faktörleri, hücre yüzey proteinleri ve akut faz proteinlerinin gen ekspresyonu üzerinde bir dizi etki gösterir. Adından da anlaşılacağı gibi TNF- α güçlü bir tümör nekrotizan (tümör yok edici) ajandır (Yazdi ve Ghoreschi, 2016). Hem TNF- α hem de IL-1 β , klasik proinflamatuvar sitokinler olup hücre hasara yanıt olarak salınırlar. Bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve sistemik prostaglandinlerin artışına yol açarak proinflamatuvar yanıtı uyarmaktadırlar. TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonunda artış, orta dereceli egzersizde görülmemektedir. Ancak bu sitokinlerin uzun süreli veya yorucu egzersizde arttığı bildirilmiştir (Starkie vd., 2011).

Sözelimi bir maraton yarışından sonra TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonunun iki kat arttığı bildirilirken, anti-inflamatuvar IL-6 konsantrasyonunun ise 50 kata kadar artabildiği gösterilmiştir. Gerek ağır gerekse de uzun süreli egzersizlerden sonra konakta sentezlenen yüksek düzey anti-inflamatuvar yanıtın konağın iskelet kas sistemi gelişimi ve sağlığı yanında, anti-inflamatuvar yanıtın

yüksek olması nedeniyle kronik inflamatuvar hastalıklardan korunmada önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

İnterferonlar

İnterferonlar bazı immünomodülatör aktivitelere de sahip olan antiviral ajanlardır. Üç tip interferon (IFN- α , IFN- β ve IFN- γ) mevcut olup çeşitli fonksiyonları vardır. IFN- α ve IFN- β özellikle immünomodülatör etkinlikleriyle ön plana çıkmakta olup IFN- γ ise diğer interferonlardan kat kat daha fazla biyolojik aktiviteye sahip olan interferonlardır. Primer olarak bir immün ve inflamatuvar modülatör olup bunun yanında sekonder etkinliği antiviral aktivitesidir. IFN γ , NK hücreleri, CD4+ T yardımcı hücreleri ve CD8+ T sitotoksik hücreleri tarafından üretilmekte olup hem bağışıklık hem de bağışıklık dışı hücrelerin etkinleştirilmesinde fonksiyonları bulunmaktadır (Pestka vd., 2004). IFN γ güçlü bir makrofaj aktivatörü olup spesifik olmayan, hücre aracılı konakçı savunma mekanizmalarını indüklemekten sorumlu primer sitokinler arasında yer almaktadır. Th1 (T helper 1) hücreleri tarafından salınır ve Th2 humoral bağışıklık yolunun güçlü bir inhibitörüdür. NK hücre aktivitesi de doza bağlı bir şekilde IFN γ tarafından güçlü bir şekilde artırılır ve tümör hücrelerinin NK hücrelerine duyarlılığını artırır (Pestka vd., 2004). IFN γ , kısmen TNF alfa gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin sentezini arttırdığı için ve kısmen de TNF reseptörlerinin ekspresyonunu yukarı regüle ettiği için proinflamatuvar bir sitokin olarak kabul edilmektedir. IFN γ 'nin başka bir proinflamatuvar rolü, NO (nitrik oksit) sentezinin en az bir formunun indüklenmesidir (Pestka vd., 2004).

İnterlökin-2

IL-2 dinlenme halindeki T lenfositleri aktive etmektedir. IL-2, NK hücrelerinin lenfokin ile aktive edilmiş öldürücü hücreler haline gelmesini tetikler. NK hücreleri çeşitli tümör ve virüsle enfekte hücrelere karşı önemli sitotoksik etki sergilemektedir. IL-2 monositlerin çoğalmasını indüklemekte ve aynı zamanda B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını da uyarmaktadır (Abbas vd., 2018).

İnterlökin-10 ve İnterlökin-1 Reseptör Antagonisti (IL-1 Ra)

Çalışmalar hem interlökin 10'un (IL-10) hem de IL-1 Ra'nın dolaşımdaki düzeylerinin egzersizi takip eden dönemde yükseldiğini göstermektedir. IL-10 ve IL-1 Ra, bağışıklık hücre regülasyonunda rol oynamakta ve ayrıca egzersize verilen anti-inflamatuar cevaba katkıda bulunmaktadır. IL-10 klasik bir anti-inflamatuar sitokindir. IL-10 hem pro-inflamatuar sitokinlerin etkisini doğrudan inhibe etmekte hem de sentezini önleyerek sitokinleri baskılamaktadır. Ayrıca IL-10 bağışıklık sisteminin ana düzenleyicisi olarak adlandırılan bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B'yi (NF-κB) bloke edebilmektedir (Bobhate vd., 2021).

İnterlökin-4

IL-4, egzersiz sırasında ve sonrasında salınan bir anti-inflamatuar sitokindir. IL-4 Th1 hücrelerini inhibe etmekte, IL-1β'nin azalmasına ve IL-1 Ra'nın artmasına aracılık etmektedir. Çalışmalar, egzersizin hemen ardından IL-4 ekspresyonunda bir değişiklik olmadığını göstermiştir. IL-4'ün uzun süreli egzersizlerde salındığı bu sitokinin kas adaptasyonlarında rol oynadığı düşünülmektedir. Düzenli idman yoluyla kaslardaki IL-4 ekspresyonunun, tekrarlanan bireysel egzersiz seanslarını takiben zamanla arttığı bildirilmiştir. Uzun süreli egzersiz yapan bireylerde IL-4 salınımının güçlü anti-inflamatuar yanıt cevabı oluşturması beklenmektedir (Walther vd., 2022).

İnterlökin 8 ve 15

IL-8 nötrofil göçünü tetiklemekte ve anjiyogenezde de rol oynamaktadır. IL-8, egzersiz sırasında kas içinde lokal olarak üretilmekte olup proinflamatuar etkisiyle bilinmektedir (Peake vd., 2015).

IL-15 ise hem immün regülatör aracı hem de büyüme faktörü olarak işlev gören bir sitokindir. Bu sitokin egzersizi takiben iskelet kasında yüksek oranda sentezlenmektedir. İskelet kaslarında miyozin üretimini artırarak anabolik bir şekilde hareket etmektedir. Bu sitokin salınımının kuvvet antrenmanları sırasında yoğun salındığı ve yağ yakma mekanizmasının tetikleyici olduğu bildirilmektedir (Barbalho vd., 2020).

Tartışma ve Sonuç

Sitokinler immün ve immün olmayan hücreler, organlar ve organlar arasında ve içinde üretilen, iletişime aracılık eden çözünebilir glikoproteinlerdir. Vücuttaki sistemler pro ve anti-inflamatuar mediatörler dahil olmak üzere çeşitli uyarılar tarafından modüle edilen inflammatuar sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Fiziksel aktivite, travma ve enfeksiyon hem lokal hem de sistemik sitokin üretimini etkileyebilmektedir (Liu vd., 2021).

Düzenli spor yapan bireyler ve elit sporcularda egzersize verilen sitokin yanıtı konak bağışıklığı ile yakından ilişkilidir. Egzersizin pro ve anti-enflamatuar sitokin regülasyonunun hem doğal hem de spesifik bağışıklık modülasyonu yaptığı bildirilmiştir. Elit sporcularda ve uzun süreli spor yapan bireylerde sitokin yanıtları üzerindeki etkileri ve bağışıklık sistemindeki etkileri de tartışılmaktadır (Peake vd., 2015).

Düzenli spor yapmanın immün sistem hücrelerinin düzenli çalışması ve immünitinin regülasyonunda enfeksiyonlar ve hastalıklar üzerindeki etkisinin çalışılması ve gösterilmesi fiziksel aktivitenin öneminin anlaşılması ve sağlık üzerindeki etkilerini açıklığa kavuşturmak için önemlidir. Fiziksel aktivitenin konak bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi ve enfeksiyonlara karşı direnç üzerindeki etkilerinin bilinmesi büyük öneme sahiptir (Simpson vd., 2015).

Sitokinler bağışıklık sisteminde görevli hücre, doku ve sistemlerin çalışmasını düzenleyen çözünebilir proteinler veya glikoproteinlerdir. Vücutta sitokin üretimi inflammatuar süreçlere yanıt olarak geçici ve uzun süreli salgılanabilir. Dolaşımdaki sitokin düzeyi ve konsantrasyonları çeşitli hastalık ve rahatsızlıkların prognozu hakkında bilgi vermektedir (Simpson vd., 2015). Sitokin üretimi hafif veya ağır egzersiz ya da kısa ve uzun süreli fiziksel aktiviteye bağlı olarak değişebilmektedir. Uygunsuz bir inflammatuar yanıt morbidite ve hatta ölümle sonuçlanabilmektedir. Sitokinlerin gücü ve sitokin modüle edici stres faktörlerinin yaygınlığı sitokin üretimini etkileyen uyarıcıların araştırılması önemlidir (Simpson vd., 2015).

Sağlıklı yaşam sağlam bir bağışıklıkla yakından ilişkilidir. İnsan bağışıklık

sisteminin düzenli çalışması üzerine çok çeşitli faktörler etkili olabilmektedir. Bağışıklık sistemini güçlendirmenin önemli yollarından biri de düzenli spor veya egzersiz yapmaktan geçer. Düzenli spor yapan bireylerde bağışıklık sistemi hücrelerinin çalışması regüle edildiğinden hem iskelet-kas yapısı güçlenmekte hem de konak bağışıklığı özellikle de doğal immunitesi daha güçlü hale gelmektedir. Fiziksel aktivite ve egzersizin fizyolojik etkilerinin kardiyovasküler ve iskelet-kas sistemlerine yararlı olduğu bilinen bir gerçekliktir. Düzenli spor ya da egzersiz yapmak hem fiziksel hem de duygusal iyileşme sağlamaktadır. Çok çeşitli faydasının yanında egzersiz yapmanın bağışıklık hücrelerinin regülasyonunda konak direncinin artırılmasında da önemli faydaları bulunmaktadır. Özellikle düzenli ve uzun süreli spor yapanlarda ve sporcularda metabolik ve kronik inflamatuvar hastalıkların daha az görülmesi sporun immünite üzerindeki etkileriyle yakından ilişkilidir. Konakta egzersize yanıt olarak uyarılan bağışıklık sistemi hücreleri aktive olarak birtakım kemokin ve sitokinlerin salınımını tetiklemekte ya da inhibe edilerek regüle edilmektedir. Egzersiz sırasında ve sonrasında salınan pro ve anti-inflamatuvar sitokin salınımı ile konak direnci de artmaktadır. Pro ve anti-inflamatuvar sitokin salınımının regülasyonu da konağı başta metabolik hastalıklar olmak üzere birçok hastalığa karşı daha dirençli hale getirmektedir. Özellikle artan yaşla birlikte yükselen inflamasyon düzeyinin düzenli egzersizle regüle edilerek başta otoimmün hastalıklar olmak üzere, kronik inflamasyonla ilişkili olan kanser ve çeşitli metabolik hastalıklardan korunmada oldukça etkili bir yöntem olabileceğini düşünmekteyiz.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Derleme çalışmasının tüm aşamaları, Nizami Duran tarafından hazırlanmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarın beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Bu çalışmanın yapılabilmesi için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme yazısı olduğu için Etik kurul raporu gerektirmeyen çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Abbas, A.K., Trotta, E.R., Simeonov, D., Marson, A. and Bluestone, J.A. (2018). Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol.* 3(25): eaat1482.
- Abd, El-Kader, S.M. and Al-Shreef, F.M. (2018). Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. *Afr Health Sci.* 18(1): 120-131.
- Barbalho, S.M., Prado, N.E.V., De Alvares, Goulart, R., Bechara, M.D., Baisi, Chagas, E.F., Audi, M. et al. (2020). Myokines: a descriptive review. *J Sports Med Phys Fitness.* 60(12): 1583-1590.
- Bobhate, A., Viswanathan, V. and Aravindhnan, V. (2021). Anti-inflammatory cytokines IL-27, IL-10, IL-1Ra and TGF- β in subjects with increasing grades of glucose intolerance (DM-LTB-2). *Cytokine.* 137: 155333.
- Bull, F.C., Al-Ansari, S.S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M.P., Cardon, G, et al. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behavior. *Br J Sports Med.* 54(24): 1451-1462.
- Chakravarty, E.F., Hubert, H.B., Lingala, V.B. and Fries, J.F. (2008). Reduced disability and mortality among aging runners: a 21-year longitudinal study. *Arch Intern Med.* 168(15): 1638-1646.
- Geffken, D.F., Cushman, M., Burke, G.L., Polak, J.F., Sakkinen, P.A. and Tracy, R.P. (2001). Association between physical activity and

- markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol.* 153(3): 242-250.
- Gibb, A.A., Epstein, P.N., Uchida, S., Zheng, Y., McNally, L.A., Obal D, et al. (2017). Exercise-Induced Changes in Glucose Metabolism Promote Physiological Cardiac Growth. *Circulation.* 136(22): 2144-2157.
- Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H.A. and Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh).* 8(15): e2004433.
- Mee-Inta, O., Zhao, Z.W. and Kuo, Y.M. (2019). Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. *Cells.* 8(7): 691.
- Middelbeek, R.J.W., Motiani, P., Brandt, N., Nigro, P., Zheng, J., Virtanen, K.A., et al. (2021). Exercise intensity regulates cytokine and klotho responses in men. *Nutr Diabetes.* 11(1): 5.
- Migliorini, P., Italiani, P., Pratesi, F., Puxeddu, I. and Boraschi, D. (2020). The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 19(9): 102617.
- Nanavati, K., Rutherford-Markwick, K., Lee, S.J., Bishop, N.C. and Ali, A. (2022). Effect of curcumin supplementation on exercise-induced muscle damage: a narrative review. *Eur J Nutr.* 61(8): 3835-3855.
- Nara, H. and Watanabe, R. (2021). Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 22(18): 9889.
- Nordmann, T.M., Seelig, E., Timper, K., Cordes, M., Coslovsky, M., Hanssen, H., et al. (2015). Muscle-derived IL-6 Is Not Regulated by IL-1 during Exercise. A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Crossover Study. *PLoS One.* 10(10): e0139662.
- Peake, J.M., Della, Gatta, P., Suzuki, K. and Nieman, D.C. (2015). Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc Immunol Rev.* 21: 8-25.
- Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 98(4): 1154-1162.
- Pedersen, B.K. (2011). Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun.* 25: 811-816.
- Pedersen, B.K. and Febbraio MA. (2008). Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 88(4): 1379-406.
- Pedersen, B.K., Steensberg, A. and Schjerling, P. (2001). Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol.* 8(3): 137-141.
- Pestka, S., Krause, C.D. and Walter, M.R. (2004). Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev.* 202: 8-32.
- Rea, I.M., Gibson, D.S., McGilligan, V., McNerlan, S.E., Alexander, H.D. and Ross, O.A. (2018). Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol.* 9: 586.
- Romeo, J., Jiménez-Pavón, D., Cervantes-Borunda, M., Wärnberg, J., Gómez-Martínez, S., Castillo, M.J., et al. (2008). Immunological changes after a single bout of moderate-intensity exercise in a hot environment. *J Physiol Biochem.* 64(3): 197-204.
- Runhaar, J., Beavers, D.P., Miller, G.D., Nicklas, B.J., Loeser, R.F., Bierma-Zeinstra, S., et al. (2019). Inflammatory cytokines mediate the effects of diet and exercise on pain and function in knee osteoarthritis independent of BMI. *Osteoarthritis Cartil.* 27:1118-239.
- Starkie, R.L., Rolland, J., Angus, D.J., Anderson, M.J. and Febbraio, M.A. (2001). Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF- α levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol.* 280(4): C769-774
- Simpson, R.J., Kunz, H., Agha, N. and Graff, R. (2015). Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 135: 355-380.
- Walther, K.A., Gonzales, J.R., Gröger, S., Ehmke, B., Kaner, D., Lorenz, K, et al. (2022). The Role of Polymorphisms at the Interleukin-1, Interleukin-4, GATA-3 and Cyclooxygenase-2 Genes in Non-Surgical Periodontal Therapy. *Int J Mol Sci.* 23(13): 7266.
- Wedell-Neergaard, A.S., Lang, Lehrskov, L., Christensen, R.H., Legaard, G.E., Dorph, E., Larsen, M.K., et al. (2019). Exercise-induced changes in visceral adipose tissue mass are

regulated by IL-6 signaling: a randomized controlled trial. *Cell Metab.* 2019; 29: 844-855.
Yazdi, A.S. and Ghoreschi, K. (2016). The Interleukin-1 Family. *Adv Exp Med Biol.* 941:21-29.