

## RESPON IMUN PADA OLAHRAGA

Ida Ayu Eka Widiastuti<sup>1</sup>

### Abstrak

Fungsi sistem imun secara fisiologik adalah pertahanan terhadap mikroba infeksi; bahkan zat asing yang tidak menular dan produk sel yang rusak yang dapat menimbulkan tanggapan kekebalan. Respon dari berolahraga, baik akut maupun kronik akan memberikan efek terhadap komponen-komponen dalam sistem imun. Respon imun yang terjadi tergantung pada intensitas dan durasi berolahraga. Olahraga dengan intensitas sedang akan menstimulasi berbagai parameter yang berhubungan dengan imunitas seluler sehingga dapat menurunkan risiko infeksi, sedangkan olahraga dengan intensitas tinggi akan mengakibatkan pengurangan parameter yang sama, yang akan meningkatkan risiko penyakit infeksi. Respon dari berolahraga atau melakukan aktivitas fisik secara teratur dapat berpengaruh terhadap sel-sel imun, seperti: neutrofil, *antigen presenting cell* (APC), *natural killer cell* (NK cell), dan limfosit maupun terhadap produksi sitokin

**Kata Kunci :Olahraga, respon imun, sel imun, sitokin**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*email: ayueka@unram.ac.id

## PENDAHULUAN

Olahraga telah menjadi bagian dari gaya hidup sehat. Manfaat bagi kesehatan menjadi alasan utama berolahraga. Seseorang yang melakukan olahraga atau aktivitas fisik secara teratur akan menurunkan risiko terhadap penyakit-penyakit kronis, seperti: penyakit kardiovaskuler, diabetes mellitus tipe 2, gangguan muskuloskeletal, penyakit paru, gangguan neurologik, dan beberapa jenis kanker<sup>1</sup>. Di samping itu mereka menjadi sangat jarang

mengalami sakit yang umum dialami, seperti influenza. Namun demikian, tak jarang terjadi seorang atlet profesional absen bertanding dikarenakan sakit, walaupun dalam pemikiran orang awam atlet sudah pasti memiliki daya tahan tubuh yang lebih baik dibandingkan bukan atlet, terlebih individu yang sedenter. Olahraga menyebabkan terjadinya respon imun. Respon imun terhadap olahraga tergantung pada intensitas dan durasi berolahraga dan variabel sistem imun yang

diukur<sup>2</sup>. *The International Society of Exercise and Immunology* (ISEI), menyatakan bahwa disfungsi imun terjadi pada saat melakukan olahraga terus-menerus dalam jangka waktu lama (> 1,5 jam) pada intensitas sedang hingga intensitas tinggi (55 – 75% dari nilai  $VO_{2maks}$ <sup>1</sup>. Olahraga dengan intensitas sedang mampu meningkatkan fungsi imun dibandingkan sedenter, sementara olahraga dengan intensitas tinggi dalam waktu lama dapat menurunkan fungsi imun. Risiko infeksi meningkat pada beban olahraga yang tinggi, yang biasa terjadi pada atlet profesional.

Sistem imun merupakan kumpulan mekanisme dalam suatu makhluk hidup yang melindunginya terhadap infeksi dengan mengidentifikasi dan membunuh substansi patogen. Sistem ini dapat mendeteksi bahan patogen, mulai dari virus sampai parasit dan cacing serta membedakannya dari sel dan jaringan normal. Proses mendeteksi ini merupakan suatu hal yang rumit karena bahan patogen mampu beradaptasi dan melakukan cara-cara baru untuk menginfeksi tubuh<sup>4</sup>.

Dalam organisasi dan kerjanya, sistem imun dianggap paralel dengan sistem saraf dan sistem endokrin. Hal ini disebabkan karena ketiga sistem ini terdiri dari sel-sel dan substansi kimia yang dapat teridentifikasi, bereaksi terhadap stimuli, memiliki jaringan yang memungkinkan untuk berkomunikasi

dengan dirinya sebagai suatu sistem maupun dengan sistem lain, dan ketiga sistem ini mengatur dan berinteraksi dengan sel-sel dan organ lainnya. Perbedaan utama dari ketiganya adalah pada gradient mobilitas. Sistem saraf bekerja melalui saraf tertentu dan melibatkan pelepasan neurotransmitter lokal tertentu, kelenjar endokrin utama juga memiliki letak tertentu, hanya saja substansi hormon yang disekresikan ditransport ke seluruh tubuh, terutama melalui pembuluh darah. Sistem imun terutama terdiri dari sel-sel yang mampu bergerak bebas, yang bergerak di dalam dan luar pembuluh darah, walaupun beberapa memiliki letak anatomi yang spesifik<sup>2</sup>.

Fungsi sistem imun secara fisiologik adalah pertahanan terhadap mikroba infeksi; bahkan zat asing yang tidak menular dan produk sel yang rusak dapat menimbulkan tanggapan kekebalan. Namun demikian, mekanisme yang secara normal melindungi individu dari infeksi dan menghilangkan zat asing juga mampu menyebabkan cedera jaringan dan penyakit dalam beberapa situasi. Oleh karena itu, definisi yang lebih inklusif dari respon imun adalah reaksi terhadap mikroba dan juga molekul yang dikenal sebagai asing, terlepas dari konsekuensi fisiologis atau patologis dari reaksi seperti itu<sup>5</sup>.

Pertahanan terhadap mikroba dimediasi oleh 2 jenis respon imun yang berurutan dan

terkoordinasi yang disebut kekebalan bawaan dan adaptif. Imunitas bawaan (kekebalan alami) sangat penting untuk pertahanan melawan mikroba dalam beberapa jam pertama atau beberapa hari setelah infeksi, sebelum respon imun adaptif bekerja. Imunitas bawaan dimediasi oleh mekanisme yang ada bahkan sebelum infeksi terjadi dan yang memfasilitasi tanggapan cepat untuk menyerang mikroba. Berbeda halnya dengan imunitas bawaan, respon imun adaptif dirangsang oleh paparan agen infeksi dan peningkatan kekuatan dan kemampuan defensif dengan paparan berturut-turut terhadap mikroba tertentu. Karena bentuk kekebalan ini berkembang sebagai respon terhadap infeksi dan beradaptasi dengan infeksi inilah maka disebut kekebalan adaptif (juga disebut kekebalan spesifik atau kekebalan yang didapat). Sistem imun adaptif mengenali dan bereaksi terhadap sejumlah besar zat mikroba dan non-mikroba, yang disebut antigen. Respon imun adaptif bersifat lebih kuat dan lebih terspesialisasi. Terdapat banyak koneksi antara respon imun bawaan dan adaptif. Respon imun bawaan terhadap mikroba memberikan sinyal bahaya dini yang menstimulasi respon imun adaptif. Sebaliknya, respon imun adaptif bekerja dengan meningkatkan mekanisme protektif kekebalan bawaan, sehingga lebih mampu memerangi mikroba secara efektif<sup>5</sup>.

## A. Imunitas Bawaan

Imunitas bawaan dapat bekerja di mana saja dalam tubuh, tetapi kerjanya terutama pada bagian terluar tubuh, di permukaan tubuh, yaitu di kulit, saluran pernapasan, saluran kemih, dan saluran genital)<sup>6</sup>. Sistem imun bawaan memberikan respon segera terhadap mikroba dan sel yang mengalami cedera, dan eksposur berulang menimbulkan respons imun bawaan yang identik. Reseptor imunitas bawaan spesifik untuk struktur yang umum untuk kelompok mikroba terkait dan tidak menunjukkan perbedaan yang jelas di antara mikroba. Komponen utama dari imunitas bawaan adalah (1) penghalang fisik dan kimia, seperti epitel dan bahan kimia antimikroba yang diproduksi di permukaan epitel; (2) sel fagosit (neutrofil, makrofag), sel dendritik, sel mast, sel NK, dan sel limfoid lainnya; (3) protein darah, termasuk komponen sistem komplemen dan mediator peradangan lainnya. Banyak sel imun bawaan, seperti makrofag, sel dendritik, dan sel mast, selalu ada di sebagian besar jaringan, di mana mereka berfungsi sebagai penjaga untuk menyerang mikroba<sup>5</sup>.

Respon imunitas bawaan dibedakan menjadi 2 bentuk, yaitu:

### 1. Respon Inflamasi

Respon inflamasi berupa pengerahan leukosit dan protein plasma yang

beredar dalam darah ke jaringan yang terinfeksi untuk mengeleminasi patogen atau jaringan yang mengalami kerusakan.

## 2. Efek antivirus

Efek ini dicapai melalui 2 cara, yaitu menghentikan aktivitas sel yang dimasuki virus agar tidak memfasilitasi replikasi virus dan mengerahkan sel NK untuk membunuh sel terinfeksi virus agar virus tidak memiliki tempat hidup (*reservoir*) dalam tubuh manusia<sup>6</sup>.

## B. Imunitas Adaptif

Respon imun adaptif dimediasi oleh limfosit dan produknya. Limfosit mengekspresikan reseptor yang sangat beragam yang mampu mengenali sejumlah besar antigen. Ada dua populasi utama limfosit, yaitu limfosit B dan limfosit T, yang memediasi berbagai jenis respon imun adaptif. Ada dua jenis imunitas adaptif, yang disebut imunitas humoral dan imunitas berperantara sel, yang diinduksi oleh berbagai jenis limfosit dan berfungsi untuk mengeleminasi berbagai jenis mikroba.

Imunitas humoral dimediasi oleh molekul-molekul yang ada dalam darah dan sekresi mukosa, yang dikenal dengan sebutan ‘antibodi’ yang diproduksi oleh limfosit B.

Antibodi mengenali antigen mikroba, menetralkan infektivitas dari mikroba, dan menargetkan mikroba untuk dieliminasi oleh fagosit dan sistem komplemen. Imunitas humoral adalah mekanisme pertahanan utama melawan mikroba dan toksin yang dihasilkan, yang terletak di luar sel (misalnya di lumen saluran pencernaan dan pernapasan dan di dalam darah) karena antibodi yang disekresikan dapat mengikat mikroba dan toksin ini, menetralkannya, dan membantu dalam mengeliminasinya.

Imunitas yang diperantarai sel, juga disebut imunitas seluler, dimediasi oleh limfosit T. Banyak mikroba tertelan namun tetap bertahan hidup di dalam fagosit, dan beberapa mikroba, terutama virus, menginfeksi serta bereplikasi di berbagai sel inang. Pada lokasi ini mikroba tidak dapat diakses oleh antibodi dalam sirkulasi. Pertahanan terhadap infeksi semacam itu adalah fungsi imunitas yang dimediasi sel, yang mendorong penghancuran mikroba di dalam fagosit dan pembunuhan sel yang terinfeksi untuk mengeleminasi *reservoir* infeksi<sup>5</sup>.

## PENGARUH OLAHRAGA PADA SEL-SEL IMUN

### A. Neutrofil

Neutrofil merupakan sel fagosit yang memainkan peran penting dalam respon imun bawaan. Sel ini umumnya menjadi jenis sel

pertama yang bekerja ke tempat terjadinya infeksi sehingga neutrofil terlibat dalam berbagai proses inflamasi, termasuk reaksi inflamasi di jaringan otot, yang disebabkan oleh latihan fisik. Urutan peristiwa yang terjadi akibat respons inflamasi dari neutrofil meliputi: perlekatan, kemotaksis, fagositosis, ledakan oksidatif, dan eliminasi<sup>7</sup>. Berbagai unsur terlibat dalam perilaku neutrofil dan respon imun terhadap olahraga, yang memengaruhi mediator neuroendokrin, pelepasan steroid, produksi sitokin dan proses oksidasi-reduksi yang berhubungan dengan produksi radikal bebas<sup>8</sup>.

Aktivasi serabut otot akan meningkatkan pelepasan kalsium ( $Ca^{2+}$ ), yang mengarahkan pada sintesis sitokin pro-inflamasi, termasuk *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan IL-1 $\beta$ , yang akan menarik neutrofil yang beredar ke wilayah tersebut. Sitokin IL-6 dan IL-8 yang disekresikan setelah kerusakan jaringan akan menstimulasi jalur pensinyalan yang mengaktifkan NADPH-oksidasase yang menyebabkan pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS)<sup>9</sup>.

Wolach *et al.* meneliti efek latihan anaerobik (*Wingate test*) dan latihan aerobik yang dilakukan pada 70-80% denyut nadi maksimal terhadap fungsi neutrofil pada atlet judo perempuan dibandingkan dengan wanita usia subur. Hasil penelitiannya menunjukkan

adanya penurunan yang signifikan terhadap kemotaksis neutrofil yang terjadi 24 jam setelah latihan aerobik pada kedua kelompok, namun demikian tidak ada perbedaan dalam aktivitas bakterisida atau pelepasan superoksida<sup>10</sup>. Latihan ketahanan yang melelahkan akan menginduksi terjadinya leukositosis. Leukositosis yang terjadi terutama disebabkan oleh adanya peningkatan jumlah neutrofil di dalam sirkulasi sistemik, kerusakan otot dan organ interna, serta supresi imun<sup>11</sup>.

Latihan fisik yang dilakukan secara intens akan mendorong terjadinya degranulasi neutrofil, yang meningkatkan konsentrasi enzim tertentu, seperti *myeloperoxidase* (MPO), yang bertindak sebagai penanda migrasi neutrofil ke dalam otot dan degranulasinya di dalam serum<sup>12</sup>. Penelitian menunjukkan bahwa olahraga yang lama dapat meningkatkan kemampuan neutrofil yang bersirkulasi untuk menghasilkan metabolit oksigen reaktif, tetapi pelepasan IL-6 setelah latihan dikaitkan dengan mobilisasi neutrofil dan penyerapan aktivitas oksidatif<sup>3</sup>.

## B. Antigen Presenting Cells (APC)

Limfosit T mengenali antigen hanya ketika sel-sel penyaji/*presenting cells*, meliputi: sel dendritik, makrofag dan limfosit B mengekspos antigen pada permukaannya

dalam kaitannya dengan molekul MHC. Latihan aerobik yang berlangsung lama dan terus-menerus dapat menurunkan ekspresi *Toll-like Receptors* (TLRs) dalam makrofag yang memengaruhi penyajian antigen terhadap limfosit T, terutama untuk respon inflamasi Th1. Efek anti-inflamasi ini menghindari kerusakan jaringan yang biasanya disebabkan oleh mediator inflamasi dan mengurangi risiko penyakit inflamasi kronis, namun demikian meningkatkan kerentanan terhadap infeksi oleh mikroorganisme intraseluler<sup>13</sup>.

Pada percobaan dengan menggunakan tikus yang melakukan pelatihan aerobik pada intensitas tertentu menggunakan *treadmill*, pada makrofagnya menunjukkan peningkatan kapasitas mikrobiosida dan produksi IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan NO mengakibatkan berkurangnya infeksi oleh *Listeria monocytogenes*. Pelatihan juga mengakibatkan penurunan reseptor  $\beta$  2-adrenergik<sup>14</sup>. Reseptor ini termasuk ke dalam golongan reseptor terikat protein G dan fungsinya adalah dalam regulasi sistem imun melalui sistem saraf simpatis<sup>15</sup>. Reseptor  $\beta$  2AR terlibat dalam inhibisi dari induksi enzim NO sintase (iNOS). Penurunan kadar  $\beta$  2AR merupakan faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan aktivitas mikrobiosida makrofag yang terjadi pada latihan fisik dengan intensitas sedang<sup>14</sup>.

Sel dendritik menginternalisasi antigen dan mengekspresikan sejumlah besar molekul ko-stimulasi yang penting untuk mempresentasikan antigen ke sel T, yang selanjutnya merangsang ekspansi klon sel T. Pengamatan pada hewan pengerat setelah lima minggu pelatihan *treadmill* terjadi peningkatan jumlah sel dendritik, bersama dengan ekspresi MHC kelas II dan produksi IL-12<sup>16</sup>.

### C. Natural Killer Cells (NK Cells)

Sel NK adalah limfosit dengan sitotoksitas alami untuk sel yang terinfeksi oleh sel virus dan tumor, dari presentasi melalui MHC. Sel NK sangat peka terhadap stres yang disebabkan oleh latihan fisik. Akan terjadi redistribusi sel-sel NK dari darah perifer ke jaringan-jaringan lain. Hal ini menunjukkan bahwa sel NK dapat menjadi penghubung potensial antara aktivitas fisik reguler dan status kesehatan secara umum. Mobilisasi sel-sel NK dari sirkulasi perifer melalui mekanisme yang mencakup stres yang disebabkan oleh peningkatan substansial dalam aliran darah perifer dan penurunan ekspresi molekul adhesi yang diinduksi oleh katekolamin, yang produksinya distimulasi oleh latihan fisik<sup>1</sup>. Namun, selama latihan lama yang berlebihan (> 3 jam), konsentrasi sel NK yang bersirkulasi dapat kembali ke tingkat pra-latihan, atau bahkan menjadi lebih rendah. Hal

ini didasarkan pada hipotesis bahwa penurunan ini disebabkan oleh migrasi sel-sel ini ke tempat-tempat cedera otot<sup>17</sup>.

#### **D. Subpopulasi Limfosit**

Konsentrasi semua sub populasi limfosit meningkat di kompartemen vaskuler selama latihan dan menurun ke tingkat yang lebih rendah saat periode pra-latihan setelah melakukan kerja fisik dengan durasi yang panjang. Selama latihan, rasio CD4+: CD8+ menurun, yang menunjukkan peningkatan yang lebih luar biasa pada sel T CD8+ dibandingkan dengan T CD4+. Meskipun konsentrasi semua sub-populasi limfosit meningkat, namun persentase sel T CD4 + menurun karena fakta bahwa sel NK meningkat lebih banyak daripada sub-populasi lainnya. Meskipun konsentrasi semua sub-populasi limfosit meningkat, persentase sel TCD4 + menurun karena fakta bahwa sel NK meningkat lebih banyak daripada sub populasi lainnya (Pedersen *and* Hoffman, 2000). Penurunan konsentrasi limfosit pada periode pasca latihan sebagian merupakan konsekuensi dari mekanisme apoptosis. Persentase apoptosis limfosit yang lebih tinggi terjadi segera setelah latihan intensitas tinggi<sup>18</sup>.

## **PENGARUH OLAHRAGA PADA PRODUKSI SITOKIN**

Sitokin adalah zat yang disekresikan oleh sel sistem kekebalan tertentu yang membawa sinyal secara lokal antar sel, sehingga memiliki efek pada sel lain. Sitokin adalah molekul pemberi sinyal yang digunakan secara luas dalam komunikasi seluler. Istilah sitokin mencakup keluarga besar dan beragam regulator polipeptida yang diproduksi secara luas di seluruh tubuh oleh sel-sel asal embrio yang beragam. Sitokin pro-inflamasi adalah sitokin yang mempromosikan peradangan sistemik, sementara sitokin anti-inflamasi mengacu pada sifat zat yang mengurangi peradangan. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-8 adalah beberapa contoh sitokin pro-inflamasi. IL-6 dan IL-10 termasuk kategori anti-inflamasi. IL-6 dapat bersifat pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Aktivitas fisik yang berat menghasilkan peningkatan sementara yang cepat dalam produksi sitokin baik pro-inflamasi (IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) dan anti-inflamasi (IL-1ra, IL-10). Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin yang paling banyak diteliti terkait dengan latihan fisik<sup>3</sup>.

Produksi sitokin dapat dimodulasi oleh seperangkat rangsangan, termasuk stres hormonal, stres oksidatif dan latihan fisik. Berbagai jenis latihan fisik dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi serum sitokin anti-inflamasi. Peningkatan IL-6 telah dikaitkan dengan latihan khusus pada pelari maraton,

serta sebagai respons terhadap jenis latihan lain, dengan peningkatan sekitar 100 kali lipat yang diamati dalam konsentrasi plasma. Peningkatan IL-6 terkait erat dengan intensitas latihan, yang secara tidak langsung mewakili massa otot yang terlibat dalam aktivitas kontraktile. Latihan yang melibatkan massa otot yang terbatas, seperti otot ekstremitas atas, tidak cukup untuk meningkatkan konsentrasi plasma IL-6 di atas tingkat pra-latihan. Olahraga lari yang melibatkan jumlah kelompok otot yang lebih banyak adalah modalitas latihan dengan peningkatan IL-6 yang paling besar. Kombinasi antara modalitas, intensitas dan durasi aktivitas fisik menentukan besarnya konsentrasi plasma IL-6 yang diinduksi oleh latihan<sup>19</sup>.

Selain efek modulator imun, sitokin juga memiliki efek metabolik yang penting. Efek tersebut antara lain peningkatan penyerapan glukosa dan asam lemak oleh otot skelet, peningkatan glukoneogenesis hati dan lipolisis pada jaringan adiposa. IL-8 memiliki efek angiogenik dan IL-15 yang juga diproduksi oleh kontraksi otot, memiliki efek anabolik dan pengurangan adipositas<sup>1</sup>.

Peningkatan konsentrasi sitokin IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-12p40 dan MCP-1 telah diteliti yang dijumpai setelah melakukan latihan fisik maksimal, lari menurun (*downhill running*), bersepeda yang intens, berlari dan bersepeda

dengan daya tahan (*endurance running and cycling*). Peningkatan sitokin anti inflamasi yang dihasilkan selama latihan terjadi untuk membatasi reaksi pasca inflamasi yang merupakan respons terhadap kerusakan pada otot rangka yang disebabkan oleh latihan<sup>20</sup>. Di sisi lain produksi sitokin anti inflamasi selama latihan dapat mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Latihan resistansi intensitas sedang menginduksi respons inflamasi sistemik ringan, yang ditandai dengan peningkatan kadar serum sitokin inflamasi, seperti IL1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Latihan fisik jangka panjang dapat menekan sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi termasuk IL-4, IL-10 dan TGF- $\beta$ <sup>1</sup>.

## KESIMPULAN

Latihan fisik atau olahraga memberikan manfaat besar bagi kesehatan, namun perlu diperhatikan frekuensi, durasi, intensitas, dan tipenya. Latihan fisik menyebabkan teraktivasinya sistem imun. Respon dari sistem imun terhadap latihan fisik ini meliputi aktivasi sel-sel imun dan pelepasan mediator-mediator pro inflamasi dan anti inflamasi atau sitokin. Olahraga dengan intensitas sedang dapat meningkatkan fungsi imun sedangkan olahraga dengan intensitas tinggi dan dalam jangka waktu yang lama akan berdampak sebaliknya,

yaitu menurunkan fungsi imun sehingga mempermudah terjadinya infeksi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Terra R, Gonzalves da Silva SA, Pinto, VS, Dutra PML. Effect of exercise on the immune system: response, adaptation and cell signaling. *Rev Bras Med Esporte* 2012;18(3):208-214.
2. Plowman SA, Smith DL. Exercise physiology for health, fitness, and performance. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins;2008
3. Nielsen HG. Exercise and immunity. In Tech: Current Issues in Sports and Exercise Medicine. Tersedia di [Intechopen.com/pdfs/44616/InTech-Exercise and immunity.pdf](http://Intechopen.com/pdfs/44616/InTech-Exercise_and_immunity.pdf).
4. Sudiono J. Sistem kekebalan tubuh. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC;2014
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Elsevier;2018
6. Wahid S, Miskad UA. Imunologi: lebih mudah dipahami. Surabaya: Brilian Internasional;2016.
7. Gavriale, Ashlagi-Amiri RT, Eliakim A, Nemet D, Zigel L, Berger-Achituv S, et al. The Effect of Aerobic Exercise on Neutrophil Functions. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1623-8.
8. Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. The Dual Roles of Neutrophils and Macrophages in Inflammation: A Critical Balance Between Tissue Damage and Repair. *J Athle Training* 2006;41:457-465.
9. Brickson S, Hollander J, Corr DT, Ji LL, Best TM. Oxidant production and immune response after stretch injury in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:2010-5.
10. Wolach B, Falk B, Gavrieli R, Kodesh E, Eliakim A. Neutrophil function response to aerobic and anaerobic exercise in female judoka and untrained subjects. *Br J Sports Med* 2000;34:23-7.
11. Suzuki K. Exhaustive exercise-induced neutrophil-associated tissue damage and possibility of its prevention. *Journal of Nanomedicine & Biotherapeutic Discovery* 2017;7(2)
12. Walsh, N. Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophil lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000 ;10 :39-50.
13. Gleeson M, McFarlin B, Flynn, M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev* 2006;12:34-5.
14. Kizaki T, Takemasa T, Sakurai T, Izawa T, Hanawa T, Kamiya T, et al. Adaptation of macrophages to exercise training improves innate immunity. *Biochem Biophys Res Communic* 2008;372:152-6.
15. Jost J, Weiss M, Weicker R. Sympathoadrenergic regulation and the adrenoceptor system. *J Appl Physiol* 1990;68:897-904.
16. Chiang LM, Chen YJ, Chiang J, Lai LY, Chen YY, Liao HF. Modulation of Dendritic Cells by Endurance Training. *Int J Sports Med* 2007;28:798-803.
17. Malm C, Sjodin TL, Sjoberg B, Lenkei R, Renstrom P, Lundberg IE, et al. Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. *J Physiol* 2004;556:983-1000.
18. Navalta, JW, Sedlock DA, Park KS. Effect of Exercise Intensity on Exercise-Induced Lymphocyte Apoptosis. *Int J Sports Med* 2007;28:539-42.
19. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88:1379-406.
20. Toft AD, Jensen LB, Bruunsgaard H, Ibfelt T, Halkjaer-Kristensen J, Febbraio M, et al. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *Am J Physiol* 2002;283:C289-95.