T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PROFESYONEL YOL BİSİKLETÇİLERİNDE AKUT AEROBİK EGZERSİZE PLAZMA PENTRAKSİN-3 VE BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ-15 CEVABI

Alpaslan KISINMA

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI

KONYA - 2021

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PROFESYONEL YOL BİSİKLETÇİLERİNDE AKUT AEROBİK EGZERSİZE PLAZMA PENTRAKSİN-3 VE BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ-15 CEVABI

Alpaslan KISINMA

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Muaz BELVİRANLI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 17202040 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA - 2021

ÖNSÖZ

Bu tez projesinin amacı elit ve genç erkek profesyonel yol bisikletçilerinde müsabaka öncesi ve sonrasında pentraksin-3, büyüme farklılaşma faktörü-15 ve sitokin seviyelerini belirlemekti.

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Abdülkerim Kasım Baltacı, Prof. Dr. Rasim Moğulkoç, Prof. Dr. Nilsen Okudan ve danışman hocam Prof. Dr. Muaz Belviranlı'ya teşekkür ederim. Meslek hayatım süresince ve tez çalışmam sırasında daima yanımda olan ve destegini esirgemeyen değerli meslektaşım Doç. Dr. Keziban Uçar Karabulut'a, sporcularıyla birlikte çalışmamıza katılıp destek olan Konya Torku Şeker Spor Bisiklet Takımına ve tüm personeline de teşekkür ederim. Bu yoğun çalışma sürecimde sevgi ve desteklerini daima yanımda hissettiğim sevgili eşim Sibel, canım kızım Asya ve biricik oğlum Çınar'a sonsuz sevgilerimi bildirmekden mutluluk duyarım.

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 17202040 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **v**
ÖZET ..... **xii**
SUMMARY ..... **xiii**
1. GİRİŞ **1**
1.1. Egzersiz ve Tipleri 9
1.1.1. Mekanik Temele Göre Egzersizler 9
1.1.2. Metabolik Temele Göre Egzersizler 11
1.2. Kronik Egzersizin Genel Sağlık Üzerine Etkileri 11
1.2.1. Kronik Egzersize Kardiyak ve Vasküler Adaptasyonlar 12
1.3. Egzersize Akut Hemodinamik Cevap 13
1.4. Bisiklet Sporu 14
1.4.1. Yol Bisikleti 14
1.4.2. Tur Yarışlarının Genel Özellikleri 15
1.4.3. Yol Bisikletçilerindeki Fizyolojik Değişkenler 17
1.5. Pentraksin-3 ve Egzersiz 18
1.6. Büyüme Farklılaşma Faktörü-15 ve Egzersiz 25
1.7. Sitokinler ve Egzersiz 30
1.7.1. İnterlökin-6 32
1.7.2. Tümör Nekroz Faktör-α 34
1.7.3. Akut ve Düzenli Egzersizin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri 36
1.7.4. Egzersizin IL–6 ve TNF-α Seviyeleri ázerine Etkisi 36
2. GEREÇ VE YÖNTEM **38**
2.1. Katılımcı Seçimi 38
2.2. Antropometrik Ölçümler 39
2.3. Kan Örneklerinin Alınması 39
2.4. Labarotuar Analizleri 39
2.4.1. PTX-3 Seviyelerinin Analizi 39
2.4.2. GDF- 15 Seviyelerinin Analizi 40
2.4.3. IL-6 Seviyelerinin Analizi 40
2.4.4. TNF-α Seviyelerinin Analizi 41
2.5. İstatistiksel Analiz 41

3. BULGULAR **42**
4. TARTIŞMA **45**
5. SONUÇ VE ÖNERİLER **49**
6. KAYNAKLAR **50**
7. EKLER **72**
EK-B: Turnitin Raporu 72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADM : Adipoz doku makrofajları

AMI : Akut miyokard enfarktüsü

AIDS : Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu

AP : Postrema bölgesi nöronları

AP-1 : Aktivatör protein 1

BMP-2 : Kemik morfogenetik protein 2

BNP : B tipi natriüretik peptid

Ca/NFAT : Kalsiyum/Aktive edilmiş T-hücrelerinin nükleer faktörü

CCN-2 : Bağ dokusu büyüme faktörü-2

CRP : C reaktif protein

Clq : Kompleman 1q

DC : Dendritik hücreler

DM : Diabetes mellitus

ECM : Hücre dışı matriks

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

ErbB2 : Reseptör tirozin-protein kinaz

ERK : Hücre dışı sinyal düzenlenmiş kinaz

FGF : Fibroblast büyüme faktörü

FH : Faktör H Protein

FHL-1 : Faktör H Benzeri Protein-1

G-CSF : Granülosit koloni uyarıcı faktör

GDF-15 : Büyüme farklılaşma faktörü-15

GDNF : Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör

GFRAL : GDNF reseptör α benzeri protein

GM-CSF : Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör

gp 130 : Glikoprotein 130

GSK-3β : Glikojen sentaz kinaz 3 beta

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HHV : Hipokapnik hiperventilasyon

HIF-1α : Hipoksiyle indüklenebilir faktör 1alfa

HKMP : Hipertrofik kardiyomiyopati

HR : Kalp hızı

HRP : Horseradish peroksidaz

HUVEC : İnsan umbilikal ven endotel hücreleri

IFN-ϒ : İnterferon gama

IL : İnterlökin

IL-6R : IL-6 reseptörü

JAK : Janus kinaz

JNK : Jun N-terminal kinaz

KAH : Koroner arter hastalığı

KpOmpA : Klebsiella pneumoniae'nin bakteriyel dış membran proteini A

KYaEF : Azalmış ejeksiyon fıraksiyonlu kalp yetmezliği

KYkEF : Korunmuş ejeksiyon fıraksiyonlu kalp yetmezliği

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

LPS : Lipopolisakkarit

MAPK : Mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz

M-CSF : Monosit koloni uyarıcı faktör

MCP-1 : Monosit kemoatraktan protein-1

MET : Metabolik eşdeğer düzeyi

MIC-1 : Makrofaj inhibitör sitokin-1

mIL-6R : Zara bağlı IL-6 reseptörü

MMP : Matriks-metaloproteinaz

MSS : Merkezi sinir sistemi

NAG-1 : Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçla aktive edilmiş gen-1

NK Hücre : Doğal öldürücü hücre

NFκB : Nükleer faktör kappa B

NO : Nitrik oksit

NP-1 : Nöronal pentraksin-1

NP-2 : Nöronal pentraksin-2

NRP : İntegral membran pentraksin

NTS : Soliter yol çekirdeği

oxLDL : Okside düşük yoğunluklu lipoprotein

$PaCO_2$: Parsiyel karbondioksit basıncı

PDF : Prostattan türetilmiş faktör

$PETCO_2$: Soluk sonu parsiyel CO_2 basıncı

PI3-kinaz : Fosfatidilinositol 3-kinaz

PKB : Protein kinaz B

PLAB : Plasental kemik morfogenetik proteini

PLCϒ : Fosfolipaz C gama

PBMC : Periferik kan mononükleer hücre

PSGL-1 : P-selektin glikoprotein 1

PTGFB : Plasental dönüştürücü büyüme faktörü-beta

PTX-3 : Pentraksin-3

p38 MAPK : p38 mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz

P53 : Tümör baskılayıcı protein

RCP : Solunumsal kompanzasyon noktası

ROS : Reaktif oksijen türleri

SAP : Serum amiloid P

SAT : Deri altı yağ dokusu

SMC : Düz kas hücreleri

sIL-6R : Çözünür IL-6 reseptörü

STAT3 : Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon-3

SVF : Stromal-vasküler fraksiyon

SVH : Sol ventrikül hipertrofisi

TAF : Trombosit aktive edici faktör

TGF-α : Dönüştürücü büyüme faktörü alfa

TGF-β : Dönüştürücü büyüme faktörü beta

Th : Yardımcı T hücresi

TLR : Toll benzeri reseptör

TMB : Tetrametil benzidine

TNF-α : Tümör nekroz faktör alfa

TNFAIP6 : TNF-α ile indüklenen protein 6

TNF-R1 : TNF-α reseptör-1

TNF-R2 : TNF-α reseptör-2

TRAF : TNF reseptörü ile ilişkili faktörler

Treg : Düzenleyici T hücresi

TRIMP : Yarış süresince üretilen fizyolojik yük

TβRI : TGFβ tip I reseptörleri

TβRII : TGFβ tip II reseptörleri

VAT : Visseral yağ dokusu

VCAM-1 : Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VCO_2 **:** Karbondioksit hacmi

VE **:** Dakika ventilasyon

VEGF **:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ **:** Vücut kitle endeksi

VO_2 **:** Oksijen hacmi

$VO_{2\ maks}$ **:** Maksimal oksijen tüketimi

VT **:** Ventilatuar eşik

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Sayfa

Şekil 1.1. TGF-β reseptörleri ile etkileşimi. 27
Şekil 1.2. GDF-15'in GFRAL ile etkileşimi. 29
Şekil 3.1. Grupların PTX-3 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. 42
Şekil 3.2. Grupların GDF-15 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. 43
Şekil 3.3. Grupların IL-6 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. 44
Şekil 3.4. Grupların TNF-α değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. 44

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 1.1. Yol bisikleti, zamana karşı ve dağ bisikletinin genel özellikleri 15
Tablo 3.1. Grupların demografik özellikleri. 42
Tablo 3.2. Grupların PTX-3 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. 42
Tablo 3.3. Grupların GDF-15 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. 43
Tablo 3.4. Grupların IL-6 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. 44
Tablo 3.5. Grupların TNF-α değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. 44

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Profesyonel Yol Bisikletçilerinde Akut Aerobik Egzersize Plazma Pentraksin-3 ve Büyüme Farklılaşma Faktörü-15 Cevabı

Alpaslan KISINMA

Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı

Doktora Tezi / KONYA-2021

Bu tez çalışmasının amacı, dayanıklılık sporcusu olan elit ve genç erkek bisikletçilerde fiziksel ve psikolojik olarak yüksek yoğunluklu egzersiz olan ulusal ve uluslararası müsabakalar öncesinde ve sonrasında plazma pentraksin-3 (PTX-3), büyüme faklılaşma faktörü-15 (GDF-15), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-α (TNF-α) konsantrasyonlarını değerlendirmekti.

Çalışmaya 8 genç erkek ve 8 elit erkek bisiklet sporcusu katıldı. Çalışmamız ulusal ve uluslararası iki yarış sırasında yapıldı. 1.yarış 116,4 km, 2. yarış ise 122,5 km mesafede idi. Sporculardan yarış öncesi, yarıştan hemen sonra, yarıştan sonra 1. saatte ve 3. saatte kan numuneleri alındı. Alınan örneklerde PTX-3, GDF-15, IL-6 ve TNF-α seviyeleri ELISA yöntemiyle analiz edildi.

PTX-3 seviyesi elit sporcularda müsabakadan 3 saat sonra 1. saate göre düşüktü ($p<0,05$). GDF-15 seviyesi elit sporcularda müsabakadan 1 ve 3 saat sonra müsabaka öncesine ve müsabakadan hemen sonrasına göre yüksekti ve müsabakadan 3 saat sonra ise azalmıştı ($p<0,05$). Genç sporcularda ise müsabakadan hemen,1 ve 3 saat sonra müsabaka öncesine göre yüksekti ($p<0,05$). IL-6 seviyesi hem genç hem de elit sporcularda müsabakadan hemen sonra ve 1 saat sonra müsabaka öncesine göre yüksekti ($p<0,05$). TNF-α seviyelerinde ise fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç olarak, profesyonel yol bisikletçilerde müsabakaya yanıt olarak GDF-15 ve IL-6 seviyelerinde önemli değişiklikler gösterirken, PTX-3 ve TNF-α seviyeleri değişmemiştir.

Anahtar sözcükler: Büyüme faklılaşma faktörü-15, Egzersiz, İnflamasyon, Pentraksin-3

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Plasma Pentraxin-3 and Growth Differentiation-15 Response to Acute Aerobic Exercise in Professional Road Cyclists

Alpaslan KISINMA

Department of Physiology (Med)

PhD THESIS / KONYA-2021

The aim of this thesis was to evaluate plasma pentraxin-3 (PTX-3), growth differentiation factor-15 (GDF-15), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) concentrations before and after national and international competitions, which are physically and psychologically high intensity exercise for elite and young male cyclists who are endurance athletes.

Eight young boys and 8 elite male cyclists were participated in the study.Our study was performed during two national and international races.The first race was 116.4 km and the second race was 122.5 km.Blood samples were taken from the athletes before the competition, immediately after the race, 1st hour after the race and 3rd hour after the race. PTX-3, GDF-15, IL-6 and TNF-α levels were analyzed in the samples by ELISA method.

PTX-3 level in elite athletes was lower 3 h after the competition than in the 1st h ($p<0.05$). GDF-15 levels in elite athletes were higher 1 and 3 h after the race than before and immediately after the competition and decreased 3 h after the competition ($p<0.05$). In young athletes, it was higher immediately after, 1 and 3 h after the race than before the competition ($p<0.05$). IL-6 level was higher in both young and elite athletes immediately after and 1 h after the competition than before the race ($p<0.05$). There was no difference in TNF-α levels ($p>0.05$).

As a result, in the professional road cyclists, GDF-15 and IL-6 levels significantly changed in response to the competition, while PTX-3 and TNF-α levels remained unchanged.

Key Words: Growth differentiation factor-15, Exercise, Inflammation, Pentraxin-3

1. GİRİŞ

Bakteri, travma, kimyasal maddeler, sıcaklık veya herhangi bir başka nedenle doku hasarı olduğunda, hasarlı dokudan çok sayıda madde serbestlenir ve çevre dokularda çarpıcı ikincil değişikliklere neden olurlar. Tüm bu doku değişiklikler kompleksine inflamasyon denir. İnflamasyonun başlıca özellikleri: lokal kan damarlarında vazodilatasyona bağlı kan akımı artışı, kapiller geçirgenliğin artması ile büyük miktarda sıvının interstisyel aralığa sızması, interstisyel aralıktaki sıvının kapillerden sızan fazla miktardaki fibrinojen ve diğer proteinler nedeniyle pıhtılaşması, çok sayıda granülosit ve monositin dokuya göçü ve doku hücrelerinin şişmesidir. Bu tepkimelere sebep olan doku ürünlerinden bazıları histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandinler, kompleman sisteminin çeşitli reaksiyon ürünleri, kan pıhtılaşma sisteminin reaksiyon ürünleri ve duyarlı T hücreleri tarafından salınan ve lenfokin olarak adlandırılan çeşitli maddelerdir. Bu maddelerin çoğu, makrofaj sistemini kuvvetle aktive eder ve birkaç saat içinde, makrofajlar zarar görmüş dokuyu ortadan kaldırmaya başlarlar (Hall JE 2013).

İnflamasyona makrofaj yanıtının kontrolünde iki düzineden fazla faktör işe karışmakla birlikte bunlardan tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1), granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF)'ün baskın rol oynadığına inanılmaktadır. Bu faktörler inflamasyonlu dokudaki aktif makrofaj hücreleri tarafından ve daha az miktarda da inflamasyonlu dokudaki diğer hücreler tarafından oluşturulur. Granülosit ve monositlerin kemik iliğinde üretimlerinin artmasının başlıca nedeni üç koloni uyarıcı faktördür. Bunlardan biri olan GM-CSF hem granülosit hemde monosit üretimini uyarırken, G-CSF ve M-CSF sırasıyla granülosit ve monosit yapımını uyarır. TNF, IL-1 ve koloni uyarıcı faktörlerin bu bileşimi, doku inflamasyonu ile başlayan ve çok sayıda lökositin oluşumu ile devam eden ve inflamasyon nedenini uzaklaştırmaya yarayan güçlü bir geri bildirim mekanizması sağlarlar (Hall JE 2013).

Bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör-kappa B (NFκB)'nin inflamatuar yanıtta anahtar rol oynadığı yönünde kanıtlar giderek artmaktadır. NFκB hücrelerin sitoplazmasında normalde bulunan bir heterodimerdir. Kendisini inaktif

hale getiren $I_KB\alpha$'ya bağlıdır. Sitokinler, virüsler ve oksidanlar gibi uyarılar NFκB'yi $I_KB\alpha$'dan ayırır ve NFκB çekirdeğe girerek DNA'ya bağlanır ve burada çeşitli inflamatuar aracılarla ilgili genleri uyararak üretimlerini ve salgılanmalarını artırır (Barrett ve ark 2011).

Pentraksin süper ailesi, kısa ve uzun pentraksinler olarak iki alt aileye ayrılır (Garlanda ve ark 2005). C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P (SAP) ailenin kısa pentraksin kolunu oluşturur. Bu kısa pentraksinler akut faz proteinleridir ve interlökin-6 (IL-6) başta olmak üzere inflamatuar mediatörlere yanıt olarak karaciğerde üretilirler (Pepys ve Baltz 1983, Steel ve Whitehead 1994). Mikroplara karşı doğal direnç ve hücre dışı matriks (ECM) bileşenlerinin etkisizleştirilmesinde rol oynarlar (Du Clos 1996, Nauta ve ark 2003, Garlanda ve ark 2005). 1992 yılında ilk olarak tespit edilen ve başlarda TSG-14 olarak adlandırılan pentraksin-3 (PTX-3), uzun pentraksin alt ailesinin prototipik üyesidir (Breviario ve ark 1992, Lee ve ark 1993). Bununla birlikte nöronal pentraksin-1 (NP-1), nöronal pentraksin-2 (NP-2) ve integral membran pentraksin (NRP) uzun pentraksin ailesinin diğer üyeleridir. NP-1 ve NP-2 gelişmekte olan ve yetişkin beyininde uyarıcı sinaptik bileşkede rol oynarlar (Xu ve ark 2003). NP-1 ve NP-2'nin nöronal sinaps yeniden şekillenmesi sırasında sinaptik debrisin temizlenmesinde rol oynadıkları da öne sürülmüştür (Osera ve ark 2012). Son yıllarda, PTX-4 adlı yeni bir uzun pentraksin de tanımlanmıştır (Martinez de la Torre ve ark 2010). PTX-3, inflamatuar bölgede mononükleer fagositler (Alles ve ark 1994), miyeloid dendritik hücreler (Doni ve ark 2003), fibroblastlar (Lee ve ark 1993), adipositler (Abderrahim-Ferkoune 2003), granüloza hücreleri (Varani ve ark 2002), mezengial hücreler (Bussolati ve ark 2003, Nauta ve ark 2005), düz kas hücreleri (SMC) ve endotel hücreleri (Breviario ve ark 1992) tarafından sentezlenir.

PTX-3'ün normal plazma konsantrasyonu 0,25-3 ng/ml'dir ve sağlıklı insanlarda 2 ng/ml'den daha azdır (Mauri ve ark 2008, Salio ve ark 2008). CRP ve SAP, karaciğer hepatositlerinde üretilip salınarak lokal inflamasyona sistemik cevabı gösterirken, PTX-3 önemli bir farklılık olarak doğrudan hasarlı dokudan salındığı için vasküler yapının inflamatuar durumunu gösterir (Inoue ve ark 2007, Tong ve ark 2007, Kotooka ve ark 2008). PTX-3 ekspresyonu, inflamasyon sırasında artar (Polentarutti ve ark 2000, Ravizza ve ark 2001) ve vaskülitler (Fazzini ve ark 2001), akut miyokard enfarktüsü (MI) (Peri ve ark 2000), romatoid artrit (Luchetti ve ark

2000) ve sistemik inflamatuar yanıt sendromu/septik şok (Muller ve ark 2001) dahil olmak üzere kardiyovasküler sistemi etkileyen çeşitli patolojik durumlarda dolaşımdaki PTX-3 seviyeleri artar. PTX-3, enfeksiyonun erken evrelerinde önemli rol oynar. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından hemen sonra yükselmeye başlar ve yaklaşık 7,5 saat sonra maksimum değerine ulaşır ve ortalama 3-5 gün içerisinde normal seviyelerine düşer (Mauri ve ark 2008, Salio ve ark 2008). Liu ve ark (2014) sepsisli hastalarda CRP gibi rutin inflamasyon belirteçleri ile birlikte, PTX-3 seviyelerini karşılaştırmışlar ve PTX-3 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir.

PTX-3'ün kandaki seviyeleri, inflamatuar koşullarda ve aktif hastalık sırasında <2 ng/ml'den 200-800 ng/ml'ye kadar çarpıcı bir şekilde yükselir (Garlanda ve ark 2005). Bu artış CRP düzeylerindeki artışla karşılaştırıldığında çok hızlı bir şekilde ortaya çıkar. Bu sebeple PTX-3 inflamasyonda erken bir belirteç olarak kullanılabilir (Peri ve ark 2000). Aterosklerotik lezyonun başlıca hücresel bileşenlerinden ikisi, endotel hücreleri ve makrofajlardır ve bunlar inflamatuar uyaranlara yanıt olarak güçlü PTX-3 üreticileridir. Buna göre, immünohistokimyasal boyamayla ileri aterosklerotik lezyonlarda güçlü bir PTX-3 ekspresyonu gösterilmiştir (Rolph ve ark 2002). PTX-3 immünoreaktivitesi ECM'de, lezyon içindeki endotel hücrelerinde ve makrofajlarda, ayrıca subendotel düz kas hücrelerinde ve plağın lipit bakımından zengin bölgelerindeki köpük hücrelerinde gözlenmiştir (Gerwins ve ark 2000). PTX-3 düzeyleri endotel disfonksiyonun bir sonucu olarak preeklampside de artar (Cetin ve ark 2006, Rovere-Querini ve ark 2006). PTX-3 eksikliği veya fazlalığı oluşturulan deneysel fare çalışmalarında, PTX-3'ün anti-inflamatuar ve/veya anti-aterosklerotik rolü olduğu gösterilmiştir (Dias ve ark 2001, Norata ve ark 2008). PTX-3'ten yoksun farelerde vasküler inflamatuar yanıtın ve aterosklerozun geliştiği bildirilmiştir (Norata ve ark 2009). PTX-3'ün doku faktörünün aktivasyonu aracılığı ile vasküler hasarı iyileştirdiği de gösterilmiştir (Napoleone ve ark 2004). Aterosklerotik plakların yırtılması sonucu veya hasarlı miyokard dokusunun kendisinden kan dolaşımına yüksek seviyelerde PTX-3 salınabilir (Kume ve ark 2011). Plazma PTX-3 seviyelerinin akut MI'lı hastalarda, enfarktüsten yaklaşık 7 saat sonra zirveye ulaştığı ve 3 gün sonra normale döndüğü bulunmuştur (Jenny ve ark 2014). B tipi natriüretik peptid (BNP) konsantrasyonları normal sınırlar içinde olmasına rağmen, kalp yetmezliği ve normal ejeksiyon fıraksiyonu olan hastalarda da yüksek PTX-3 seviyeleri

gözlenmiştir (Matsubara ve ark 2011). Birlikte ele alındığında bu bulgular, PTX-3'ün doğrudan ve lokal olarak kardiyovasküler bozukluklarla ilgili olduğunu ve PTX-3'ün lokal sentezinin bu bozuklukların tespiti için spesifik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Narciso-Schiavon ve ark (2017) sirotik hastalarda daha yüksek PTX-3 seviyelerinin önemli ölçüde azalmış bir 90 günlük hayatta kalma oranını yansıttığını bildirmişlerdir. Zlibut ve ark (2019) metabolik sendromlu hastalarda yaş ve cinsiyete bağlı olmaksızın PTX-3 seviyelerinde anlamlı derecede yükseklik tespit etmişlerdir. Yine PTX-3'ün, akciğer kanserli hastalarda inflamatuar yanıtın bir biyobelirteci olarak prognozun teşhisi ve takibinde kullanılabileceğini önermişlerdir (Döngel ve ark 2019).

Bootcov ve ark (1997) GDF-15'i, makrofajları modüle edebilen bir otokrin proteini olarak tespit etmişler ve bu nedenle de başlangıçta makrofaj inhibitör sitokin-1 (MIC-1) olarak adlandırmışlardır. İlerleyen zamanlarda hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerdeki geniş biyolojik fonksiyon yelpazesi nedeniyle GDF-15; nonsteroid anti-inflamatuar ilaçla aktive edilmiş gen-1 (NAG-1) (Baek ve ark 2001), plasental dönüştürücü büyüme faktörü-β (PTGFB) (Lawton ve ark 1997), prostattan türetilmiş faktör (PDF) (Paralkar ve ark 1998) ve plasental kemik morfogenetik proteini (PLAB) (Hromas ve ark 1997) gibi değişik isimlerle de tanımlanmıştır. GDF-15, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGFβ) süper ailesine aittir (Kempf ve ark 2006) ve bir hormon olarak (Kim ve ark 2018) stresle indüklenen sitokin olarak veya strese duyarlı dolaşım faktörü (Maximilian ve ark 2018) olarak rollere sahiptir. TGFβ süper ailesi embriyonik gelişim, homeostaz, hücresel büyüme, farklılaşma, adhezyon, göç, proliferasyon ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde önemli roller oynayan bir protein grubudur (Falk ve ark 2008, Gordon ve ark 2008, Burks ve ark 2011, Santibañez ve ark 2011).

GDF-15, 25 kDa molekül ağırlığına sahip bir proteindir (Lajer ve ark 2010, Tarkun ve ark 2014). GDF-15'in fizyolojik konsantrasyonu insanlarda yaklaşık 450 pg/ml'dir (Tsai ve ark 2015). İlginç bir şekilde, yenidoğan erkek farelerde GDF-15 düzeyinin dişilerden daha yüksek olduğu hayvan çalışmalarına dayanarak GDF-15 ekspresyonunun cinsel olarak dimorfik olma olasılığı var gibi görünmektedir (Chen ve ark 2020). Malign koşullar araştırıldığında, GDF-15'in serumdaki

konsantrasyonunun insanlarda 10.000-100.000 pg/ml'ye (Clark ve ark 2013, Tsai ve ark 2015) ve farelerde kabaca 5000 pg/ml'ye (Lerner ve ark 2016) kadar yükseldiği bulunmuştur. Bununla birlikte, GDF-15 konsantrasyonlarındaki artış, ileri yaş, sigara kullanımı ve aşırı egzersizde de tespit edilmiştir (Patel ve ark 2019). Dolaşımdaki GDF-15 konsantrasyonları metabolik hastalıklar, inflamasyon, kalp yetmezliği ve hipertrofisi gibi birçok patolojik durumda da artmıştır (Emmerson ve ark 2018). Hamilelikte de GDF-15 konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (Moore ve ark 2000). Düşük yaşayan kadınlarda gebeliğin erken evrelerinde daha düşük maternal GDF-15 serum konsantrasyonları görüldüğünden GDF-15'in gebeliğin sürdürülmesinde bir rolü olabileceği de varsayılmıştır (Fejzo ve ark 2018). Dahası, gebeliğin sonraki aşamalarında düşük GDF-15 konsantrasyonlarının preeklampsi yaşayan kadınlarda ortaya çıktığı gözlenmiştir (Wischhusen ve ark 2020). GDF-15 üretimi, okside düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL) (Bauskin ve ark 2010), sitokinler ve IL-1β, TNF-α, anjiyotensin II, TGFβ ve M-CSF gibi büyüme faktörleri dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt olarak artar (Kim ve ark 2018). Luan ve ark (2019) insanlarda ve farelerde GDF-15 ekspresyonunun bakteriyel ve viral enfeksiyonların neden olduğu inflamatuar durumlar sırasında arttığını ve GDF-15'in akut inflamasyon sırasında kardiyoprotektif etkileri indüklediğini ortaya çıkarmışlardır. GDF-15, makrofaj aktivasyonunu inhibe ederek etki gösterebilen bir anti-inflamatuar faktör gibi görünmektedir (Bootcov ve ark 1997). Örneğin GDF-15, insanlarda prostatik inflamasyonu aktive eden pro-inflamatuar bir protein olan NFκB'nin aktivitesini inhibe eder, ancak etki mekanizması henüz tanımlanmamıştır (Lambert ve ark 2015). GDF-15 ayrıca interferon gama (IFN-ϒ), IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve TNF-α dahil olmak üzere bir dizi sitokini de inhibe eder, aynı zamanda lipopolisakkaritlerin (LPS) neden olduğu akut böbrek hasarı ve miyokardiyal disfonksiyonu takiben endotoksin kaynaklı sepsisi de inhibe eder (Abulizi ve ark 2017). GDF-15 ekspresyonu, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimindeki artışı takiben mitokondriyal disfonksiyon tarafından indüklenir bu da DNA, proteinler ve lipidler gibi önemli makro moleküllere zarar vererek yaşlanmayı hızlandırır. Hızlanmış yaşlanma ile karakterize olan Down sendromlu hastalarda, benzer yaşlardaki sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek plazma GDF-15 konsantrasyonları bildirilmiştir (Conte ve ark 2018). Bu nedenle, GDF-15'in sağlıklı insanlarda biyolojik yaşlanma ve mitokondriyal disfonksiyon için bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmektedir

(Conte ve ark 2018, Tanaka ve ark 2018). Dolaşımdaki bir miyokin olarak GDF-15, insanlarda ve farklı fare modellerinde kasa özgü mitokondriyal stres ve kas disfonksiyonuna metabolik bir yanıt olarak artar. Artan GDF-15 üretimi, kasın iyileşmesine ve yeniden düzenlemesine izin veriyor gibi görünmektedir. Mitokondriyal stresi takiben iskelet kasında artan GDF-15 ekspresyonu, sistemik metabolik homeostazı düzenler, insülin direncini artırır ve karaciğer, kas ve beyaz yağ dokularında lipoliz ve oksidatif metabolizmayı etkileyerek diyetle indüklenen obeziteye karşı korur (Chung ve ark 2016, Ito ve ark 2018, Ost ve ark 2020). Yüksek yağla beslenen farelere rekombinant GDF-15 uygulamasının, yağ kütlesinde azalmaya ve enerji harcamasında artışa yol açtığı bildirilmiştir (Tsai ve ark 2018). Farelerde GDF-15'in genetik ablasyonu, mitokondriyal stres sırasında iştahın bastırılmasını önler. Bu nedenle GDF-15, mitokondriyal bozukluklar sırasında iştahsızlık ve metabolik işlev bozukluklarını tedavi etmek için potansiyel bir terapötik hedef olabilir (Ost ve ark 2020).

GDF-15, farelerde ve insanlarda merkezi sinir sisteminin (MSS) hemen hemen tüm bölgelerinde düşük konsantrasyonda bulunur (Strelau ve ark 2009, Yi ve ark 2015) ve dopaminerjik nöronlarda hem nörotrofik hem de nöroprotektif bir faktör olarak rol oynar. GDF-15, dopaminerjik nöronların ve omurilik motor nöronlarının hayatta kalmasını desteklemek için MSS'deki nörogliaya benzer koruyucu bir rol oynar (Maetzler ve ark 2016). Bu bulgular GDF-15'in Parkinson hastalığı ve demansa karşı koruyucu rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Machado ve ark 2016). Ayrıca, tip 1 ve tip 2 diyabetli fare modellerinde GDF-15 negatif farelerin, diğer farelere kıyasla daha fazla böbrek tübüler hasar ve interstisyel hasarın yanı sıra glikozüri ve poliüri belirtilerine eğilimli olduğu gösterilmiştir (Mazagova ve ark 2013, Nair ve ark 2017).

GDF-15 ekspresyonunun kolon, meme, pankreas, karaciğer, tiroid ve yumurtalık gibi çeşitli kanser türlerinde önemli ölçüde arttığı gösterilmiş ve GDF-15'in hem pro- hem de anti-tümörijenik etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (Baek ve ark 2019, Modi ve ark 2019). Tümör mikro ortamlarında GDF-15'in ekspresyonu, p53, erken büyüme yanıtı proteini 1 (EGR-1), mitojenler tarafından aktive edilen protein kinaz (MAPK) veya protein kinaz B (AKT)/glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK-3 beta) yolakları tarafından düzenlenir (Eling ve ark 2006). Tümörijenik

rolünün tersine, GDF-15'in akciğer kanseri ve gliomada apoptozu indükleyerek kanseri inhibe ettiği de gösterilmiştir (Cekanova ve ark 2009, Zhang ve ark 2014). Malignitenin erken evrelerinde GDF-15 anti-kanserojen rol oynayabilirken, kanserin ileri evrelerinde tümörü teşvik eden bir faktör olarak hareket edebilir (Wollmann ve ark 2005, Massague 2008). GDNF reseptör α benzeri protein (GFRAL) prostat kanseri hücrelerinde de eksprese edildiğinden, GDF-15'in prostat kanserindeki pro-metastatik aktivitesine GFRAL reseptörü aracılığıyla etki etmesi muhtemel görünmektedir (Wang ve ark 2019). GDF-15 seviyesi ile malignitenin ileri evresi arasındaki pozitif korelasyon nedeniyle, GDF-15'in hem tanısal bir biyobelirteç hem de kanser gelişimi ve ilerlemesi için prognostik bir protein olma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Mimeault ve Batra 2010, Wang ve ark 2013). İlerlemiş evre kanserlerde anoreksi/kaşeksi sendromlarının dolaşımdaki yüksek GDF-15 konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Baek ve Eling 2019, Patel ve ark 2019). Bununla birlikte deney hayvanlarında kansere bağlı kilo kaybı spesifik GDF-15 monoklonal antikorları ile tedavi edilmiştir (Tsai ve ark 2012). Endojen GDF-15, hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda vücut ağırlığını ve gıda alımını düzenleyebilir (Tsai ve ark 2013). GDF-15'in dolaşımdaki seviyesinin obez farelerde ve insanlarda arttığı gösterilmiştir (Xiong ve ark 2017). GDF-15 yağ dokusunda da eksprese edilir ve adipositlerden de salgılanır. Bu nedenle GDF-15 bir adipokin ve yeni enerji homeostazı düzenleyicisi olarak da değerlendirilebilir (Ding ve ark 2009). GDF-15 seviyeleri adiponektin seviyeleriyle pozitif korelasyon gösterir ve vücut kitle indeksi ve vücut yağ kütlesi ile negatif ilişkilidir. Obez bireyler artmış plazma GDF-15 konsantrasyonlarına sahiptirler ve en yüksek GDF-15 seviyeleri tip 2 diyabet hastalarında gösterilmiştir (Vila ve ark 2011). Dolaşımdaki GDF-15'in obez farelerde beyin sapı ekseninde, iştah bastırmaya neden olabilecek AKT, ERK ve fosfolipaz C gama (PLC-ϒ) yolaklarının aktivasyonuna neden olan GFRAL-Tirozin kinaz ko-reseptörü (RET) reseptörünün fosforilasyonunu indüklediği öne sürülmüştür (Emmerson ve ark 2017, Mullican ve ark 2017, Yang ve ark 2017). GDF-15'in uzun süreli yüksek seviyedeki ekspresyonunun hem normal hem de obez koşullar altında anorektik bir etki sağladığı da gösterilmiştir (Macia ve ark 2012). GDF-15'in kahverengi ve beyaz adipoz dokularda termojenik ve lipolitik genlerin ekspresyonunu indükleyerek, diyetle indüklenen obeziteyi ve insülin direncini telafi ettiği ve böylece metabolizmayı ve sistemik enerji homeostazını düzenlediği bildirilmiştir (Zhao ve ark 2019). Bu durum GDF-15 transgenik farelerin

vahşi tip hayvanlara kıyasla daha düşük vücut ağırlığına ve daha az yağ kitlesine sahip olduğu bulgusuyla desteklenmektedir (Chrysovergis ve ark 2014). Bu veriler, GDF-15'in obezitenin ilerlemesini inhibe edebileceğini ve GDF-15 eksikliğinin obezite ve ilişkili patolojik durumların gelişmesine izin verebileceğini düşündürmektedir (Tran ve ark 2018).

Endotel disfonksiyonunda dolaşımdaki GDF-15 seviyeleri artar (Tchou ve ark 2009). GDF-15 eksikliği olan farelerde aterosklerotik lezyon oluşumunda önemli bir azalma gösterilmiştir (Jager ve ark 2011, Bonaterra ve ark 2012). İn vivo olarak, miyokard iskemisi sonucunda kardiyomiyositlerde GDF-15 immünoreaktivitesinde artış görülmüştür (Kempf ve ark 2006). GDF-15, fizyolojik şartlar altında kalp dokusunda zayıf bir şekilde eksprese edilir (Kempf ve ark 2011), bununla birlikte GDF-15 üretimi, iskemi-reperfüzyon hasarını takiben kardiyomiyositlerde artar (Kempf ve ark 2006). Bu da GDF-15'in kalp yetmezliği için bir biyobelirteç olabileceği fikrine yol açmaktadır (Kempf ve ark 2006). MI'yı takiben, GDF-15'in artışı muhtemelen doku rüptürüne katkıda bulunan polimorfonükleer hücrelerin toplanmasını azaltarak kardiyomiyositlere verilen hasarın boyutunu azaltır (Kempf ve ark 2011). Başka bir çalışmada ise, GDF-15'in bir anti-inflamatuar olarak oksidatif strese yanıt olarak MI sonrasında kardiyomiyositlerde aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (Lockhart ve ark 2020). Kardiyomiyositler GDF-15'e hipertrofik büyüme ve apoptozda azalma ile cevap verirler (Heger ve ark 2010). Hagstrom ve ark (2017) stabil koroner kalp hastalığı olan 14577 hastada GDF-15 düzeylerini incelemişler ve GDF-15 düzeylerinin kardiyovasküler ölüm, ani ölüm, kalp yetmezliğine bağlı ölüm ve kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatışla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Plazma GDF-15 konsantrasyonlarının koroner arter hastalığı (KAH), MI ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kısa ve uzun süreli mortaliteyi önceden tahmin etmek için kullanılabileceği de ileri sürülmektedir (Munk ve ark 2011, Heringlake ve ark 2013). Yapılan çalışmalarda GDF-15`i de içeren inflamatuar belirteçlerin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KYkEF) ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KYaEF) olan hastalarda kalp yetmezliğinin ciddiyetini ve prognozunu takip etmek için etkili olduğu gösterilmiştir (Berezin ve ark 2015, Hage ve ark 2017). Sonuç olarak, GDF-15 anti-proliferatif ve anti-apoptotik özelliklere sahip kardiyoprotektif bir sitokin gibi görünmektedir (Munk ve ark 2011).

GDF-15'in eritropoez üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılamamasına rağmen, eritroid progenitör hücreler tarafından yaygın olarak sentezlendiği gösterilmiştir (Forejtnikovà ve ark 2010). Eritroid hücreler tarafından GDF-15'in üretimi ve salgılanması, eritropoetine ve tip-2 transferrin reseptörüne bağlıdır. Dolaşımdaki GDF-15 düzeyleri demir varlığındaki fizyopatolojik değişikliklerle indüklenebilir (Lakhal ve ark 2009). GDF-15 pulmoner bronş ve bronşiyoler epitelde de eksprese edilir (Böttner ve ark 1999). Sigara dumanına maruz kalmanın, özellikle silyer hücrelerde olmak üzere hava yolu epitelinde GDF-15 ekspresyonunu yukarı yönde regüle ettiği bildirilmiştir (Wu ve ark 2012). GDF-15 aynı zamanda osteoklast farklılaşmasını teşvik eder ve osteoklastik aktivasyonu inhibe ederek kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (Hinoi ve ark 2012).

1.1. Egzersiz ve Tipleri

Zinde kalmak, fiziksel performansı artırmak, vücut ağırlığının kontrolünü sağlamak veya sağlıklı kalmak gibi amaçlara yönelik planlanarak, tekrara dayalı yapılan fiziksel aktivitelere egzersiz denir. Fiziksel uygunluk ise maksimal oksijen tüketimini (VO_{2maks}), kas dayanıklılığını, kas kuvvetini, aerobik uygunluğu, vücut bileşimini ve esnekliği kapsayan bir kavramdır (Garber ve ark 2011). Aerobik kapasite, kardiyorespiratuar form, VO_{2maks} ve kardiyovasküler dayanıklılık terimleri eş anlamda kullanılan ifadelerdir. Aerobik kapasite, oksijeni dokulara taşıma ve dokuların oksijeni kullanabilme yeteneğidir. Kardiyak ve pulmoner sistemlerin etkileşimine bağlıdır. Aerobik kapasite, oksijen sisteminin ve kardiyorespiratuar sistemin fonksiyonel kapasitesinin ölçümüdür ve genellikle VO_{2maks} (ml O_2/kg/dk) veya metabolik denklik birimi olan Metabolik eşdeğer düzeyi (MET) olarak ifade edilir. Bir MET yaklaşık 3,5 ml O_2/kg/dk'ya eşittir (Powers ve Howley 2007). Fiziksel uygunluğun sağlanabilmesi için antrenmanın sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir. Egzersiz, kas kasılmasının mekanik ve metabolik temeline göre iki sınıfa ayrılır.

1.1.1. Mekanik Temele Göre Egzersizler

İzometrik egzersiz (Statik kasılma)

Mekanik olarak, kasın bulunduğu ekstremitede hareket olmadan kas geriminin olduğu fiziksel aktivitelere denir. Kasın uzunluğu sabit kalır, fakat tonusu

(gerimi) artar. Güreş sporunda olduğu gibi statik bir kasılma meydana gelir (Powers ve Howley 2007, Topol ve ark 2008). Direnç egzersizi veya statik egzersiz olarak da bilinen bu tip egzersiz, yüksek dirence karşı az tekrarlı, ağırlık kaldırma gibi hareketleri içerir. Kas geriminin direnç egzersizi esnasında geliştirilmesi kasılma sırasında kan akımını engelleyici niteliktedir. Bu tip antrenmana güç veya kuvvet antremanı da denir (Topol ve ark 2008).

İzotonik (Konsantrik) egzersiz (Dinamik kasılma)

Kas geriminde bir değişiklik olmaksızın kasın bulunduğu ekstremitede hareketin olduğu fiziksel aktivitelere denir. Kasın tonusu aynı kalırken boyu kısalır. Yani kısalarak kasılma olur ve dinamik bir kasılma meydana gelir. Bir ağırlığın yerden yukarıya kaldırılması bu tip bir kasılma ile olabilir (Topol ve ark 2008). Bu tip egzersiz düşük dirence karşı tekrarlı hareketleri içeren dinamik veya izotonik bir fiziksel aktivitedir. Yürüme, koşma ve bisiklet sporları izotonik egzersizlere iyi birer örnektirler (Pollock ve ark 1998). Dayanıklılık egzersizinde görev alan kaslar ritmik olarak kasılır ve gevşerler. Böylece gevşemeler esnasında aktif kaslara olan kan akımında artış olurken, kaslardan kalbe venöz dönüşte de artış meydana gelir (Topol ve ark 2008).

İzotonik (Ekzantrik) egzersiz (Dinamik kasılma)

Dinamik kasılmanın gerçekleştiği bir diğer egzersiz tipidir. Kasın tonusu artarken boyu uzar. Konsantrik egzersizin aksine kasın boyu uzayarak bir kasılma meydana gelir. Bir ağırlığı kolla indirme gibi egzersizler bu gruba girerler. Bu egzersizde negatif iş yapılır. Ekzantrik kasılmayı takiben yapılan konsantrik kasılmada kuvvet daha fazla olur. Çeşitli spor dallarında sıklıkla karşılaşılabilen bir egzersiz şeklidir (Powers ve Howley 2007).

İzokinetik egzersiz

Hareket hızının (kas kısalma hızı) sabit tutulduğu maksimal bir kasılmadır. Kas sabit bir hızla kasılırken, kasta meydana gelen gerim bütün hareket süresince eklemin bütün açılarında en üst düzeyde tutulur. Kasın boyunda kısalmanın gözlendiği konsantrik bir kasılma meydana gelir. Serbest stil yüzme bu tip egzersize

bir örnektir. İzokinetik egzersiz kas kuvvetini ve dayanıklılığı geliştirmede en iyi antrenman şeklidir (McArdle ve ark 2016).

1.1.2. Metabolik Temele Göre Egzersizler

Aerobik egzersiz

Büyük kas gruplarının katıldığı ritmik, dinamik ve uzun süreli egzersizlerdir. Dayanıklılık uzun süre iş yapabilme ve devam ettirebilme kabiliyetidir. Dayanıklılığı etkileyen başlıca sistem aerobik sistemdir. Aerobik kavramı, metabolik ya da enerji üreten yolların oksijen kullanmasıyla ilgili bir terimdir. Kardiyovasküler sistem üzerine baskı uygulayarak daha fazla çalışmasına sebep olur (Patel ve ark 2017).

Anaerobik egzersiz

Oksijen yokluğunda enerji üretiminin olduğu fiziksel aktivitelere denir (Patel ve ark 2017). Küçük ve büyük kas kitlelerinin kullanıldığı, düşük dirençli ve daha az oksijenin gerektiği egzersizlerdir. Gerekli VO_2, kalp debisinde küçük bir artışla sağlanabilir. Oksijen yokluğunda ya da kasılan kaslar boyunca damarların aşırı şekilde sıkıştırılmasıyla bölgesel kan akımı ve dolayısıyla oksijen sunumu kısıtlanır (Fuster ve ark 2014).

Çoğunlukla yüksek yoğunluklu ağırlık kaldırma, gülle atma ve jimnastik gibi yüksek statik egzersiz sporlarında anaerobik bileşen daha etkindir (Mitchell ve ark 2005). Birçok aktivite hem direnç hem de dayanıklılık egzersizlerini birlikte içerir. Fakat genellikle bir antrenman tipi diğerine göre daha baskın olur.

1.2. Kronik Egzersizin Genel Sağlık Üzerine Etkileri

Düzenli fiziksel aktivite sağlığı olumlu yönde etkiler, morbidite ve mortalite riskini de azaltır (Pate ve ark 1995, Tierney ve ark 2013). Kalp hastalıkları ve inme riskinden korunmak için ve genel kardiyovasküler sistem sağlığı için günde en az 30 dk, haftada en az 5 gün toplam 150 dk orta şiddette aerobik egzersiz ya da günde en az 25 dk, haftada en az 3 gün olmak üzere haftada 75 dk şiddetli egzersiz ya da orta ve şiddetli aerobik egzersizin birleşiminin yanı sıra ek sağlık yararları için haftada en az 2 gün orta-yüksek şiddette kas güçlendirme egzersizlerin yapılmasını önerilmektedir (NIH 1996). 2011'de yayınlanan ve 1012 kişiyi içeren 28 randomize

kontrollü çalışmanın irdelendiği bir meta-analizde direnç egzersizlerinin kan basıncını düşürdüğü, VO_{2maks} değerini artırdığı ve plazma trigliserit seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (Cornelissen ve ark 2011).

Düzenli dayanıklılık ve direnç egzersizlerinin kas dokusunda, kardiyovasküler sistemde ve nörohümoral sistemlerde değişikliklere sebep olarak fonksiyonel kapasite ve kuvvet artışına yol açtığı bildirilmiş ve bu olay 'antrenman etkisi' olarak da ifade edilmiştir (Topol ve ark 2008).

1.2.1. Kronik Egzersize Kardiyak ve Vasküler Adaptasyonlar

Sürekli antrenman yapan sağlıklı sporcuların kalplerinin yapısal özellikleri sedanter bireylerinkinden belirgin olarak farklılıklar gösterir. Yaştan bağımsız olarak düzenli egzersiz yapanlarda iş yüküne normal fizyolojik cevap olarak kalbin boyutlarında ve kitlesinde artış meydana gelir (Fuster ve ark 2014). Koşma gibi izotonik egzersizler, kalpte ventrikül duvar kalınlığının ventrikül boşluğu çapına oranının normal oluşu ile karakterize ekzantrik hipertrofi oluşturur. Diğer taraftan ağırlık kaldırma gibi izometrik egzersizler ise kalpte ventrikül duvar kalınlığının ventrikül boşluğu çapına oranının artışı ile karakterize konsantrik hipertrofiye neden olur (Tanrıverdi 2003). Sol ventrikül kitlesinde bir artış olarak tanımlanan sol ventrikül hipertrofisi (SVH), sporcularda fizyolojik olarak uzun dönem antremana kardiyak adaptasyonun bir sonucu olabilirken, patolojik olarak kronik basınç aşırı yüklenmesinin olduğu sistemik hipertansiyon ve aort stenosunda, kronik aşırı volüm yüklenmesinin olduğu aort yetmezliğinde ve kronik miyokardiyal hastalıklardan olan hipertrofik kardiyomiyopatilerde görülebilir (Heineke ve Molkentin 2006). Patolojik sol ventrikül hipertrofisinin kardiyovasküler morbititenin ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu da gösterilmiştir (Tanrıverdi 2003).

Sporcularda ani ölümlerin oranı 100.000'de 2,3'tür ve bunların % 95'i kardiyovasküler sebeplerden kaynaklanmaktadır (Lauschke ve Maisch 2009). Spor yapanlarda yapmayanlara oranla ani ölüm riski 2,5 kat daha fazladır. Sporcularda ani kardiyak ölümlerin en yaygın sebebi tanı konulamamış hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) olduğu için patolojik ve fizyolojik SVH ayırımı son derece önemlidir. Bu ayırımı yapabilmek için ekokardiyografi (EKO) standart bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Florescu ve Vinereanu 2006).

Dayanıklılık sporcularında venöz dönüşün artmasına bağlı olarak ventriküler kas hipertrofisi ve ventrikül dilatasyonu gelişir. Yol bisikletçilerinde ventrikül dilatasyonu kas hipertrofisine göre daha ön plandadır. Abergel ve ark (1998) yol bisikletçilerinde sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapının veya sol ventrikül diyastol sonu çapının vücut yüzey alanına oranının sedanterlere göre belirgin bir şekilde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yine sol ventrikül kütlesi ve duvar kalınlığının sedanterlere göre yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Dayanıklılık sporlarından olan profesyonel yol bisikletinin büyük arterler üzerine olumlu etkileri vardır. Abergel ve ark (1998) profesyonel yol bisikletçilerinde istirahatte sistolik ve diyastolik kan basıncının ve kalp hızının sedanterlere göre anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı denek grubunda karotis arter çapında ve duvar kalınlıklarında bisikletçilerde sedanterlere göre yükseklik gösterilmiştir.

1.3. Egzersize Akut Hemodinamik Cevap

Egzersize dolaşım sisteminin cevabı, egzersiz yapan kasların artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamayı, hiperterminin önlenmesini ve önemli organlara kan akışının korunmasını kapsayan birtakım değişiklikleri ve bunları karşılayabilmek için artmış kardiyak debiyi içerir (Fuster ve ark 2014).

Kas ve eklemlerdeki mekanoreseptörlerin uyarılması dinamik egzersiz süresince dolaşımın düzenlenmesinde önemli rol oynar (Strange ve ark 1993). Metabolizma ürünleriyle uyarılan kas kemoreseptörleri de kontrol merkezini refleks olarak etkileyerek kas kan akımını düzenler (Tanrıverdi 2003). Aort ve karotid sinüslerde bulunan baroreseptörler arteryel kan basıncındaki değişikliklere duyarlıdırlar. Uyarıldıklarında otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik aktivitesinde değişiklikler yaparak kalp hızını düzenlerler (Carter ve ark 2003). Arteryel baroreseptörler, kardiyovasküler sistemi egzersiz süresince kan basıncındaki kısa süreli değişikliklere karşı korur. Kan basıncında bir artış olması kalp hızında refleks bir yavaşlamaya yol açar. Hipotansiyon süresince ise bunun tam tersi refleks olarak kalp hızı artışı olur. Bu geri bildirim mekanizması kan basıncının artabilmesi için egzersiz süresince devamlı olarak değişiklik göstererek hemodinamik dengede etkili olur. Aortik ve karotid cisimler egzersiz sırasında plazmada değişebilecek olan

çok hassas değerlerdeki arteriyel oksijen, karbondioksit ve hidrojen iyon konsantirasyonlarına duyarlı olan kemoreseptörlerdir. Azalmış arteryel oksijen seviyesi arteryel basınçta artışı tetiklerken, karbondioksit ve hidrojen iyon konsantirasyonlarındaki değişiklikler nispeten benzer, ancak daha küçük etkilere sebep olurlar (Fuster ve ark 2014).

1.4. Bisiklet Sporu

Bisiklet ilk olarak 1645'te Avrupa'da Jean Theson adlı bir öğretmenin krank mili üzerine uyguladığı ayak kuvvetiyle hareket ettirilen bir araç yapmasıyla ortaya çıkmıştır. İlerleyen zamanlarda, 1861 yılında Fransız Pierre Mihaux ve oğulları pedal kollarını doğrudan ön tekerleğin ortasına yerleştirerek modern bisikletin oluşması yolunda önemli bir gelişme sağlamışlardır. Bu icat, temel ilkeleri günümüze kadar değişmeden kalan ilk bisiklettir. Ülkemizin bisikletle tanışması 1885 yılında Mösyö Tomas İstefanis isimli bir Amerikalı'nın yanında bisikletiyle İstanbul'a gelişiyle başlar. Osmanlı döneminde ilk bisiklet yarışları Selanik'te ahşap tribünlü velodramda düzenlenmiştir (Süme ve Özsoy 2010). 1963 yılında etaplar halinde düzenlenen Marmara Bisiklet Turu, sonraları Uluslararası nitelik kazanarak "Cumhurbaşkanlığı Türkiye Bisiklet Turu" adını almıştır. Bu tur dünyada önde gelen turlardan biridir. Türkiye turda A Takımı'nın dışında B ve Ümit Milli Takımlarıyla da temsil edilmektedir.

1.4.1. Yol Bisikleti

Yol bisikleti yarışları belirlenmiş güzergahlarda tek günlük yarışlar, çok etaplı yarışlar ve turlu yarışlar olarak gerçekleştirilir. Sarf edilen efor pedal devri veya pedal direnci değiştirilerek artırılabilir. Her iki yöntem de birbiriyle kombine edilebilir. Pedal devrini artırmak özellikle metabolizmayı ve hareket koordinasyonunu ön plana çıkaran bir adımdır. Direnci artırmak ise kaslara daha fazla yüklenilmesine yol açar. Her iki yöntem ile de organizma sıradan bir direnç antrenmanına göre daha fazla zorlanır ve bu sayede kısa süreli yüklenmeler ve uzun süreli dinlenme safhaları mümkün olur. Bu tarz kısa süreli direnç ve devir artırımına dayanan antrenmanlar düzenli olarak yapılan diğer direnç antrenmanlarının arasına yerleştirilmelidir. Bisiklet sporunda da diğer spor bıranşlarının çoğunda olduğu gibi antrenman ve müsabakalara çok erken yaşlarda başlanmalıdır. 21-24 yaşlarında ise

sporcuların performansları en üst seviyeye ulaşır. Profesyonel yol bisikleti kontrol edilemeyen birçok değişkeni olan karmaşık bir spor branşıdır (yükselti, hava durumu ve rüzgarın kuvveti, rüzgarın yönü gibi) (Faria ve ark 2005).

1.4.2. Tur Yarışlarının Genel Özellikleri

Tur yarışları; dağ bisikleti, yol bisikleti ve pist (zamana karşı) bisikleti olmak üzere 3 ana dala ayrılmıştır (Tablo 1.1).

Tablo 1.1. Yol bisikleti, zamana karşı ve dağ bisikletinin genel özellikleri (Lucia ve ark 2001).

	Yol bisikleti	**Dağ bisikleti**	**Pist bisikleti**
Mesafe (km)	~ 200	~ 200	40-60
Süre (saat)	4-5	5-6	~ 1
Ortalama egzersiz şiddeti	Düşük-orta yoğunluk (Evre 1-2)	Orta-yüksek yoğunluk (Evre 2-3)	Yüksek (Evre 2-3)
Baskın metabolizma	Aerobik	Aerobik ve tırmanışlarda aerobik/anaerobik	Aerobik ve anaerobik
Ortalama hız (km/s)	~ 45	~ 20 (tırmanışlarda)	~ 50
Devir sayısı (rpm)	~ 90	~ 70	~ 90
Bisiklet üzerindeki pozisyon	Oturma	Oturarak ve ayakta	Aerodinamik (triatlon barlarla)
Temel gereksinim	Teknik	Fizyolojik	Fizyolojik ve Aerodinamik
Dikkat edilmesi gereken özel durumlar	Kaza ve kas hasarı	Orta dereceli hipoksi	Aerodinamik
Tahmin edilen güç çıktısı	200-250 W	Tırmanışlarda ≥ 6 W/kg	~ 350-400 W
Fizyolojik yük (TRIMP)	≤ 350	≥ 500	120-180

Evre I veya düşük şiddet: < VO_{2maks}'ın % 70'i,
Evre II veya orta şiddet: VO_{2maks}'ın % 70-90'ı,
Evre III veya yüksek şiddet: > VO_{2maks} 'ın % 90'ı

Tur yarışlarında ortaya çıkan fizyolojik değişikler, 1990'ların başlarında kalp hızı monitörlerinin kullanılmasıyla bilimsel olarak ölçülmeye başlanmıştır (Faria ve ark 2005). En yaygın ve sık kullanılan metot yarış süresince değişik şiddetlerdeki her bir etap ve koşuda yapılan ölçümlerdir (Lucia ve ark 1999). Genellikle daha önce

yapılmış olan ergometrik testler sırasında tespit edilen kalp hızları (HR) ile eş evreler oluşturulur (Lucia ve ark 2003). Laboratuar şartlarında veya yarış sırasında yapılan ölçümler, HR ile güç çıktısının (W) ilişkili olduğunu ve HR ölçümlerinden W değerinin hesaplanabildiği gösterilmiştir. Bu metot ile yarış süresince üretilen fizyolojik yük (TRIMP) hesaplanıp kayıt altına alınır (Padilla ve ark 2000).

Düz etap yarışları, yaklaşık 4-5 saat süren ve 200 km civarı mesafelerde koşulan yarışlardır. Düz etap yarışlarında bisikletçi performansının % 70' ini evre 1, % 25' ini evre 2 ve yalnızca % 5' ini evre 3' te harcar. Düz etap yarışlarında teknik koşullar çok önemlidir (Lucia ve ark 2003). Düz etap yarışlarında ortalama hız 45 km/s ve pedal temposu yaklaşık 90 rpm'dir (Lucia ve ark 2001).Yarış boyunca ortalama güç çıktısı genellikle 200-250 W'dır (Padilla ve ark 2001).

Yüksek dağ etaplarının zorluk derecesi yüksektir. Kolaydan zora doğru 4 farklı kategoriye ayrılır. Ayrıca kategori dışı tırmanma etapları da bulunmaktadır. Her bir etap sıklıkla 10 km'nin üzerindedir ve toplam 200 km civarında yaklaşık 5-6 saat süren yarışlardır. % 5-10 eğimli yollarda ve yaklaşık 2000 m rakımda yapılır. Bu seviyelerde parsiyel oksijen basıncının azalmasına bağlı olarak bisikletçiler ilave fizyolojik zorluklarla (hipoksi) karşılaşabilirler. VO_{2maks} % 90 ve üzeri değerlerdedir. Yüksek dağ yarışlarında tırmanışlarda ortalama hız 20 km/s ve pedal temposu yaklaşık 70 rpm civarındadır (Lucia ve ark 2003). Padilla ve ark (2008) yüksek dağ yarışlarında bisikletçilerin egzersiz şiddetlerini 3 büyük tur yarışında (Giro d'Italia, Vuelta a Espana, Tour the France) analiz etmişlerdir. Kategori dışı ve 1. kategorideki bisikletçilerin % 77`sinde, 2. kategorideki bisikletçilerin % 74`ünde kalp hızı artışıyla eş zamanlı olarak kanda laktat birikiminin başladığını rapor etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar, bisikletçilerin toplam yarış süresinin ortalama 158 dk'lık kısmını evre 1, 107 dk'lık kısmını evre 2 ve 35 dk'lık kısmını da evre 3'de sürdürebildiklerini rapor etmişlerdir. Kategori dışı ve 1. kategori tırmanışlar boyunca ortalama 322 W güç çıktısı tespit edilmiştir. Daha dik yokuşlarda kategori dışı tırmanışlar için 385 W, 1. kategori tırmanış için 345 W'a kadar çıkan değerler rapor edilmiştir. Bu etaplarda başarılı bir performans gösterebilmek ve yeterli güç çıktısını sağlayabilmek için vücut ağırlığının kontrolünün çok önemli (60-66 kg) olduğunu bildirmişlerdir (Padilla ve ark 2008).

Zamana karşı yarışlarda bisikletçilerin bisiklet üzerindeki duruşu, frontal yüzey alanları ve bisiklet parçalarının aerodinamik özellikleri maksimum verimliliği belirleyen önemli faktörlerdir (Lucia ve ark 2001). 30 km/s üzerinde hız yapan bisikletçiler % 90 oranında hava direnciyle karşılaşırlar. Bu hava direnci zamana karşı yarışlarda performansı etkileyen temel etkendir. Bisiklet bakımı ve parçalarının aerodinamik özellikleri pedal temposunu 90-100 rpm seviyelerinde tutabilmek için gerekli ve önemlidir (Faria ve ark 2005). Bu özellikler yarışmacının zamana karşı yarışlarda, yarış süresince evre 3 zamanını yüksek bir yüzdede sürdürebilmesi için gereklidir. 40 km'nin üzerinde 60 dk'dan uzun süren etap yarışlarında yaklaşık 400 W güç çıktısına ulaşılabilmektedir (Lucia ve ark 2001). Fakat çoğu bisikletçi için bu değer 350 W'ın altındadır (Padilla ve ark 2000). Earnest ve ark (2009) Fransa ve İspanya tur yarışlarında 26 bisikletçinin 35 ayrı zamana karşı yarışlarındaki kalp hızı verilerinin çalışıldığı farklı yayınları analiz etmişler ve yarışı kazanabilmek için bireysel olarak zamana karşı 49 km'lik yarışlarda yaklaşık 26 dk, takım olarak zamana karşı 44 km'lik yarışlarda yaklaşık 20 dk ayakta duruş pozisyonunda bisiklet kullanmaları gerektiğini ve aynı zamanda 430 W'ın üzerinde güç çıktısını yarış boyunca sürdürebilmenin gerekli olduğunu göstermişlerdir.

1.4.3. Yol Bisikletçilerindeki Fizyolojik Değişkenler

Maksimal güç çıktısı ve maksimal oksijen tüketimi

Tur yarışlarında ulaşılan maksimum güç çıktısı (W_{maks}) yarış protokolüne göre değişmektedir. Tırmanıcı etap yarışlarında 1 dk ve altındaki sürelerde ölçülen W_{maks} 450-500 W (6,5-7,5 W/kg)'tır. Düz etap yarışlarında W_{maks} 400-450 W (6,0-6,5 W/kg) olarak ölçülmüştür (Padilla ve ark 1999). Zamana karşı yarışlarda W_{maks} değeri 500-550 W (7,0-7,7 W/kg) olarak ölçülmüştür (Lucia ve ark 2002). Şu ana kadar tespit edilen en yüksek W_{maks} değeri 5 kez yarış kazanan Miguel Indurain'a ait 572 W (7,1 W/kg)'dır (Padilla ve ark 2000). Yol bisikletçilerinde ortalama VO_{2maks} 5,0-5,5 L/dk veya 70-80 ml/kg/dk'dır. Yarış sırasında VO_{2maks} değeri 6,1 L/dk (79 ml/kg/dk) – 6,4 L/dk (81 ml/kg/dk) seviyelerine çıkabilmektedir (Padilla ve ark 2000). Yarış sırasında kaydedilen en yüksek VO_{2maks} değeri 86 ml/kg/dk'dır (Santalla ve ark 2009).

Submaksimal değişkenler

Eşik değerleri

Yol bisikletçilerinde laktat eşiği yaklaşık 330 W (W_{maks}'ın % 76'sı veya $VO_{2\ maks}$'ın % 77'si) güç çıktısına denk gelir. Kanda laktat birikmeye başlaması ise 386 W (W_{maks}'ın % 87'si veya VO_{2maks}'ın % 86'sı) güç çıktısına denk gelmektedir (Padilla ve ark 2008). Tur yarışları sırasında tırmanış etaplarında; ventilatuar eşiğe (VT) (yaklaşık laktat eşiği ile eşdeğerdir) 315-370 W (W_{maks} 'ın % 70'i veya $VO_{2\ maks}$'ın % 70-75'i) güç çıktısında ulaşılır, solunumsal kompanzasyon noktasına (RCP) (yaklaşık kanda laktatın birikmeye başlamısıyla eşdeğerdir) ise 400-450 W ($W_{maks'ın}$ % 90'ı veya $VO_{2\ maks'ın}$ % 90'ı) güç çıktısında ulaşılır (Lucia ve ark 2003).

İsokapnik tamponlama ve hipokapnik hiperventilasyon evresi

Hızlı dereceli egzersiz testleri sırasında 3 fizyolojik gaz değişim evresi tanımlanabilir.

Evre I, CO_2 üretiminin baskın olarak oksidatif metabolizmadan kaynaklandığı evre,

Evre II, karbondioksit hacmindeki (Vco_2) aşırı artışın VE'yi stimüle ettiği VE/oksijen hacmi (VO_2)'nin artmaya başladığı, fakat Vco_2 ve $PETCO_2$'nin değişmediği evre,

Evre III, metabolik asidozda RCP'nin parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$)'nı azalttığı evre

Profesyonel bisikletçilerde amatör bisikletçilere göre daha yüksek RCP değerlerinin ve daha kısa hipokapnik hiperventilasyon (HHV) aralığının bulunması, kanda laktik asit birikimi oluşmadan önce yüksek şiddetlerde iş yapabilme kapasitesine sahip olduklarını gösterir (Chicharro ve ark 2000).

1.5. Pentraksin-3 ve Egzersiz

İnsan PTX-3 geni, IL-1β ile stimüle edilmiş insan umblikal ven endotelyal hücrelerinden (Breviario ve ark 1992), dönüştürücü büyüme faktörü alfa (TGF-α) ve TNF-α ile stimüle edilmiş normal fibroblastlardan (Lee ve ark 1994) oluşturulan

cDNA kütüphanelerinin kademeli taranmasıyla tanımlanmıştır. Birinci kromozom üzerinde haritalanan CRP ve SAP genlerinin aksine PTX-3 geni üçüncü kromozomda q25 üzerinde lokalizedir. PTX-3 geni üç eksondan oluşur**.** İlk ekson 197. nükleotide uzanır, ikincisi 198-599 nükleotidleri kapsar ve üçüncü nükleotit 600'den 3'-terminusa uzanır. İlk iki ekson sinyal peptidi ve PTX-3 proteininin N-terminal alanını kodlarken, üçüncü ekson kısa pentraksin genlerinin tam olarak ikinci eksonu ile eşleşen C-terminal alanını kodlar (Breviario ve ark 1992). PTX-3 dört proteinden oluşan tetramerin iki bağlantı ile birleşerek oluşturduğu oktamerik bir yapıdır (Inforzato ve ark 2011). PTX-3 ~ 42 kDa moleküler ağırlığında, 17 aminoasitlik bir sinyal peptidi içeren ve 381 aminoasitten oluşan bir akut faz proteinidir (Imamura ve ark 2007, Cieślik ve Hrycek 2012, Larsson ve ark 2013). 1-178 arası aminoasitleri kapsayan N-terminal bölgesinden ve pentraksin ailesinin çeşitli üyeleri arasında yüksek derecede homoloji olan 203 aminoasitten oluşan bir C-terminal bölgesinden oluşur (Garlanda ve ark 2005). PTX-3 C-terminal pentraksin alanını kısa pentraksinlerle paylaşır bununla birlikte özgün bir N-terminal alanına sahiptir. Bu yapısal özellikler, PTX-3'ün CRP ve SAP ile karşılaştırıldığında hem örtüşen hem de farklı ligand tanıma özelliklerine sahip olabileceğini düşündürmektedir. PTX-3, kompleman 1q (Clq), mannan bağlayıcı lektin, M-ficolin (ficolin-1) ve L-ficolin (ficolin-2)'i bağlar ve böylece hem klasik yol kompleman sistemini hem de lektin bağımlı kompleman sistemini aktive eder (Botazzi ve ark 2010). PTX-3 Clq'ya bağlanarak klasik kompleman yolunun aktivasyonuna yol açar ve bunun için CRP ve SAP'ın aksine kalsiyuma ihtiyaç duymaz (Goodman ve ark 1996). PTX-3'ün C1q'e bağlanma alanı C-terminal alanında yerleşmiştir (Roumenina ve ark 2006). Fonksiyonel seviyede C1q'nun substrat ile sabitlenmiş PTX-3'e bağlanması, apoptotik hücrelerin yüzeyi üzerindeki klasik kompleman yolunun aktivasyonunu tetikler (Nauta ve ark 2003). Ek olarak PTX-3, aşırı kompleman aktivasyonunu inhibe etmek için faktör H protein (FH) ve faktör H benzeri protein-1 (FHL-1)'i bağlar (Kopp ve ark 2012). PTX-3 doğrudan endotel hücrelerini parakrin/otokrin yolla (Steel ve Whitehead 1994) uyarabilir veya çeşitli endotel efektörleri (Pepys ve Baltz 1983) bağlayabilir. PTX-3'e özgü başlıca ligandlar; kompleman proteinlerinden C1q (Bottazzi ve ark 1997), kısa pentraksin ligandlarından histonlar (Rusnati ve ark 2004), izole mikrobiyal komponentlerden zimosan (Diniz ve ark 2004) ve Klebsiella pneumonianın bakteriyel dış membran proteini A (KpOmpA) (Jeannin ve ark 2005), ECM komponentlerinden TNF-α ile

indüklenen protein 6 (TSG6) (Salustri ve ark 2004), A-tip K(+) kanalı (Duzhyy ve ark 2005), büyüme faktörlerinden fibroblast büyüme faktör-2 (FGF2) ve anjiyojenik vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF) (Rusnati ve ark 2004). Makrofajlarda PTX-3 için hücresel reseptörlerin varlığı da bildirilmiştir (Garland ve ark 2002). Ayrıca PTX-3'ün P-selektin ile önemli bir etkileşime sahip olduğu ve adhezyon molekülü P-selektini seçici olarak bağladığı gösterilmiştir. PTX-3'ün P-selektine bağlanması, nötrofillerin ve monositlerin hücresel infiltrasyonunu sınırlandırarak doğal immün yanıtın düzenlenmesine yardımcı olur. P-selektin, esas olarak aktif trombositler ve aktive edilmiş endotel hücrelerin membranından eksprese edilen bir hücre adhezyon proteinidir. İnflamatuar yanıt sırasında vasküler lökosit toplanmasında önemli rollere sahiptir. P-selektin glikoprotein 1 (PSGL-1), lökositlerin yüzeyindeki spesifik P-selektin reseptörüdür ve lökosit toplanması ve etkileşiminde rol oynar. PTX-3/P-selektin etkileşiminin PTX-3 molekülünün C-terminal alanı yoluyla sağlandığına inanılmaktadır, bu bölge kompetitifdir ve P-selektinin spesifik reseptörü ile etkileşimini engeller. Bu nedenle aşırı vasküler inflamasyon durumunda, PTX-3'ün inflamasyon bölgesinde aşırı lökosit toplanmasını ve lökositlerin damar dışına çıkışını azalttığı gösterilmiştir (Deban ve ark 2010). Ayrıca, PTX-3'ün, hem matriks-metalloproteinaz-1 (MMP-1)'in hemde P-selektinin endotel disfonksiyonunu indüklediği gösterilmiştir (Carrizzo ve ark 2015). PTX-3, nitrik oksit (NO) sentezini ve moleküler sinyalizasyonunu değiştirir, böylece endotel hücrelerinde NF-κB'yi aktive ederek veya MMP'lere etki ederek NO aracılı vasküler hareketliliği azaltır ve MMP üretimini artırır (Pustovrh ve ark 2007). Sistemik vasküler inflamasyonda PTX-3, MMP'lerin sentezini uyarır ve NO üretimini azaltır, böylece proliferasyonu ve anjiyogenezi teşvik eder (Ma ve ark 2014). Monositlerde PTX-3 ekspresyonu, IL-1β, TNF-α ve bakteriyel LPS tarafından uyarılır stimülasyondan sonra 4-6 saatte bir zirve vardır (Alles ve ark 1994,Vouret-Craviari ve ark 1997). Basile ve ark (1997), çeşitli hücre ve dokuların, IL-1β, TNF-α ve LPS tarafından uyarılması sonucu, NF-κB ve aktivatör protein 1 (AP-1) transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuyla PTX-3 ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir. IFN-ϒ ise IL-1β, TNF-α ve LPS tarafından monositlerin uyarılmasını ve PTX-3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder (Polentarutti ve ark 1998). Miyelomonositik kökenli insan dendritik hücreleri, toll benzeri reseptör (TLR) ailesinin farklı üyelerine bağlanan mikrobiyal ligandlara yanıt olarak en yüksek PTX-3'ü eksprese eder (Doni ve ark 2003). İnsanlarda plazma PTX-3

konsantrasyonları, dolaşımdaki pro-inflamatuar sitokinlerle (IL-6 ve CRP) ters orantılı ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10 ile pozitif ilişkilidir (Bosutti ve ark 2008). Shiraki ve ark (2016) makrofajlar üzerinde yaptıkları çalışmada; PTX-3'ün fagositoz üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada PTX-3'ün makrofajlarda HLA-DR ve CD86 ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığını ve aktif TGF-β'yı uyardığını ve makrofajlarda anti-inflamatuar yanıtları indüklediğini göstermişlerdir. Kültür edilmiş insan mezengial hücreleri, TNF-α veya IgA ile uyarıldığında PTX-3'ü sentezlerler. İlginç bir şekilde, rekombinant PTX-3'ün bu hücrelere sipesifik olarak bağlandığı da bildirilmiştir, bu da mezengial hücrelerin PTX-3 için hem bir kaynak hem de bir hedef olabileceğini göstermektedir (Bussolati ve ark 2003). IL-1β ve TNF-α insan akciğer epitel hücrelerinde Jun N-terminal kinase (JNK) yoluyla PTX-3 ekspresyonunu indüklerler (Han ve ark 2005, He ve ark 2007). IL-1β ve LPS'nin yanı sıra, oksitlenmiş ve enzimatik olarak bozulmuş LDL vasküler SMC'ler tarafından PTX-3 üretimini destekler (Rolph ve ark 2002, Klouche ve ark 2004). PTX-3, FGF2'nin etkisini engeller ve bu moleküllerle bir kompleks oluşturarak onları inaktive eder (Zlibut ve ark 2019). PTX-3, FGF2 moleküllerine çoğunlukla N-terminal alanı yoluyla, daha kesin olarak 97-110 aminoasitlik sekans aracılığıyla bağlanır (Camozzi ve ark 2006). PTX-3/FGF2 etkileşimini çevreleyen moleküler mekanizmalarda, TSG-6 özel bir rol oynar. TSG-6 genellikle sağlıklı dokularda bulunmaz ve ECM yeniden şekillenmesinde ve hücresel proliferasyonda önemli roller oynar (Bayliss ve ark 2001, Maina ve ark 2009). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, TSG-6'nın PTX-3/FGF2 etkileşimini önleyerek PTX-3 üzerindeki inhibe edici rolünü vurgulamaktadır (Leali ve ark 2012).

Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar ilk sıralarda gelen ölüm sebeplerinden biridir (Fuster ve ark 2014). Diyabet, hipertansiyon ve obezite kardiovasküler hastalıklar için başlıca risk faktörleridir. Obezite, deri altı yağ dokusu (SAT) ve viseral yağ dokusu (VAT) şeklinde iki bölüme ayrılan karın içi vücut yağının fazla birikimi olarak tanımlanır. Her iki doku türü önemli olsa da kanıtlar VAT'ın obeziteyle ilişkili inflamasyon ve metabolik hastalıklar için daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir (Murano ve ark 2008, Veilleux ve ark 2011). SAT ve VAT birikimi, artan adiposit sayısı ve boyutunun bir sonucudur (Spalding ve ark 2008, Tchernof and Despres 2013). Yağ dokusu sadece yağ birikimi için pasif bir depolama alanı değil, aynı zamanda anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar

proteinlerin üretimine katkıda bulunan bir endokrin organdır (Galic ve ark 2010). Adipoz doku, olgun bir adiposit fıraksiyonu çevresinde toplanan vasküler hücreler ve lökositlerden oluşan bir stromal-vasküler fraksiyondan (SVF) oluşur (Trujillo ve Scherer 2006). Obezite sırasında, aşırı VAT hipertrofisi, artan makrofaj konsantrasyonuyla ilişkilidir (Weisberg ve ark 2003). Obez bireylerdeki makrofajlar M1 fenotipindedir ve oldukça fazla pro-inflamatuar sitokin mRNA'sını eksprese ederler (Weisberg ve ark 2003, Lumeng ve ark 2007). Aksine, normal kilolu bireylerde yerleşik yağ dokusu makrofajları, hücresel yanıtın pro-inflamatuar bir zorluğu dengelemesine yardımcı olan M2 makrofajlarından oluşur (Lumeng ve ark 2007). VAT dahilinde fazla M1 makrofaj birikiminin obezite sırasında gözlenen kronik, düşük dereceli inflamasyon durumuna katkıda bulunan dolaşımdaki pro-inflamatuar sitokinler IL-1β, IL-6 ve TNF-α'nın birincil kaynağı olduğu anlaşılmaktadır (Weisberg ve ark 2003, Xu ve ark 2003). M1 makrofajları ayrıca, VAT miktarıyla orantılı olarak pro-inflamatuar bir kemokin olan MCP-1'i eksprese eder ve salgılar, bu da dolaşımdaki monositlerin inflamasyon alanında daha fazla toplanmasına neden olur (Yu ve ark 2006). Bu bulgular, M1 makrofajlarının birikiminin ve makrofajdan üretilen pro-inflamatuar proteinlerin artan konsantrasyonlarının, obezite sırasında gözlemlenen lokal ve sistemik pro-inflamatuar ortamı daha da kötüleştiren pozitif bir geri besleme döngüsü ile sonuçlandığını göstermektedir. Makrofajdan türetilen MCP-1, TNF-α ve daha az ölçüde IL-6 adipoz doku ve iskelet kasında insülin aracılı glikoz alımıyla ilgili mekanizmaları doğrudan bozar (Xu ve ark 2003, Sartipy ve Loskutoff 2003). Abderrahim-Ferkoune ve ark (2003), TNF-α'nın SVF'de PTX-3 ekspresyonunu artırdığını bildirmişlerdir. Osorio-Conles ve ark (2011), IL-1β'nın yağ dokusunda PTX-3 ekspresyonuna katkıda bulunduğunu ancak IL-6'nın katkıda bulunmadığını göstermiştir. Bu bulgulara paralel olarak, PTX-3'ün yağ dokusundaki ekspresyonu obez farelerde normal kilolu farelere kıyasla artmıştır ve diyabetik obez farelerde diyabetik olmayan obez farelere kıyasla 3 kat daha yüksek bulunmuştur (Abderrahim-Ferkoune ve ark 2003). Plazma PTX-3'ün günlük dalgalanmalarının analizi, sistemik PTX-3 konsantrasyonlarının CRP'ye kıyasla daha stabil olduğunu göstermiştir (Nakajima ve ark 2010).

Aerobik egzersiz antremanı, obezite ile ilişkili pro-inflamatuar ve metabolik işlev bozukluklarına karşı etkili bir terapötik yaklaşımdır. Aerobik egzersiz

antremanı adiposit boyutunu azaltır, makrofajların M2 fenotipine doğru polarizasyonuna neden olur ve yağ dokusunda pro-inflamatuar sitokin ekspresyonunu azaltır (Gollisch ve ark 2009, Linden ve ark 2014). Aerobik egzersiz antrenmanını takiben artan lokal ve sistemik anti-inflamatuar profiller, gelişmiş glikoz metabolizması ile ilişkilidir ve yüksek yağlı diyetle indüklenen insülin direncine karşı koruma sağlar (Vieira ve ark 2009, Linden ve ark 2014). Akut aerobik egzersiz ayrıca sistemik PTX-3 konsantrasyonlarını da artırır. Plazma PTX-3 konsantrasyonlarının tek bir aerobik egzersiz oturumuna yanıt olarak 1 saate kadar arttığı bildirilmiştir (Nakajima ve ark 2010, Huang ve ark 2013, Slusher ve ark 2015, Slusher ve Huang 2016). Aerobik egzersize düzenli katılım, istirahatte ve akut egzersize yanıt olarak dolaşımdaki PTX-3 konsantrasyonlarını artırır. Daha spesifik olarak, istirahat PTX-3 konsantrasyonları, sedanter erkeklere kıyasla aerobik olarak aktif kişilerde artar (Miyaki ve ark 2011) ve kardiyorespiratuar uygunluk seviyeleri (VO_{2max}), aerobik egzersizin submaksimal ve maksimal seviyelerini takiben akut egzersize bağlı PTX-3 yanıtını öngörmektedir (Slusher ve ark 2015, Slusher ve Huang 2016). Plazma PTX-3 konsantrasyonları, yaşlı erkeklerde ve kadınlarda 8 haftalık alışılmış orta derecede aerobik egzersiz antremanından sonra artmış ve bu artışlar, artmış VO_{2max} ve gelişmiş kardiyovasküler fonksiyon endeksleri ile ilişkili bulunmuştur (Miyaki ve ark 2012a, Zempo-Miyaki ve ark 2015). Akut egzersizin plazma PTX-3 konsantrasyonlarını artırma kapasitesinin normal kilolu bireyler ile obezlerde benzer olduğu gösterilmiştir (Slusher ve ark 2015, Slusher ve Huang 2016). Bu da tek bir aerobik egzersiz seansının obezler ve normal kilolu bireyler için eşit derecede yararlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, 12 haftalık aerobik egzersiz antremanına yanıt olarak, obez ve aşırı kilolu kadınlarda yüksek istirahat PTX-3 konsantrasyonları VKİ'de azalma ile ilişkilendirilmiştir (Miyaki ve ark 2012b). Bu sonuçlardan, artmış PTX-3 konsantrasyonlarının obez bireylerde aerobik egzersizin anti-inflamatuar etkilerine de aracılık edebileceği düşünülebilir.

Miyaki ve ark (2011) dayanıklılık antrenmanı yapan erkeklerde plazma PTX-3 konsantrasyonlarının sedanter erkeklerden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Miyaki ve ark (2012a) yaptığı bir diğer çalışmada, 8 hafta boyunca orta düzeyde düzenli aerobik egzersiz yapan yaşlı ve orta yaşlı kadınlarda plazma PTX-3 konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Bu düzenli aerobik egzersiz, deneklerde

plazma PTX-3 konsantrasyonlarını muhtemelen anti-inflamatuar etkisiyle yükseltmiştir. Karakuyu ve ark (2017) adelosan yüzücülerle yaptığı çalışmada, yüzücüler ile sedanter kontrol grupları arasında PTX-3 seviyesi açısından yüzücüler lehine anlamlı derecede yükseklik tespit etmişlerdir. Slusher ve ark (2018) PTX-3 üretiminin aerobik antreman sonucunda VO_{2maks}'dan bağımsız olarak periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) arttığını ayrıca IL-6'nın VO_{2maks} ile pozitif korelasyon gösterecek şekilde PBMC'de arttığını tespit etmişlerdir. Tunc-Ata ve ark (2017) sıçanlarda akut ve kronik egzersiz sonrasında PTX-3 düzeylerini incelemişler ve PTX-3'deki artışın kronik egzersizde akut egzersize göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve sonuçta PTX-3'ün kronik egzersizde kas hasarının inflamatuar bir belirteci olabileceğini veya kronik egzersizde oluşabilecek kas hasarını önlemek için artabileceğini bildirmişlerdir. Huang ve ark (2014) akut psikolojik stres ve egzersize plazma PTX-3 ve kortizol cevabını araştırmışlar ve VO_{2maks}`ın % 60`ında 37 dk bisiklet egzersizi ve ek olarak 5 tur stroop renkli kelimeler ve mental aritmetik testi ile psikolojik stres uygulamışlardır. Psikolojik stresten ziyade fiziksel egzersizin plazma PTX-3 seviyesini anlamlı derecede artırdığını tespit etmişler ve akut egzersizi takiben yükselen plazma PTX-3 seviyesinin sadece egzersiz stresine cevaben inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, Faramarzi ve ark (2020) multipli sikleroz (MS) hastalarında yaptıkları bir çalışmada kombine egzersiz antremanlarının CRP, IL-6, IFN-ϒ ve PTX-3 seviyelerinde anlamlı derecede düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir. Isaksen ve ark (2019) ise 30 iskemik kalp yetmezlikli hasta ile yaptıkları çalışmada aralıklı düzenli aerobik egzersiz yaptırılan hasta grubunda kontrol grubuna göre PTX-3 seviyelerinde anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir.

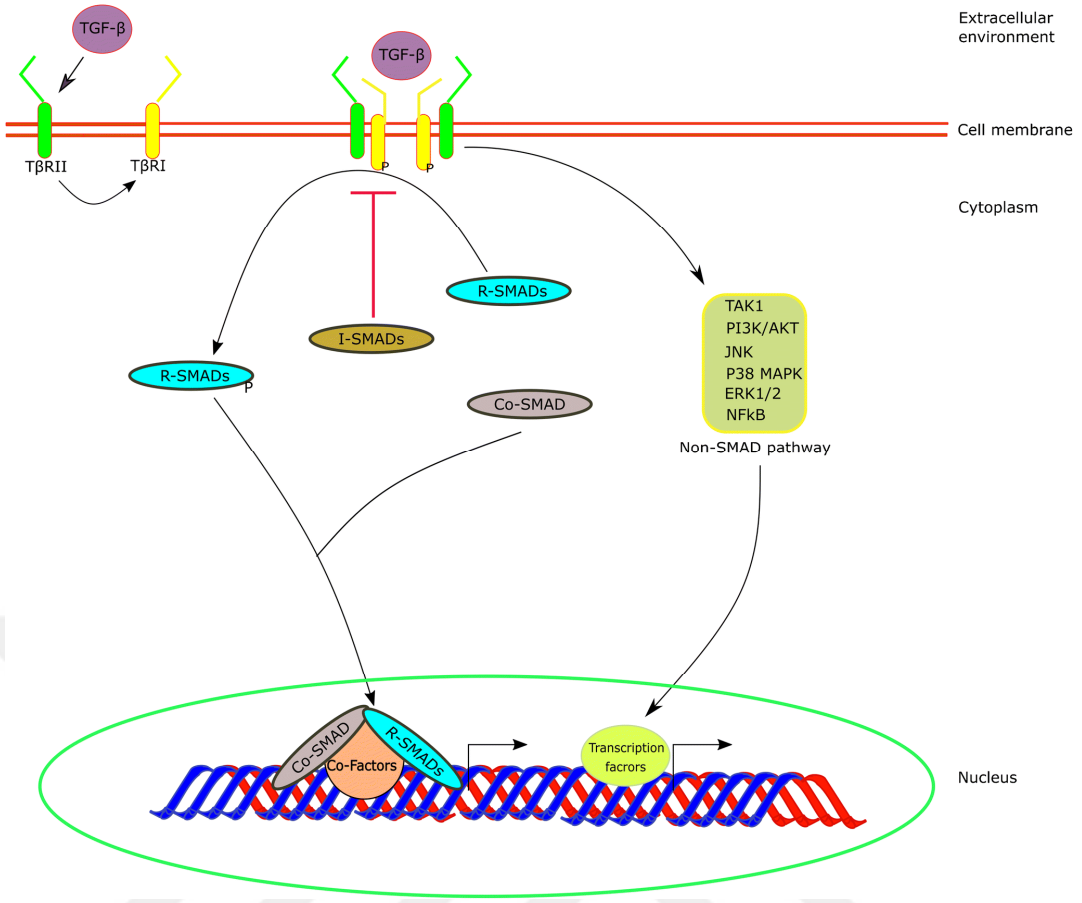
Son yıllardaki çalışmalardan elde edilen kanıtlar inflamasyona bağlı olarak serbestlenen akut faz proteinlerinin özellikle de PTX-3`ün kardiyovasküler hastalıkların başlangıç ve progresyonunda önemli rol oynadığını göstermiştir (Inoue ve ark 2012). Soeki ve ark (2014) atriyal fibrilasyonlu hastalarda hem sol atriyal apendiksinden hem de periferik kandan aldıkları plazma örneklerinde PTX-3 seviyelerinde yükseklik olduğunu, sol atriyum apendiksinden alınan örneklerde ise PTX-3 seviyesinin hem plazmaya hem de kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. PTX-3'ün kardiyoprotektif bir madde olduğu aynı zamanda

aterosklerozun önlenmesinde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Imamura ve ark 2007, Miyaki ve ark 2011, Larsson ve ark 2013). Batı tipi diyet ile beslenen PTX-3`ten yoksun fareler kontrol grubuna kıyasla aort damarlarında daha geniş inflamatuar ateroskleroz alanlarına sahiptirler (Norata ve ark 2008). Transgenik olarak PTX-3'den yoksun bırakılmış farelerin aortik arklarında yapılan iskemi reperfüzyonun kardiyovasküler dokuda apoptozu belirgin olarak artırdığı, apoptotik hücrelerdeki bu artışın dışarıdan PTX-3 verilerek engellendiği gösterilmiştir (Salio ve ark 2008). Rodriguez-Grande ve ark (2015) deneysel olarak inme oluşturulan farelerde PTX-3'ün potansiyel bir pro-anjiyogenik etkisinin olduğunu ve PTX-3 eksikliğinin inme sonrası fonksiyonel iyileşmeyi azalttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmalar, PTX-3'ün kalbi koruyucu ve aterosklerozu önleyici etkilere sahip olduğunu desteklemektedir. Makrofajlar ve endotel düz kas hücreleri tarafından üretilen PTX-3'ün insanlarda aterosklerotik lezyonlarda ve akut MI'da anlamlı derece yükseldiği gösterilmiştir (Matsuura ve ark 2012, Türkmen ve ark 2012). MI'da semptomların başlangıcından 7 saat sonra plazma PTX-3 seviyesi artar ve 3 gün sonra ise bazal seviyeye döner (Peri ve ark 2000). Vasküler patolojilerde PTX-3'ün yeni bir tanı aracı olarak kullanılabileceği ve akut kardiyovasküler hastalıklarda kardiyovasküler sonuçları tahmin etmek için CRP'den daha iyi bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (Klouche ve ark 2004, Suzuki ve ark 2008, Mauri ve ark 2010, Cieślik ve Hrycek 2012). PTX-3 kalp yetmezliği olan hastalarda prognozun takibinde ve sınıflandırılmasında da kullanılır (Suzuki ve ark 2008). Bu durum normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında koroner dolaşımı daha iyi tanımayı destekler (Matsubara ve ark 2011), üstelik ST elevasyonlu MI ve kronik kalp yetmezliğinde diğer kardiyak belirteçlere göre PTX-3 daha anlamlı bulunmuş ve bu hastalarda 3 aylık mortalite tahmininde diğer risk faktörleri temizlendikten sonra PTX-3 anlamlı bulunmuştur (Latini ve ark 2004, Kotooka ve ark 2008, Latini ve ark 2012). Ayrıca stent uygulanan koroner arter hastaları ve anjina pektorisli hastaların prognozunun takibinde de belirteç olarak PTX-3 önerilmektedir (Inoue ve ark 2007, Matsui ve ark 2010).

1.6. Büyüme Farklılaşma Faktörü-15 ve Egzersiz

GDF-15'inde dahil olduğu TGFβ süper ailesinin proteinleri inflamasyon gibi uyaranlara yanıt olarak aktif proteinlere bölünmeden önce ECM'de depolanan inaktif

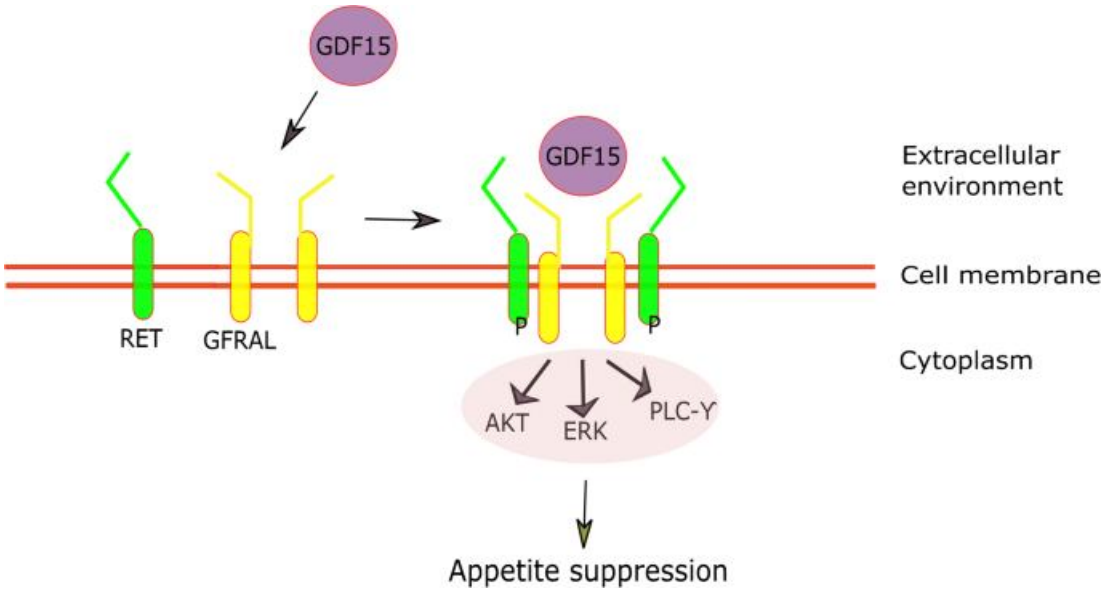
öncü proteinler olarak üretilir (Xu ve ark 2018). Yapısal özelliklere bağlı olarak TGFβ üst ailesi, TGFβs (1-3) aktivinleri, anti-Müllerian hormonu ve kemik morfogenetik proteinleri (Santibañez ve ark 2011, Wakefield ve ark 2013) dahil olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir. TGFβ süper ailesi ligandlarının TGFβ tip II reseptörlerine (TβRII) bağlanması, heterodimerik hücre yüzeyi kompleksleri oluşturan TGFβ tip I reseptörlerinin (TβRI) fosforilasyonuna neden olur (Wrana ve ark 1994). Sonuç olarak, bu fosforilasyon hücre içi SMAD proteinlerinin serin fosforilasyonunu indükler (Heldin ve ark 1997, Malhotra ve ark 2013). SMAD'lar, gen transkripsiyonunu düzenlemek için çekirdeğe translokasyon yapan hücre içi proteinlerdir (Weiss ve Attisano 2013). Proteinin işlevine bağlı olarak, SMAD'lar üçe ayrılır: reseptör tarafından düzenlenen SMAD'lar (R-SMAD), işbirliği yapan SMAD'lar (Co-SMAD) ve inhibitör SMAD'lar (I-SMAD) (Zhang ve ark 2014). Fosforile edilmiş R-SMAD'lar, diğer ko-faktörlerle işbirliği içinde hedef gen transkripsiyonunu aktive veya inhibe etmek için Co-SMAD'e bağlanır (Derynck ve ark 2003, Zhang ve ark 2014). I-SMAD'lar, TGFβ süper aile proteinleri tarafından indüklenir ve Co-SMAD'lar ile yarışarak TGFβ sinyallemesi üzerinde inhibe edici bir kontrol görevi görürler (Weiss ve Attisano 2013, Zhang ve ark 2014). SMAD sinyal yolu, kanonik TGFβ sinyal yolu olarak kabul edilir, ancak başka SMAD bağımsız, kanonik olmayan TGFβ sinyalleme yolları da vardır. TGFβ reseptörleri, NFκB (Mu ve ark 2013), p38 MAPK (Yu ve ark 2002), JNK (Engel ve ark 1999) ve fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/AKT yolakları (Lamouille ve Derynck 2007, Zhang ve ark 2014) gibi geniş bir kanonik olmayan TGFβ sinyal yolaklarını başlatır (Şekil 1.1).



Şekil 1.1.TGF-β reseptörleri ile etkileşimi (Asadi ve ark 2020).

GDF-15 geni, insanlarda 19. kromozomun p13.1-13.2 bölgesindedir ve 2746 baz çiftli bir DNA sekansına sahiptir (Jiang ve ark 2018). GDF-15 pro-proteini insanlarda bir sinyal peptidi, N-ucunda bir pro-peptid ve C-ucunda bir olgun bölge (Fairlie ve ark 2001) olmak üzere 308 aminoasit içerir (Wang ve ark 2013). GDF-15 proteini, pro-GDF-15 monomeri, pro-GDF-15 dimer ve olgun dimer dahil olmak üzere üç forma sahip olabilir. Pro-GDF-15 monomeri, olgun dimerik GDF-15'ten farklı olarak, ECM için yüksek bir afiniteye sahiptir ve dolaşımda bulunmaz (Bauskin ve ark 2005, Bauskin ve ark 2010). Yapılan çalışmalar beyin sapında GFRAL'ın nöronal bir GDF-15 reseptörü olduğunu göstermektedir. GFRAL, bir transmembran proteini olarak GDF-15'e yüksek affiniteye sahip tanımlanmış tek endojen reseptördür (Şekil 1.2). GFRAL'a bağlandıktan sonra, GFRAL/GDF-15 kompleksi RET'e bağlanır. Bu bağlanma, RET'in fosforilasyonuna yol açar ve daha sonra fosforile AKT, ERK1/2 ve PLCϒ hücre içi sinyal yollarını aktive eder, ancak SMAD yolunu etkinleştirmez. İlginç bir şekilde, GDF-15'in ekspresyonu birçok dokuda bildirilmiş olmasına rağmen, GFRAL ekspresyonu fare, sıçan, maymun ve

insanlarda medulla oblangatanın postrema (AP) bölgesi nöronları ve soliter traktusun çekirdeği (NTS) ile sınırlıdır. Son yıllarda, GFRAL'ın prostat kanseri hücrelerinde de eksprese edildiği gösterilmiştir (Wang ve ark 2019). GFRAL'nin beyin sapı ve prostat bezinde dağılımındaki kısıtlılık nedeniyle, diğer birçok dokuda GDF-15 için başka reseptörlerin olmasının muhtemel olduğu varsayılmaktadır (Kim ve ark 2018). Örneğin, son yıllarda yapılan bir çalışmada, TβRI ve TβRII'nin fare dendritik hücrelerinde (DC) GDF-15 için sinyal veren reseptörler olduğu ileri sürülmüştür (Zhang ve ark 2018). Heger ve ark (2010) SMAD-decoy oligonükleotitlerle dönüştürülmüş kardiyomiyositlerde GDF-15 aracılı protein sentezi ve hipertrofinin bloke edildiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca, PI3-kinaz ve ERK inhibitörlerinin GDF-15 aracılı hipertrofik büyümeyi de bloke ettiği gözlemlenmiştir (Johnen ve ark 2007). AKT ve ERK, serebellar granül nöronları üzerinde GDF-15 aracılı sinyallemenin alt bileşenleri olarak tanımlanmışlardır (Subramaniam ve ark 2003). Ayrıca Jager ve ark (2011) GDF-15'i vasküler hasarda CCR2/TGF-βRII'ye bağlı inflamatuar yanıtların akut faz düzenleyicisi olarak bildirmişlerdir. Benzer şekilde GDF-15'in vasküler hasara karşı IL-6'ya bağlı inflamatuar yanıtları düzenlediği gösterilmiştir (Bonaterra ve ark 2012). GDF-15, insan umbilikal ven endotel (HUVEC) hücrelerinde bağ dokusu büyüme faktörü-2 (CCN-2) aracılı tüp oluşumunu bloke ederek in vitro anjiyogenezi bozar, yine aynı damarda GDF-15'in kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) ile kombinasyon halinde endotel hücre büyümesine ve yer değiştirmesine müdahale ederek fenretidine bağımlı tümör damarı büyümesinin inhibisyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir (Ferrari ve ark 2005). HUVEC hücrelerinin anjiyogenez üzerindeki etkilerini hipoksiyle indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF-1alfa), VEGF ve tümör baskılayıcı protein (P53) gibi sinyal yolları üzerinden gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (Song ve ark 2012).Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, servikal kanser hücrelerinde bir GDF-15 reseptörü olduğu da öne sürülmüştür (Li ve ark 2018).



Şekil 1.2. GDF-15'in GFRAL ile etkileşimi (Asadi ve ark 2020).

GDF-15, 25 kDa molekül ağırlığına sahip bir proteindir (Lajer ve ark 2010, Tarkun ve ark 2014). Endotel disfonksiyonunda dolaşımdaki GDF-15 seviyelerinde artış görülür (Tchou ve ark 2009). GDF-15 eksik farelerde aterosklerotik lezyon oluşumunda önemli ölçüde azalma gösterilmiştir (Jager ve ark 2011, Bonaterra ve ark 2012). GDF-15'in enerji dengesinin düzenlenmesinde ki rolü, GDF-15'in gıda alımını baskıladığının gösterilmesiyle dikkat çekmeye başlamıştır (Johnen ve ark 2007). Farmakolojik ve genetik çalışmalar, GDF-15 uygulamasının büyük ölçüde iştahı azaltarak vücut ağırlığını düşürdüğünü doğrulamıştır (Emmerson ve ark 2017, Hsu ve ark 2017, Mullican ve ark 2017). Bazı çalışmalar ayrıca GDF-15'in termogenezi doğrudan artırabileceğini ve insülin duyarlılığını iyileştirebileceğini ileri sürmüştür (Chrysovergis ve ark 2014, Chung ve ark 2017, Lee ve ark 2017). GDF-15 iskelet kası dahil pekçok dokuda exprese edilir (Ding ve ark 2009, Bloch ve ark 2015) ve genellikle hücresel stres veya yaralanmaya yanıt olarak salınımı artar. Fare iskelet kasında GDF-15 ekspresyonu, mitokondriyal strese yanıt olarak belirgin şekilde artar (Ost ve ark 2015, Chung ve ark 2017). Kas atrofisi (Bloch ve ark 2015) ve mitokondriyal miyopatili hastalarda (Kalko ve ark 2014) dolaşımdaki GDF-15 seviyeleri yükselir. Bu veriler, bir stres uyarıcıya yanıt olarak iskelet kasından dolaşıma GDF-15 salınabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte Munk ve ark (2011) egzersiz antrenmanının fiziksel uygunluk ve endotel fonksiyonu üzerinde anlamlı yararlı etkilerini bulmalarına rağmen, GDF-15'in plazma düzeyinde ne başlangıçta ne de altı aylık takip sonrasında antrenman ve kontrol grubu arasında

anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir. Galliera ve ark (2014) ise rugby oyuncuları ile yaptıkları bir çalışmada sezon öncesi ve sezon sonrası GDF-15 seviyeleri ölçülmüş ve sezon sonrasında GDF-15 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Kleinert ve ark (2018) 7 sağlıklı erkek ile yaptıkları 60 dakikalık şiddetli submaksimal egzersiz çalışmasında, egzersiz sonrasında egzersiz öncesine göre GDF-15 seviyelerinde anlamlı bir yükselme tespit etmişlerdir. Karakuyu ve ark (2017) adelosan yüzücülerle yaptıkları bir çalışmada yüzücüler ile sedanter kontrol grupları arasında GDF-15 seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Golpasandi ve ark (2019) sedanter ve obez erkeklerde aralıklı ve sürekli tip egzersizlerin akut etkilerine karşı serum GDF-15 yanıtlarını değerlendirmişler ve egzersiz sonrasında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artış bildirmişlerdir.

1.7. Sitokinler ve Egzersiz

İnflamasyon, inflamatuar tetikleyiciyi yok etmek için lökositlerin hasarlı dokulara göçünü içeren vücudun doğal bir savunma mekanizmasıdır. Enfeksiyöz ve alerjik tetikleyiciler, sınırlı faydalı etkilere sahip olduğu düşünülen akut inflamasyonun başlangıç aşamasına neden olurlar. Ancak devam eden akut inflamasyon, doku hasarıyla sonuçlanan kronik inflamasyona yol açar. Akut inflamasyon, nötrofillerin infiltrasyonu ve monositik hücrelerle karakterize edilirken, kronik inflamasyon, inflamasyon bölgesinde makrofajlar ve lenfositler gibi mononükleer hücrelerin varlığı ile karakterizedir (Doherty ve ark 1988, Melnicoff ve ark 1989, Ryan ve Majno 1997). Bu hücrelerin inflamatuar bölgede görevlendirilmesine ek olarak, inflamatuar süreçler sırasında çeşitli sitokinler de üretilir. Bunlar birlikte hareket eder ve kendi reseptörlerinde veya hücre içi sinyal iletim yolları boyunca örtüşen aktivitelere sahiptirler. Bu sitokinler esas olarak, akut faz proteinlerinin üretimini de uyaran IL-6, IL-1β, TNF-α, IFN-Ɣ ve TGF-β'dır (Kushner 1993).

Sitokinler peptid yapılı, suda çözünen, 8-40.000 kDa molekül ağırlığına sahip moleküllerdir. Metabolizmanın infeksiyon, doku hasarı ve inflamasyona karşı oluşturduğu bağışıklık yanıtında düzenleyici rollere sahiptirler (Dinarello 2000). Homestazın korunması için pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etki gösterebilirler. TNF-α ve IL-1β pro-inflamatuar sitokinler, IL-4 ve IL-10 ise anti-inflamatuar

sitokinlerdir. IL-6 ise hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar etki gösterebilen bir sitokindir (Calder ve ark 2013). Makrofajlar, obezlerde yağ dokusunda adipoz doku makrofajları (ADM) olarak en fazla bulunan immün hücre tipidir ve obez fare modelinde adipoz doku immün hücrelerinin %40-60'ını oluştururlar (Anderson ve ark 2010). Obezitede, ADM'ların pro-inflamatuar aktivitesi adipositleri TNF-α ve IL-6 gibi pro-inflamatuar aracılar salgılaması için uyarır ve bu da diğer bağışıklık hücrelerini aktive eder. Yağ dokusu, endokrin aktivite ile de karakterizedir ve leptin, adiponektin, resistin, TNF-α ve IL-6 dahil olmak üzere çok sayıda hormon ve sitokin salgılar ve oldukça pro-inflamatuar bir ortamın oluşmasına neden olur. Benzer şekilde, iskelet kası miyositleri, obezitede çok sayıda sitokin ve pro-inflamatuar aracılar salgılayabilir. Özellikle miyositler, IL-6, IL-8 ve IL-15 gibi farklı inflamatuar sitokinleri ve miyokinler adı verilen irisin, miyonektin ve miyostatin gibi diğer farklı molekülleri salgılayabilirler (Fink ve ark 2014). Bu moleküller, parakrin veya endokrin aktivite ile lokal olarak miyositleri veya yerleşik immün hücreleri etkileyebilir. Yağ dokusunda olduğu gibi, iskelet kasında da başlıca makrofajlar ve T lenfositler olmak üzere immün hücrelerin infiltrasyonu ve toplanması obezite ile ilişkili inflamasyona katkı sağlar (Khan ve ark 2015). Makrofajlar (M0) heterojen bir popülasyondur ve aktivasyon durumlarına bağlı olarak M1 veya M2 tipi makrofajlar olarak sınıflandırılırlar. M1 veya klasik aktive makrofajlar, LPS ve IFN gibi pro-inflamatuar aracılar tarafından ve IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi farklı pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinler ile de indüklenir. M2 makrofajları (alternatif olarak aktive makrofajlar) ise, IL-4 ve IL-13 gibi anti-inflamatuar uyaranlar tarafından aktive edilir ve inflamasyon, anjiyogenez ve doku onarımının çözülmesinde anti-inflamatuar aracılar olarak görev alırlar (Dini ve ark 2020). Enfeksiyon yapıcı mikroorganizmalar epitel tabakasını geçerek dolaşıma girdiğinde, bu mikroorganizmalar nötrofil ve makrofajlar tarafından TLR vasıtasıyla tanınırlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile hücrede oluşan yanıt, transkripsiyon faktörü olan NF-κB aktivasyonuna neden olarak sitokin salınımını uyarır (Kawai ve Akira 2007). Sitokinler sadece lenfositler ve makrofajlardan değil, nöronlar, endotel hücreleri, glia hücreleri gibi birçok hücreden de salgılanırlar (Barrett ve ark 2011).

1.7.1. İnterlökin-6

IL-6, hem pro-inflamatuar hemde anti-inflamatuar özelliklere sahip pleiotropik bir sitokindir (Wolf ve ark 2014). IL-6, posttranslasyonel modifikasyon derecesine bağlı olarak molekül ağırlığı 21-28 kDa arasında değişen bir glikoproteindir (Kishimoto ve Tanaka 2015). IL-6 sinyallerini, IL-6 reseptörü (IL-6R) olarak adlandırılan bir ligand bağlayıcı glikoprotein ve bir sinyal dönüştürücü bileşen glikoprotein 130 (gp130)'tan oluşan bir hücre yüzeyi reseptör kompleksi aracılığıyla iletir (Varghese ve ark 2002). IL-6R zara bağlı (mIL-6R) ve çözünür halde (sIL-6R) olmak üzere iki biçimde bulunur. mIL-6R esas olarak hepatositler, nötrofiller, monositler ve T-hücrelerinde eksprese edilir ve karaciğerde akut faz proteinlerinin indüksiyonu, nötrofiller üzerindeki etkiler ve edinilmiş bağışıklık gibi IL-6 aracılı normal fizyolojik fonksiyonları yürütür (Briso ve ark 2008). sIL-6R, vücutta dolaşan bir dimer (IL-6-sIL-6R kompleksi) oluşturmak için IL-6'ya düşük affinite ile bağlanır. Bu dimer, bir heterotrimer oluşturmak için gp130'a bağlanır (Chalaris ve ark 2011). IL-6, sinyalini mIL-6R (klasik sinyal yolu) veya sIL-6R (trans sinyal yolu) yoluyla iletir. Her iki durumda da IL-6, ilk önce reseptöre ve daha sonra gp130'a bağlanır, ancak reseptör formuna bağlı olarak farklı biyolojik etkiler ortaya çıkarır (Bousoik ve Aliabadi 2018). Klasik sinyal yolu, esas olarak hem mIL-6R hem de gp130 eksprese eden ve anti-inflamatuar tepkileri destekleyen lökositler ve karaciğer hücrelerinde görülür. Trans-sinyal yolu ise tüm gp130 eksprese eden hücrelerde ortaya çıkabilir ve pro-inflamatuar tepkilere yol açar (Masjedi ve ark 2018). Bu pro- ve anti-inflamatuar yanıtlar, IL-6, IL-6R ve gp130 ile oluşan bir heksamerik kompleks tarafından ortaya çıkarılır. Bu heksamerik kompleks, JAK'ı etkinleştirir ve bu da, üç farklı sinyal yolunu etkinleştirebilir (Li ve ark 2014). Birinci yolda JAK, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon-3'ün (STAT3) dimerizasyonunu aktive edebilir (Heinrich ve ark 2003). İkinci yolda, MAPK hiperfosforilasyonuna sebep olabilir ve aynı zamanda Ras/Raf yolunu etkinleştirebilir (Bousoik ve Aliabadi 2018). Üçüncü yolda ise, PI3K-PKB/Akt yolağının aktivasyonunu içerir. PI3K/Akt yolu, NF-κB aktivasyonuna katkıda bulunur (Ait-Ghezala ve ark 2007). STAT3, MAPK, PKB/Akt yolakları ve NF-κB'nin aktivasyonu, kanser, multipl skleroz, romatoid artrit, diyabet, anemi, inflamatuar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli patolojik durumlara yol açar. Bu nedenle IL-6, biyokimyasal yollarına bağlı olarak hem sipesifik fizyolojik hem de patolojik

fonksiyonlarda rol oynar. IL-6 aynı zamanda, TNF-α ve IL-1'e yanıt olarak vasküler endotelel hücreler, mononükleer fagositler, aktif T lenfositler, astrositler ve mezengial hücreler tarafından da sentezlenir (Kato ve ark 1990). IL-6, inflamatuar yanıt sürecinde karaciğerden CRP, SAP ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin sentezini uyarır ve salınımını artırır. IL-6 aynı zamanda kardiyak miyositler, nöronal hücreler, hematopoetik hücreler gibi bağışıklık fonksiyonu olmayan hücrelerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu da sağlar (Ishihara ve Hirano 2002). TGF-β aracılığıyla CD4+ T hücrelerinden Th17 farklılaşmasını sağlarken aynı zamanda Treg farklılaşmasını da inhibe eder (Kimura ve Kishimoto 2010). IL-6, CD8+ T hücrelerinin sitotoksik T hücresine farklılaşmasına, aynı zamanda IL-21 sentezini artırarak B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasıyla immünglobulinlerin üretimine neden olur. IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını ve böylece trombosit üretiminde artışı tetikler (Nemeth ve ark 2004). Üreme sisteminde IL-6 spermatogeneze katılır (Hakovirta ve ark 1995). IL-6 ayrıca osteoklastogenez ve osteoklast aktivitesinin indüksiyonu yoluyla kemik metabolizmasında önemli rol oynar (Kurihara ve ark 1988, Tamura ve ark 1993). Kemirgenlerde, IL-6 ekspresyonunun inhibisyonu, osteoklast aktivasyonunun inhibisyonundan kısmen sorumludur (Girasole ve ark 1992, Miyaura ve ark 1995). IL-6, cilt proliferasyonu (Yoshizaki ve ark 1990), megakaryositopoez (Hill ve ark 1991), makrofaj farklılaşması (Chiu ve Lee 1989, Lotem ve ark 1989) ve nöral hücre farklılaşması ve proliferasyonu gibi çeşitli süreçlerde de fonksiyonel roller oynar (Hama ve ark 1989, Keller ve ark 1996). IL-6; alerjenler, solunum yolu virüsleri, egzersiz, çevresel partiküller ve solunan toksik partikülleri içeren çeşitli uyaranlara yanıt olarak akciğerlerdeki epitel hücrelerden, interstisyel fibroblastlardan, makrofajlardan ve diğer inflamatuar hücrelerden de üretilir. Burada aşırı üretilen IL-6, sitokin üretimini (IL-4, IL-13, IL-17 ve IL-21), sIL-6R üretimini ve Treg hücreleri üzerindeki baskılayıcı aktiviteyi içeren CD4 + T hücresi aracılı yanıtları düzenler. Bu aracılar veya yanıtlar, aşırı mukus üretimi ve birikimine sebep olarak ve yine granülositlerden proteaz salımı üzerindeki etkileriyle akciğerlere zarar verirler (Yokoyama ve ark 1995, Doganci ve ark 2005,Celli ve ark 2012, Rincon ve Irvin 2012). IL-6, tümör mikro ortamındaki başlıca sitokindir ve kanser hücrelerini düzensizleştirdiği bilinmektedir. Meme (Dethlefsen ve ark 2013), prostat (Culig ve Puhr 2012), yumurtalık (Macciò ve Madeddu 2013), pankreas (Miura ve ark 2015), akciğer (Chang ve ark 2013), böbrek (Altundag ve ark 2005), rahim ağzı (Wei

ve ark 2003) kanserleri ve multipl miyelom (Singh ve ark 2015) gibi hemen tüm tümör türlerinde aşırı eksprese edilir. IL-6, kanser hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olan önemli bir inflamatuar belirteçtir (Utech ve ark 2012). Klinik çalışmalar, kilo sitabil kontrollere kıyasla kanser kaşektik grupta plazma IL-6 seviyelerinin 11 kat arttığını göstermiştir (Batista ve ark 2013).

IL-6 tarafından başlatılan üç farklı sinyal yolu da hücre proliferasyonuna, farklılaşmasına, apoptozuna, anjiyogenezine ve metastaza neden olan birçok gen ürününü düzenler (Johnston ve Grandis 2011). İskelet kaslarında IL-6 egzersizle hasarlanan kasların tamirinde rol oynar, satellit hücrelerin çoğalmasını ve yeni miyosit oluşumunu destekler. Bununla birlikte anoreksi, kanser, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS) gibi bazı kronik hastalıklarda aşırı IL-6 sentezi kas atrofisine yol açar (Baltgalvis ve ark 2008, Belizário ve ark 2016).

1.7.2. Tümör Nekroz Faktör-α

Tümör nekroz faktör üst familyası, vücutta immunite, inflamasyon ve hücre döngüsü (proliferasyon, farklılaşma, apoptoz) yolaklarında rol oynayan bir grup sitokinden oluşur (Aggarwal ve ark 2012). TNF-α ve TNF-β olmak üzere iki alt grubu bulunan, multifonksiyonel özellikte pro-inflamatuar sitokinlerdir (Hotamışlıgil ve ark 1995). TNF-α makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, mikroglialar, doğal öldürücü (NK) hücreler, astrositler, CD4+ T hücreleri ile CD8+ T hücreleri tarafından salgılanır. 17 kDa molekül ağırlığına sahiptir. TNF-α, hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Birçok dokuda bulunan TNF-α reseptör-1 (TNF-R1) ile birlikte, özellikle immün hücrelerde bulunan TNF-α reseptör-2 (TNF-R2) olmak üzere 2 farklı reseptöre bağlanarak aktivite gösterir (Chen ve Goeddel 2002). TNF-R1 birçok fizyolojik sürecin başlamasında etkili iken, TNF-R2 ise yalnızca yardımcı reseptör görevinde bulunur (Feldmann ve Maini 2001). TNF-R1, kaspaz yoluyla apoptozu indükleyebilen ölüm alanlarını içeren ölüm reseptör protein ailesine aittir (Wang ve ark 2013). TNF-R2 ise etkinin fosforilasyonu ve ardından AKT aktivasyonu yoluyla hayatta kalmayı destekler (Al-Lamki ve ark 2013).TNF reseptörleri, intrinsik kinaz aktivitesinden yoksundur ve aşağı yönde sinyallemeye aracılık etmek için TNF reseptörü ile ilişkili faktörleri (TRAF) kullanır**.** TRAF6, sitokinlere ve bakteriyel ürünlere yanıt olarak NF-κB,

MAPK ve PI3K/AKT dahil olmak üzere birçok reseptör aracılı sinyal yolunun aktivasyonunda önemli roller oynar**.** Düzenli egzersiz, yaşlı insanlarda ve farelerde sistemik TNF-α seviyelerini düşürür. Aynı zamanda TRAF6 ekspresyonunu da azaltır ve kardiyomiyositlerde NF-κB aktivasyonunu inhibe eder. TNF-α, TNF-R1 yoluyla hastalıklarla ilişkili kas kaybında rol oynar ve ciddi vücut ağırlığı kaybına neden olabildiği için kaşeksin veya kaşektin olarak da adlandırılır (Libert ve ark 2015). Yüksek TNF-α seviyeleri kanser ve KOAH hastalarında (Utech ve ark 2012, Bilir ve ark 2015) ve fiziksel aktivitesi azalmış sedanterlerde (Breen ve ark 2013) kas kaybı ile korelasyon gösterir (Remels ve ark 2010).TNF-α ile ilgili olarak, sağlıklı gönüllülerde sistemik TNF-α infüzyonunun protein yıkımını artırdığı ve protein sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (Bach ve ark 2013).

TNF-α, pro-inflamatuar yanıt oluşumunda oynadığı rol üzerinden kanser, obezite, tip 2 DM başta olmak üzere birçok kronik hastalıkta metabolizma üzerine etkilidir (Heber ve Aggarwal 2014). TNF-α, farklı tip hücre ve dokularda çok geniş biyolojik aktivitelere sahiptir. Kaşeksi, neoplastik doku yıkımı ve tümöre bağlı olarak lokal ve sistemik bazı etkilerden sorumludur (Peschon ve ark 1998). Obezite ve tip 2 DM'de artan adipoz doku miktarı ile paralel olarak serum ve dokulardan salınan TNF-α'da artar (Ziccardi ve ark 2002). Sentez ve salınımını başlatan farklı uyaranlar söz konusudur. Gram-pozitif bakteriler, virüsler, parazitler ve tümör hücreleri, immun kompleks oluşumu, kompleman sistemin aktivasyonu, IL-1, IL-2 ve IFN-Ɣ sentez ve salınımı artırırken, IL-10 ve prostaglandinler ise salınımını baskılarlar (Tseng ve ark 2018).

TNF-α bağışıklık sisteminde T-hücre proliferasyonunu, MHC kılas 1 ve 2 salınımını artırır ve IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin sentezlerini uyarır (Duff 1993). Aktive makrofajlardan salınan TNF-α akut faz proteinlerinin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybı gibi sistemik durumlara sebep olur. Endotel üzerinde de lökosit adezyonu, prokoagülan aktivite ve trombosit aktive faktör (TAF) aktivasyonuna sebep olur. TNF-α kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu artırır ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve kemotaksisini de sağlar (Bienvenu 1995, Armstrong 1996).

1.7.3. Akut ve Düzenli Egzersizin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

Egzersiz sırasında lökosit sayısı istirahate göre dört kata kadar artabilir (Özdurak 2009). Hücresel immün yanıtta egzersiz ile ilgili değişikliklere sebep olan mekanizmalar multifaktöriyeldir. Sadece hormonal ve metabolik değişiklikler ile değil, aynı zamanda egzersize bağlı oksidatif stres ve değişmiş gen ekspresyonu ile de ilişkilidir (Vider 2001). Ağır ve uzun süreli egzersizler, immün sistem fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olan sayısız hormonal ve biyokimyasal değişikliklere neden olur (Gleeson ve Bishop 2000).

Düzenli olarak yapılan orta ve hafif yoğunluktaki egzersizler bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve gelişmesine katkı sağlar. İmmün hücreler akut egzersizin etkilerine düzenli egzersize göre çok daha duyarlı görünmektedir. Genel olarak, ılımlı sürede (< 60 dak) ve düşük yoğunluktaki (< % 60 $VO_{2\ maks}$) egzersizler, yüksek yoğunluklu egzersizlere göre daha az stres ve hasar oluşturur. Yoğun egzersizde nötrofil fonksiyonları daha az olmak üzere monosit, T lenfosit, B lenfosit ve NK hücre fonksiyonları daha fazla azalır. İmmün sistem baskılanır dolayısıyla üst solunum yolları infeksiyonu gelişme sıklığı artar. Orta şiddetteki düzenli egzersizde ise makrofaj fonksiyonlarında bir miktar, NK hücre fonksiyonlarında bariz bir şekilde olmak üzere artış görülür (Artıs 2009). Egzersiz, KAH´nın birincil ve ikincil önlenmesi için terapötik bir stratejidir (Anderson ve ark 2016, Alves ve ark 2016). Swardfager ve ark (2012) egzersizin KAH hastalarında CRP, fibrinojen, IL-6 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1'in (VCAM-1) seviyelerinde azalma ile birlikte inflamatuar aktiviteyi azaltabileceği sonucuna varılmıştır.

1.7.4. Egzersizin IL–6 ve TNF-α Seviyeleri *á*zerine Etkisi

Direnç egzersizleri sırasında egzersiz şiddeti yoğun ve süresi de uzun olduğunda kaslarda aşırı çalışma ve yorgunluğa bağlı olarak ağrı ve hasar meydana gelir. Hasar oluşan bölgeye ve metabolik olarak aktif dokulara plazma proteinleri ve lökositler göç ederek inflamatuar yanıtını başlatırlar. Sitokinler (TNF-α, IL-1α/β, IL-6) ile birlikte çalışan interferonlar inflamasyonun düzenlenmesine yardımcı olurlar (Hulsmans ve Holvoet 2010, Van Diepen ve ark 2013). Martinez ve ark (2015) 4 aşamalı bir bisiklet yarışında 8 bisikletçi ile yaptıkları çalışmada, yarışma sonrası 3. saatte TNF-α seviyesinde 2,7 kat, IL-6 seviyesinde ise 1,4 kat artış tespit etmişlerdir.

Ernberg ve ark (2016) fibromiyaljili hastalarda direnç egzersizlerinin plazma TNF-α seviyesinde azalmaya, plazma IL-6 ve IL-8 seviyelerinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Hangelbroek ve ark (2017) 24 haftalık direnç egzersizinin plazmada TNF-α ve IL-6 seviyelerinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Windsor ve ark (2018) yoğun bir şekilde kardiyorespiratuar egzersiz yaptırılan deneklerde plazma IL-6 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir.

Başlangıçta pro-inflamatuar sitokin olarak tanımlanan IL-6'nın daha sonra anti-inflamatuar özellikleri de tepit edilmiştir (Kristiansen ve Mandrup-Poulsen 2017). In vivo olarak monositlerden, makrofajlardan, fibroblastlardan ve vasküler endotelyal hücrelerden de salgılanan IL-6, makrofajlardan salındığında NF-κB sinyal yolunu izleyerek pro-inflamatuar etki gösterirken, iskelet kasından salındığında Ca/NFAT ve MAPK yollarını izleyerek anti-inflamatuar etki gösterir (Pedersen 2011). IL-6'nın inflamasyonu ne yönde etkileyeceği hangi hücreden salındığına göre değişmektedir. Egzersize bağlı olarak IL-6 seviyesinin yükselmesi inflamasyonu baskılayıcı yönde etkilerken, makrofajların sekresyonuna bağlı olarak IL-6 seviyesindeki artış ise sistemik inflamasyonu ve periferik insülin direncini tetikleyen bir etki yapar (Pedersen 2011).

Tek ekstremiteyi içeren egzersiz protokolleri sonrası iskelet kasından sistemik dolaşıma IL-6 salınımının olduğunun gösterilmesi IL-6 ile ilgili çalışmalarda önemli bir aşama olmuştur (Steensberg ve ark 2000). Egzersizi takiben IL-6 seviyesi katlanarak artar ve egzersiz bitiminden sonra düşmeye başlar. IL-6 seviyesindeki artış egzersizin süresi, şiddeti, aktive olan kas kitlesinin büyüklüğü, açlık, tokluk ve kas glikojen depolarının durumundan etkilenir. En belirgin IL-6 artışı birçok büyük kas grubunun katıldığı koşu egzersizi sonrasında tespit edilmiştir. Glikojen depoları boş olduğunda ve açlıkta IL-6 salınımı daha belirgin olur (Febbraio ve ark 2002). Fischer (2006) 40 dakikalık orta ve yüksek şiddetli egzersiz protokolleri sonrasında IL-6'nın arttığını göstermiştir.

Bu tez projesinin amacı elit ve genç erkek profesyonel yol bisikletçilerinde müsabaka öncesi ve sonrasında PTX-3, GDF-15, TNF-α ve IL-6 seviyelerini değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Katılımcı Seçimi

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08.03.2017 tarih ve 2017/86 sayı ile onay alındı. Çalışma Torku Şekerspor Bisiklet Takım'ında yarışan iki grup bisikletçi üzerinde gerçekleştirildi. Birinci grubu 20-36 yaş arasındaki elit bisikletçiler oluştururken ikinci grubu 17-18 yaşları arasındaki genç erkek bisikletçiler oluşturdu.

Çalışmaya başlamadan sporculara çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Katılımcıların tamamının vücut kitle indeksi 25'in altındaydı. Bütün katılımcıların akut veya kronik herhangi bir rahatsızlığı yoktu. Ayrıca hiçbirinin sigara içme ve alkol kullanma alışkanlığı yoktu ayrıca, anti-inflamatuar veya steroid benzeri ilaçları kullanan sporcu da yoktu.

Katılımcılarda; birinci grubu oluşturan sporcularda en az 2 yıldır düzenli olarak haftada 3 gün günde ortalama 2 saat Borg skalasına göre 15-16 şiddetinde antreman programı, ikinci grubu oluşturan sporcularda ise en az 1 yıldır düzenli olarak haftada 3 gün günde yaklaşık 2 saat Borg skalasına göre 15-16 şiddetinde antreman programı uyguluyor olmaları şartı arandı ve program haricinde kalanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu çalışma iki farklı yarış sırasında gerçekleştirildi.

1. yarış, 116,4 km mesafeli Uluslararası Mevlana Bisiklet Turu Konya etap yarışı idi. Bu yarışa katılan 8 elit erkek bisikletçiden oluşan 1. grup sporculardan yarış öncesi istirahat halinde, yarış bittikten hemen sonra, yarış bitiminden sonraki 1. ve 3. saatlerde kan örnekleri alındı.

2. yarış, Türkiye Bisiklet Federasyonunun düzenlediği 122,5 km mesafeli Genç Erkek Ferdi Klasmanı Konya Etabı Ulusal yarış idi. Bu yarışa katılan 8 genç erkek bisikletçiden oluşan 2. grup sporculardan yarış öncesi istirahat halinde, yarış bittikten hemen sonra, yarış bitiminden sonraki 1. ve 3. saatlerde kan örnekleri alındı.

2.2. Antropometrik Ölçümler

Çalışma öncesinde araştırmaya katılan sporcuların antropometrik ölçümleri yapıldı. Boy uzunlukları anatomik duruşta, spor kıyafetiyle ve ayakkabısız olarak stadiometre ile cm cinsinden ve vücut ağırlıkları dijital tartı ile kg cinsinden kaydedildi. Sporcuların vücut kütle indeksleri (VKİ) = kilo (kg)/(boy (cm))² formülü kullanılarak hesaplandı.

2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Sporculardan kan örnekleri tecrübeli bir hemşire tarafından oturur vaziyette EDTA'lı tüplere alındı. Kan almak için antekupital bölgedeki brakial ven kullanıldı. Alınan kan örnekleri 4100 rpm'de 15 dk +4 °C'da santrifüj edilip (Nüve NF-1200R, Ankara, Türkiye) plazma örnekleri ayrıldı. Örnekler analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

2.4. Labarotuar Analizleri

2.4.1. PTX-3 Seviyelerinin Analizi

Plazma PTX-3 düzeyleri ticari kit kullanılarak ve kit protokolü uygulanarak (Kat No: MBS772804, MyBioSource ELISA Kits, ABD) ölçüldü. Bu kit sandviç prensibine göre çalışan, kullanıma hazır katı fazlı enzim-bağlı immunosorbent analiz kitiydi. Analizden önce, tüm reaktifler ve plazma örnekleri oda sıcaklığına (20-25 °C) getirildi. İnsan PTX-3'e duyarlı antikorlarla kaplı standart kuyucuğuna 50 µl standart, örnek kuyucuğuna ise 10 µl örnek eklendi. Örnek kuyucuğuna 40 µl seyreltici eklenerek örnek dilüe edildi. Daha sonra standart ve örnek kuyucuklarının her birine 100 µl horseradish peroxidase (HRP) konjugat reaktifi eklendi. Kuyucuklar kapatıldıktan sonra 37 °C'de 60 dk karıştırılarak inkübe edildikten sonra 350 µl yıkama solüsyonu ile her seferde 1 dk beklenerek 5 kez yıkandı. Daha sonra, önce her bir kuyucuğa 50 µl kromojen A solüsyonu sonra 50 µL kromojen B solüsyonu eklendi ve karıştırılıp renk gelişimi için ışıktan uzak tutularak 37 °C'de 15 dk inkübe edildi. Enzim reaksiyonu, 50 µl'lik durdurma çözeltisi ilave edilmesiyle durduruldu ve 450 nm'de absorbası ölçüldü ve insan PTX-3 standartlarının konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans eğrisi çizilerek numunelerin PTX-3 konsantrasyonları standart eğriden belirlendi. PTX-3 seviyeleri ng/ml olarak ifade

edildi. Bu kit için intra-assay CV < % 10, inter-assay CV < % 15 ve en düşük ölçüm değeri 0,1 ng/ml idi.

2.4.2. GDF- 15 Seviyelerinin Analizi

Plazma GDF-15 düzeyinin analizi için İnvitrogen ELISA Kiti (Kat. No: BMS2258, Viyana Avusturya) kullanıldı. Analizler kit içerisinden çıkan kullanım kılavuzuna uygun olarak yapıldı. Kullanmadan önce tüm reaktif ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. Daha sonra tüm kuyucuklar 400 µl yıkama tamponu ile 10-15 sn yıkandı. Standart kuyucuklara 100 µl standart ve örnek kuyucuklarına da 50 µl örnek ve 50 µl sample diluent eklendi. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µl taze hazırlanmış biyotin konjugat solüsyonu eklendi ve hafif çalkalayarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Daha sonra 400 µl yıkama tamponu ile 4 defa yıkandı ve tüm kuyucuklara 100 µl streptavidin HRP çözeltisi eklendi. Hafif çalkalayarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Kuyucuklar yeniden yıkama tamponu ile 4 defa yıkandı ve her kuyucuğa 100 µl TMB reaktifi eklendi. Oda sıcaklığında karanlıkta 30 dk inkübe edildi. Daha sonra kuyucukların her birine 100 µl durdurma solüsyonu eklendi. Kuyucuklarda koyu mavi renk gelişti. Her bir kuyucuğun optik yoğunluğu spektrofotometre kullanılarak 450 nm dalga boyunda ölçüldü. GDF-15 seviyeleri pg/ml olarak ifade edildi. Bu kit için intra-assay CV = % 4,2, inter-assay CV = % 2,9 ve en düşük ölçüm değeri 0,589 pg/ml idi.

2.4.3. IL-6 Seviyelerinin Analizi

Plazma IL-6 düzeyinin analizi için İnvitrogen ELISA Kiti (Kat. No: BMS213-2, Viyana, Avusturya) kullanıldı. Analizden önce tüm reaktif ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. Daha sonra tüm kuyucuklar 400 µl yıkama tamponu ile yıkandı. Standart kuyucuklara 100 µl standart ve örnek kuyucuklarına 50 µl örnek ve 50 µl analiz tamponu eklendi. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µl taze hazırlanmış biyotin-konjugatı eklendi ve hafif çalkalayarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Daha sonra 400 µl yıkama tamponu ile 4 defa yıkandı ve 100 µl streptavidin HRP çözeltisi eklendi. Hafif çalkalayarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Kuyucuklar yeniden yıkama tamponu ile 4 defa yıkandı ve her kuyucuğa 100 µl TMB reaktifi eklendi. Oda sıcaklığında karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra kuyucuklardan her birine 100 µl durdurma solüsyonu eklendi. Kuyucuklarda

koyu mavi renk gelişti. Her bir kuyucuğun renk yoğunluğu spektrofotometre kullanılarak 450 nm dalga boyunda ölçüldü. IL-6 seviyeleri pg/ml olarak ifade edildi. Bu kit için intra-assay CV = % 3,4, inter-assay CV = % 5,2 ve en düşük ölçüm değeri 0,92 pg/ml idi.

2.4.4. TNF-α Seviyelerinin Analizi

Plazma TNF-α seviyelerinin analizi için eBioscience ELISA Kiti (Kat. No: BMS223-4 Viyana, Avusturya) kullanıldı. Analizden önce tüm reaktif ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. Daha sonra tüm kuyucuklar 400 µl yıkama tamponu ile yıkandı. Standart kuyucuklara 100 µl standart ve örnek kuyucuklarına 50 µl örnek ve 50 µl analiz tamponu eklendi. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µl taze hazırlanmış biyotin-konjugatı eklendi ve hafif çalkalayarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Daha sonra 400 µl yıkama tamponu ile 4 defa yıkandı ve 100 µl streptavidin HRP çözeltisi eklendi. Hafif çalkalayarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Kuyucuklar yeniden yıkama tamponu ile 4 defa yıkandı ve her kuyucuğa 100 µl TMB reaktifi eklendi. Oda sıcaklığında karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra kuyucuklardan her birine 100 µl durdurma solüsyonu eklendi. Kuyucuklarda koyu mavi renk gelişti. Her bir kuyucuğun renk yoğunluğu spektrofotometre kullanılarak 450 nm dalga boyunda ölçüldü. TNF-α seviyeleri pg/ml olarak ifade edildi. Bu kit için intra-assay CV = % 6,0, inter-assay CV = % 7,4 ve en düşük ölçüm değeri 2,3 pg/ml idi.

2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS 16,0 for Windows (Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Karşılaştırmalar elit bisikletçi (grup 1) ve genç bisikletçi (grup 2) grupları arasında ve grup içinde yapıldı. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verildi. Verilerin normallik analizi Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi öncesi sonrası karşılaştırmaları repeated measues ANOVA testi ile yapıldı. $p< 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Grupların demografik özellikleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında 2. grubun yaşı 1. gruba göre daha düşükken ($p<0,05$), boy, kilo ve VKİ bakımından fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3.1. Grupların demografik özellikleri.

	1. Grup (n = 8)	2. Grup (n = 8)	P
Yaş (yıl)	24,87±4,35	17,50±0,53	**P<0,05**
Boy (cm)	179,00±6,18	177,00±5,70	P>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	70,00±5,78	70,12±3,63	P>0,05
VKİ (kg /m²)	22,06±1,04	22,42±1,24	P>0,05

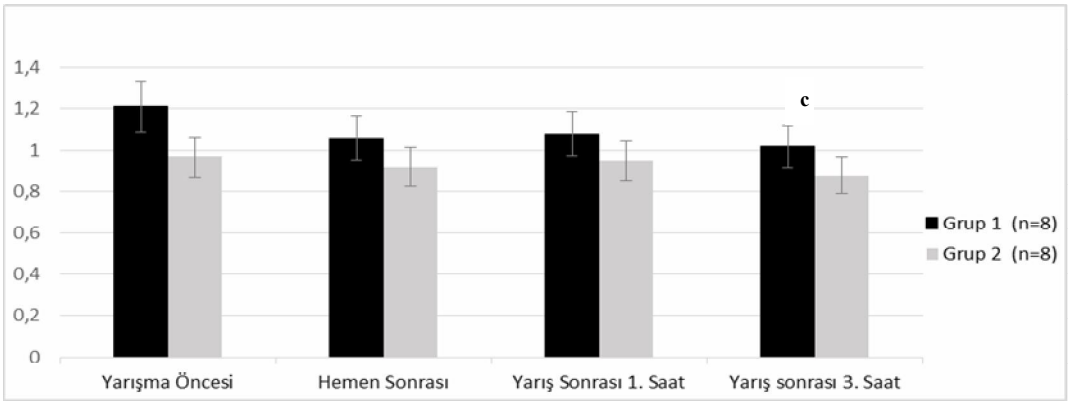
Tüm veriler ortalama ±SS olarak verilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. VKİ: Vücut kitle indeksi.

Grupların PTX-3 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri Tablo 3.2 ve Şekil 3.1'de verilmiştir. 1.grupta PTX-3 değeri yarış sonrası 3. saatte 1. saate göre düşüktü ($p<0,05$). PTX-3 seviyeleri bakımından gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3.2. Grupların PTX-3 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri.

PTX-3	Yarışma Öncesi	Hemen Sonrası	Yarış Sonrası 1. Saat	Yarış sonrası 3. Saat
Grup 1 (n=8)	1,21±0,34	1,06±0,18	1,08±0,16	1,02±0,16^{C}
Grup 2 (n=8)	0,97±0,28	0,92±0,28	0,95±0,29	0,88±0,21

PTX-3:Pentraksin 3. Tüm veriler ortalama ±SS olarak verilmiştir. ^{C} yarış sonrası 1. saate göre $p<0,05$.



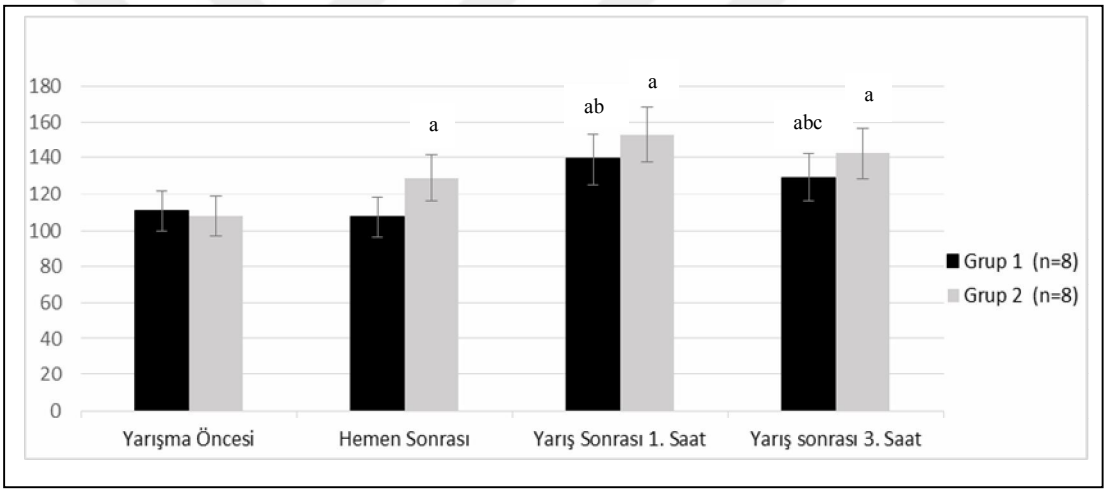
Şekil 3.1. Grupların PTX-3 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. PTX-3: Pentraksin 3. Tüm veriler ortalama ±SS olarak verilmiştir. ^{C} yarış sonrası 1. saate göre $p<0,05$.

Grupların GDF-15 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri Tablo 3.3 ve Şekil 3.2'de verilmiştir. GDF-15 seviyeleri 1. Grupta yarış sonrası 1. ve 3. saatlerde yarış öncesine ve yarıştan hemen sonrasına göre yüksekti, ayrıca yarış sonrası 3. saatte yarış sonrası 1. saate göre düşüktü ($p<0,05$). 2. Grupta ise yarıştan hemen, 1 ve 3 saat sonra yarış öncesine göre yüksekti ($p<0,05$). Gruplar arasında GDF-15 seviyeleri bakımından fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3.3. Grupların GDF-15 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri.

GDF- 15	**Yarışma Öncesi**	**Hemen Sonrası**	**Yarış Sonrası 1. Saat**	**Yarış Sonrası 3. saat**
Grup 1 (n=8)	110,98±22,32	107,46±23,32	139,26±27,33[ab]	128,97±15,22[abc]
Grup 2 (n=8)	107,65±10,89	128,69±20,72[a]	153,15±18,60[a]	142,29±11,92[a]

GDF-15: Büyüme farklılaşma faktörü-15. Tüm veriler ortalama ±SS olarak verilmiştir. [a] yarışma öncesine göre, [b] 1 saat sonrasına göre, [c] 3 saat sonrasına göre $p<0,05$.



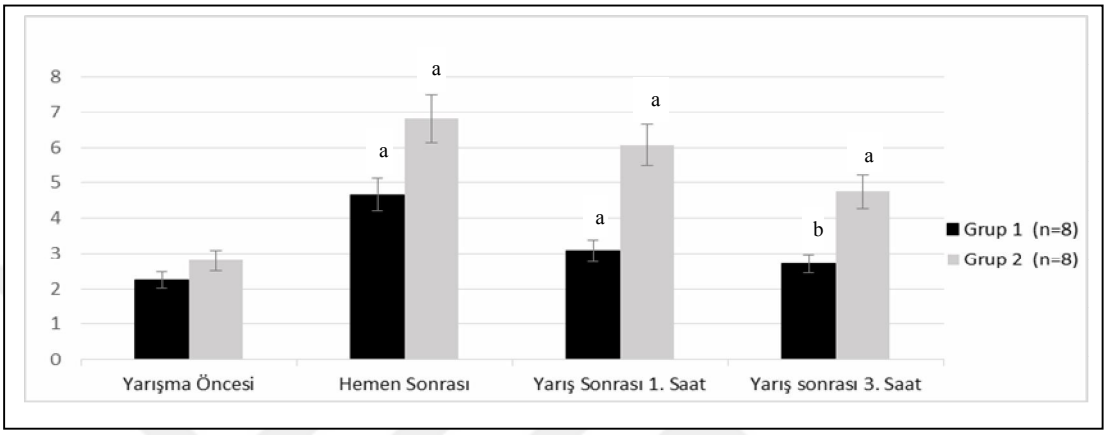
Şekil 3.2. Grupların GDF-15 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. GDF-15: Büyüme farklılaşma faktörü-15. Tüm veriler ortalama ±SS olarak verilmiştir. [a] yarışma öncesine göre, [b] 1 saat sonrasına göre, [c] 3 saat sonrasına göre $p<0,05$.

Grupların IL-6 seviyeleri ve zamana bağlı değişiklikleri Tablo 3.4 ve Şekil 3.3'te verilmiştir. 1. grupta IL-6 seviyesi yarıştan hemen ve 1 saat sonra yarışma öncesine göre yüksekti ($p<0,05$). Yarıştan 3 saat sonra ise hemen sonrasına göre düşüktü ($p<0,05$). 2. grupta IL-6 seviyesi yarıştan hemen, 1 ve 3 saat sonra yarış öncesine göre yüksekti ($p<0,05$). Gruplar arasında IL-6 seviyeleri bakımından fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3.4. Grupların IL-6 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri.

IL-6	Yarışma Öncesi	Hemen Sonrası	Yarış Sonrası 1. Saat	Yarış Sonrası 3. Saat
Grup 1 (n=8)	2,25±0,41	4,65±1,41[a]	3,09±0,92[a]	2,72±0,66[b]
Grup 2 (n=8)	2,81±1,44	6,81±1,94[a]	6,07±2,42[a]	4,75±2,23[a]

IL-6: İnterlökin 6. Tüm veriler ortalama ±SS olarak verilmiştir. [a] yarışma öncesine göre, [b] hemen sonrasına göre p<0,05.



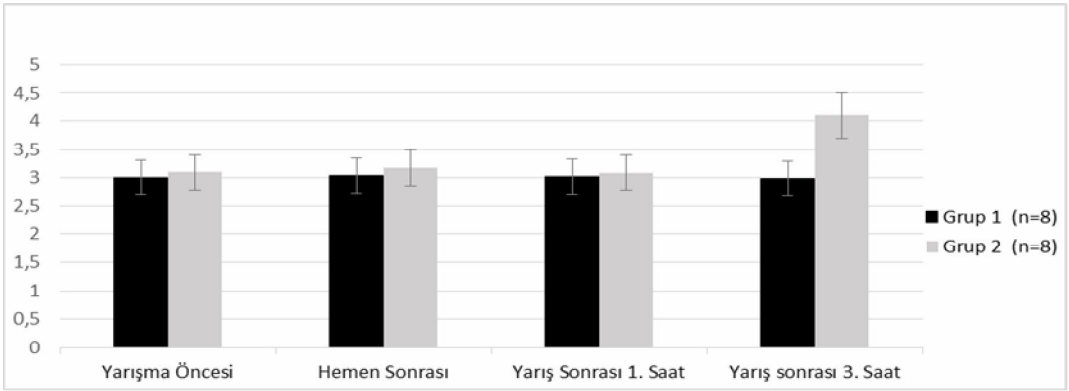
Şekil 3.3. Grupların IL-6 değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. IL-6: İnterlökin 6. Tüm veriler ortalama ±SS olarak verilmiştir. [a] yarışma öncesine göre, [b] hemen sonrasına göre p<0,05.

TNF-α seviyeleri bakımından hem zamana karşı hem de gruplar arasında fark yoktu (p>0,05) (Tablo 3.5, Şekil 3.4).

Tablo 3.5. Grupların TNF-α değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri.

TNF-α	Yarışma Öncesi	Hemen Sonrası	Yarış Sonrası 1. Saat	Yarış Sonrası 3. Saat
Grup 1 (n=8)	3,01±0,04	3,04±0,05	3,02±0,04	2,99±0,03
Grup 1 (n=8)	3,10±0,14	3,18±0,19	3,09±0,07	4,10±3,05

TNF-α: Tümör nekroz faktör alfa. Tüm veriler ortalama ±SS olarak verilmiştir.



Şekil 3.4. Grupların TNF-α değerleri ve zamana bağlı değişiklikleri. TNF-α:Tümör nekroz faktör alfa. Tüm veriler ortalama ±SS olarak verilmiştir.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı elit ve genç erkek profesyonel yol bisikletçilerinde müsabakaya PTX-3, GDF-15, TNF-α ve IL-6 cevaplarını değerlendirmekti.

Yürüme, koşma ve yüzme gibi büyük kas gruplarının kullanıldığı aktvitelerin düzenli olarak yapılması egzersiz kapasitesini, dayanıklılığı ve kas gücünü artırarak kardiyovasküler kapasitenin gelişimine katkı sağlar. Düzenli yapılan fiziksel aktivite aynı zamanda koroner arter hastalığı gelişimini de engeller (Thompson ve ark 2003).

Çalışmamızda plazma PTX-3 konsantrasyonu müsabaka öncesinde ve sonrasında gruplar arasında farklı değildi. Müsabaka sonrasında sadece elit grupta müsabakadan 3 saat sonra 1. saate göre azalmıştı. Egzersizin PTX-3 seviyeleri üzerine etkileri son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Yapılan çalışmalarda istirahatte plazma PTX-3 seviyelerinin sporcularda sedanterlere göre yüksek olduğu bildirilmiştir (Miyaki ve ark 2011, Karakuyu ve ark 2017). Ayrıca egzersiz antremanının dolaşımdaki PTX-3 seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Miyaki ve ark 2012). Bununla birlikte, çalışmamızda elit ve genç gruplar arasında PTX-3 seviyeleri bakımından fark olmaması iki grubunda form durumlarının birbirlerine yakın olmasına bağlanabilir. PTX-3'ün inflamasyon ve obezitede de etkili olduğu düşünülmektedir. Slusher ve ark (2018) aerobik olarak antremanlı (15) ve sedanter (15) olmak üzere 30 kişiyle yaptıkları bir çalışmada, akut maksimal egzersize yanıt olarak PTX-3'ün potansiyel olarak monositlerden anti-inflamatuar bir yanıt başlatmada etkili olduğunu göstermişlerdir. Asako ve ark (2019) obez bireylerle yaptıkları bir çalışmada, uygun diyet ve egzersiz sonucunda normal kiloya ulaşanlarda PTX-3 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Akut egzersize PTX-3 cevabıyla ilgili mevcut literatürde sınırlı sayıda çalışma vardır. Nakajima ve ark (2010) sedanter bireylerde tüketici ve direnç egzersizlerinden hemen sonra PTX-3 seviyelerinin arttığını ancak, anaerobik eşiğin % 70'inde yapılan egzersizden sonra ise değişmediğini göstermiştir. Rinnov ve ark (2013) sporcularda VO_{2maks}'ın% 50'sinde 3 saatlik bisiklet egzersizi sırasında PTX-3 seviyelerinin 2 kat artığını, egzersizden 6 saat sonra artışın devam ettiğini ve 24 saat sonra ise istirahat değerine döndüğünü bildirmişlerdir. Estebanez ve ark (2020) yaşlılarla yaptıkları bir çalışmada, düzenli aerobik egzersiz sonrası oksidatif stres tepkisine bakılmaksızın PBMC'de PTX-3 ekspresyonunun ve PTX-3/TLR-4 oranlarının azaldığını

göstermişlerdir. Bu bulgular PTX-3 seviyelerinin egzersizin şiddeti, süresi ve sporcunun form durumu gibi faktörlerden etkilendiğini göstermektedir.

Çalışmamızda plazma GDF-15 seviyeleri elit ve genç bisikletçiler arasında farklı değildi. Ayrıca plazma GDF-15 seviyeleri elit bisikletçilerde müsabakadan 1 ve 3 saat sonra müsabaka öncesine ve hemen sonrasına göre artarken 3 saat sonra 1. saate göre azalmıştı. Genç sporcularda ise müsabakadan sonraki tüm ölçüm zamanlarında müsabaka öncesine göre artmıştı. GDF-15 ile ilgili yapılan çalışmalar GDF-15'in hem anti-proliferatif ve hemde anti-apoptotik özelliklere sahip kardiyoprotektif bir sitokin olduğunu göstermektedir (Munk ve ark 2011). GDF-15 eksik farelerde aterosklerotik lezyon oluşumunda önemli bir azalma gösterilmiştir (Jager ve ark 2011, Bonaterra ve ark 2012). Yine in vivo olarak, iskemik yaralanma oluşturulan miyokard dokusunda, kardiyomiyositlerde enfarktüs alanında GDF-15 immünoreaktivitesinde artış bildirilmiştir (Kempf ve ark 2006). Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda dolaşımda yüksek GDF-15 seviyeleri bildirilmiş ve inflamatuar biyobelirteçlerle korele edilmiştir (Wollert ve ark 2007, Bonaca ve ark 2011, Wollert ve ark 2012). Hagstrom ve ark (2017), stabil koroner kalp hastalığı olan 14577 hastada GDF-15 düzeylerini incelemişler ve GDF-15 düzeylerinin kardiyovasküler ölüm, ani ölüm, kalp yetmezliğine bağlı ölüm ve kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatışla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. GDF-15'in plazmadaki konsantrasyonlarının koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kısa ve uzun süreli mortaliteyi önceden tahmin etmek için kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Munk ve ark 2011, Heringlake ve ark 2013).

Tchou ve ark (2009) dolaşımdaki GDF-15 seviyelerinin ultra maraton yarışından sonra arttığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Sanchis-Gomar ve ark (2013) futbol maçından sonra GDF-15 seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlememişlerdir. Galliera ve ark (2014) rugby oyuncuları ile yaptıkları bir çalışmada sezon öncesi ve sezon sonrası GDF-15 seviyeleri ölçülmüş ve sezon sonrasında GDF-15 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Kleinert ve ark (2018) 7 sağlıklı erkek ile yaptıkları 60 dakikalık şiddetli submaksimal egzersiz çalışmasında, egzersiz sonrasında egzersiz öncesine göre GDF-15 seviyelerinde anlamlı bir artış tespit etmişlerdir. Karakuyu ve ark (2017) adelosan yüzücülerle yaptıkları bir

çalışmada yüzücüler ile sedanter kontrol grupları arasında GDF-15 seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Conte ve ark (2020) GDF-15'in ileri yaştaki ve aktif olmayan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek, bisikletçiler gibi aktif kişilerde yarış öncesi önemli ölçüde daha düşük seviyelerde olduğu tespit etmişlerdir. Yarış sonrası ise bisikletçilerde dramatik bir şekilde GDF-15 seviyesinde artış tespit bildirilmiştir. Aynı zamanda GDF-15 ile lökosit seviyeleri arasında önemli ölçüde pozitif ilişki saptamışlardır. Birlikte ele alındığında bu veriler, GDF-15'in azalmış kas performansı ve artmış inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Zhang ve ark (2019) obez kişilerle yaptıkları bir çalışmada 12 haftalık aerobik egzersiz ve uygun diyet ile hem vücut yağ kütlesinde azalma hem de plazma GDF-15 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar GDF-15'in obezite tedavisinde hedef olarak rolünü düşündürmektedir. Bu çalışmada bizim elde ettiğimiz bulgular ise, akut egzersize GDF-15 cevabının egzersizin tipine, şiddetine ve süresine bağlı olabileceği gibi sporcuların antreman durumuyla da ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

İskelet kaslarının kasılması metabolizma, sitokin üretimi ve inflamasyon üzerine etkilidir. Sitokinler metabolizmanın enfeksiyon, doku hasarı ve inflamasyona karşı oluşturduğu bağışıklık yanıtında düzenleyici rollere sahiptirler (Dinarello 2000). Homestazın korunması için pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etki gösterebilirler. TNF-α ve IL-1$_\beta$ pro-inflamatuar sitokinler, IL-4 ve IL-10 ise güçlü anti-inflamatuar sitokinlerdir. IL-6 hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar etki gösterebilen sitokindir (Calder ve ark 2013). IL-6 iskelet kaslarında egzersizle hasarlanan kasların tamirinde rol oynar, satellit hücrelerin çoğalmasını ve yeni miyosit oluşumunu destekler (Baltgalvis ve ark 2008, Belizário ve ark 2016). IL-6, egzersiz sırasında seviyesi yükselen ilk sitokindir. Dolaşımdaki IL-6 seviyesi akut egzersize cevap olarak katsayılı bir şekilde 100 kata kadar artar (Pedersen 2011). IL-6 seviyesindeki artış egzersizin süresi, şiddeti, aktive olan kas kitlesinin büyüklüğü, açlık, tokluk ve kas glikojen depolarının durumundan etkilenir. Tüketici egzersizden sonra belirgin bir şekilde artan IL-6 seviyeleri birçok çalışmada tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. 6 dakikalık yoğun bir egzersizden sonra plazma IL-6 seviyesinde 2 katlık bir artış olduğu bildirilmiştir (Nielsen ve ark 1996). % 25 eğim ve VO_{2maks}'ın % 75'inde gerçekleştirilen bir koşu bandı egzersizinden 30 dk sonra kandaki IL-6 seviyesi önemli ölçüde artmış ve 2,5 saatlik koşudan sonra ise en yüksek seviyelere

ulaşmıştır (Ostrowski ve ark 1998). Martinez ve ark (2015) 4 aşamalı bir bisiklet yarışında 8 bisikletçi ile yaptıkları çalışmada, yarışma sonrası 3. saatte TNF-α seviyesinde 2,7 kat, IL-6 seviyesinde ise 1,4 kat artış tespit etmişlerdir. Hangelbroek ve ark (2017) 24 haftalık direnç egzersizinin plazmada TNF-α ve IL-6 seviyelerinde anlamlı artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Windsor ve ark (2018) yoğun bir şekilde kardiyorespiratuar egzersiz yaptırılan deneklerde plazma IL-6 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir. Mevcut litaratürlerle uyumlu olarak bu çalışmada da plazma IL-6 seviyeleri egzersizden sonra hem elit hemde genç grupta artmıştır. Bununla birlikte, TNF-α seviyeleri her iki grupta da müsabakaya bağlı olarak değişiklik göstermemiştir.

.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular, profesyonel yol bisikletçilerinde müsabakaya yanıt olarak GDF-15 ve IL-6 seviyelerinde önemli değişikler meydana geldiğini ve bu değişikliklerin genç bisikletçilerden ziyade elit bisikletçilerde daha belirgin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu belirteçlerdeki değişimin nedenlerini ve kaynaklarını belirlemek için özellikle deney hayvanlarıyla olmak üzere daha detaylı moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

Abderrahim-Ferkoune A, Bezy O, Chiellini C, Maffei M, Grimaldi P, Bonino F, Moustaid-Moussa N, Pasqualini F, Mantovani A, Ailhaud G, Amri EZ, 2003. Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNFalpha-induced secreted protein of adipose cells. J Lipid Res, 44, 994–1000.

Abdullah M, Berthiaume JM, Willis MS, 2018. Tumor necrosis factorreceptor-associated factor 6 as a nuclear factor kappa B-modulatingtherapeutic target in cardiovascular diseases: at the heart of it all. Transl Res, 195, 48–61.

Abergel E, Linhart A, Chatellier G, Gariepy J, Ducardonnet A, Diebold B, Menard J, 1998. Vascular and cardiac remodeling in world class professional cyclists. Am Heart J, 136, 818-23.

Abulizi P, Loganathan N, Zhao D, Mele T, Zhang Y, Zwiep T, Liu K, Zheng X, 2017. Growth differentiation factor-15 deficiency augments inflammatory response and exacerbates septic heart and renal injury induced by lipopolysaccharide. Sci Rep, 7, 1037.

Adela R, Banerjee SK, 2015. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: A translational prospective. J Diabetes Res, 490842.

Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH, 2012. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. Blood,119, 651-65.

Agrawal A, Singh, PP, Bottazzi B, Garl C, 2009. Pattern recognition by pentraxins. Adv Exp Med Biol, 653, 98-116.

Ait-Ghezala G, Volmar CH, Frieling J, Paris D, Tweed M, Bakshi P, Mullan M, 2007. CD40 promotion of amyloid beta production occurs via the NF-κB pathway.Eur J Neurosci, 25, 1685-95.

Al-Lamki RS, Lu W, Wang J, Yang J, Sargeant TJ, Wells R, Suo C, Wright P, Goddard M, Huang Q, Lebastchi AH, Tellides G, Huang Y, Min W, Jordan S, Pober JS, Bradley JR, 2013. TNF, acting through inducibly expressed TNFR2, drives activation and cell cycle entry of c-Kit^{+} cardiac stem cells in ischemic heart disease. Stem Cells, 31, 1881-92.

Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A, 1994. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. Blood, 84, 3483–93.

Altundag O, Altundag K, Gunduz E, 2005. Interleukin-6 and C-reactive protein in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 23.

Alves AJ, Viana JL, Cavalcante SL, Oliveira NL, Duarte JA, Mota J, Ribeiro F, 2016. Physical activity in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Over view updated. World J Cardiol, 8, 575–83.

Armstrong L, Jordan N, Millar A, 1996. Interleukin 10 regulation of TNF-α from human alveolar macrophages and pheripheral blood monocytes. Thorax, 51, 143-9.

Anderson EK, Gutierrez DA, Hasty AH, 2010. Adipose tissue recruitment of leukocytes. Curr Opin Lipidol, 21, 172-7.

Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A, Rees K, Martin N andTaylor R, 2016. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology, 67, 1–12.

Artış AS, 2009. Akut yoğun egzersizde proinflamatuar sitokinler ve beyin natriüretik peptid (BNP) seviyesi ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

Assadi A, Zahabi A, Hart RA, 2020. GDF15, an update of the physiological and pathological rolesit plays: a review. European J of Physiol, 472, 1535-46.

Asako ZM, Hiroshi K, Toru Y, Kanae M, Rina S, Takeshi O, Kiyoji T, and Seiji, 2019. Pentraxin 3 increases in adult overweight and obese men after weight loss by dietary modification with exercise training. Appl Physiol Nutr Metab, 44, 111-7.

Aydogdu A, Tasci I, Tapan S, Basaran Y, Aydogan U, Meric C, Sonmez A, Aydogdu S, Akbulut H, Taslipinar A, Uckaya G, Azal O, 2012. High plasma level of long Pentraxin 3 is assoviated with insülin resistance in women with polycystic ovarysyndrome. Gynecol Endo, 28, 722-5.

Baek SJ, Eling T, 2019. Growth differentiation factor 15 (GDF15): a survival protein with therapeutic potentialin metabolic diseases. Pharmacology&Therapeutics, 198, 46–58.

Bach E, Nielsen RR, Vendelbo MH, Moller AB, Jessen N, Buhl M, Hafstrom TK, Holm L, Pedersen SB, Pilegaard H, Bienso RS, Jorgensen JOL, Moller N, 2013. Increased Insulin Sensitivity, Increased Net Protein Breakdown, and Increased IL-6 Release. Diabetes, 62, 4023-29.

Baltgalvis KA, Berger FG, Pena MM, Davis JM, Muga SJ, Carson JA, 2008. Interleukin-6 and cachexia in Apc Min/+ mice. A J Physiol-Regul, Integr and Comp Physiol, 294, 393-401.

Baek SJ, Horowitz JM, Eling TE, 2001. Molecular cloning and characterization of human nonsteroidal anti-inflammatory drug activated gene promoter. Basal transcription is mediated by Sp1 and Sp3. J Biol Chem, 276, 33384-92.

Barrett EK, Barman MS, Boitano S, Brooks LH, 2011. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. Editör Gökbel H, Türkçe 23. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri, s. 67.

Basile A, Sica A, d'Aniello E, Breviario F, Garrido G, Castellano M, Mantovani A, Introna M, 1997. Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX3 role of NFκB in tumor necrosis factor-α and interleukin-1β regulation. J. Biol Chem, 272, 8172–78.

Batista ML, Olivan M, Alcantara PSM, Sandoval R, Peres SB, Neves RX, Silverio R, Maximiano LF, Otoch JP, Seelaender M, 2013. Adipose tissue-derived factors as potential biomarkers in cachectic cancer patients. Cytocine, 61, 532-39.

Bauskin A, Jiang L, Luo X, Wu L, Brown D, Breit S, 2010. The TGF-beta superfamily cytokine MIC-1/GDF15: secretory mechanismsfacilitate creation of latent stromal stores. J Interf Cytokine Res, 30, 389–97.

Bauskin AR, Brown DA, Junankar S, Rasiah KK, Eggleton S, Hunter M, Liu T, Smith D, Kuffner T, Pankhurst GJ, Johnen H, Russell PJ, Barret W, Stricker PD, Grygiel JJ, Kench JG, Henshall SM, Sutherland RL, Breit SN, 2005. The propeptide mediates formation of stromal stores of PROMIC-1: role in determining prostate cancer outcome. Cancer Res, 65, 2330–36.

Bayliss MT, Howat SLT, Dudhia J, Murphy JM, Barry FP, Edwards JCW, Day AJ, 2001. Up-regulation and differential expression of the hyaluronan-binding protein TSG-6 in cartilage and synovium in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage, 9, 42-8.

Belizário JE, Fontes-Oliveira CC, Borges JP, Kashiabara JA, Vannier E, 2016. Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. Springer plus, 5, 619-68.

Berezin AE, 2016. Diabetes mellitus related biomarker: The predictive role of growth-differentiation factor-15. Diabetes Metab Syndr, 10, 154-7.

Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, Berezina TA, Samura TA, 2015. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. Clin hyperten, 22, 3.

Bienvenu J, 1995. Exploration of cytokines in biological fluids. CR Seances Soc Biol Fil, 189, 545-50.

Bilir C, Engin H, Can M, Temi YB, Demirtas D, 2015. The prognostic role of inflammation and hormones in patients with metastatic cancer with cachexia. Med Oncol, 32, 56.

Bloch SAA, Lee JY, Syburra T, Rosendahl U, Griffiths MJD, Kemp PR, Polkey MI, 2015. Increased expression of GDF-15 may mediate ICU-acquired weakness by down-regulating muscle microRNAs. Thorax, 70, 219-28.

Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S, Sabatine MS, Kempf T, Wallentin L, Wollert KC, 2011. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22Arteriosclerosis. Thrombosis and Vas Biol, 3, 203-10.

Bonaterra GA, Zügel S, Thogersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J, Kinscherf R, 2012. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury. J of Am Heart Association, 1, 6.

Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, Zhang HP, Donnellan M, Mahler S, Pryor K, Walsh BJ, Nicholson RC, Fairlie WD, Por SB, Robbins JM, Breit SN, 1997.

MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergentmember of the TGF-β superfamily. Proc Natl Acad Sci, 94, 11514–19.

Bosutti A, Malaponte G, Zanetti M, Castellino P, Heer M, Guarnieri G, Biolo Get, 2008. Calorie restrictionmodulates inactivity-induced changes in the inflammatorymarkers C-reactive protein and pentraxin-3. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 8, 3226–29.

Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, De Gioia L, Matteucci C, Peri G, Spreafico F, Pausa M, D'Ettorre C, Gianazza E, Tagliabue A, Salmona M, Tedesco F, Introna M, Mantovani A, 1997. Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. J Biol Chem, 272, 32817– 23.

Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A, 2010. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. Annu Rev Immunol, 28, 157–83.

Bottazzi B, Garlanda C, Day AJ, Presta M, 2012. Long pentraxin 3/tumor necrosis factor-stimulated gene-6 interaction a biological rheostat for fibroblast growth factor 2-mediated angiogenesis. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 32, 696-703.

Bousoik E and Aliabadi HM, 2018. Do we know jack" about JAK? A closer look at JAK/STAT signaling pathway. Front Oncol, 8, 1-20.

Boyce BF, Li J, Xing L, Yao Z, 2018. Bone remodeling and the role of TRAF3 in osteoclastic bone resorption. Front Immunol, 9, 2263.

Böttner M, Suter-Crazzolara C, Schober A, Unsicker K, 1999. Expression of a novel member of the TGF-beta superfamily, growth/differentiation factor-15/macrophage-inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in adult rat tissues. Cell and Tissue Res, 297, 103-10.

Breviario F, D'Aniello EM, Golay J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, Saccone S, Marzella R, Predazzi V, Rocchi M, Della Valle G, Dejana E, Mantovani A, Introna M, 1992. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. J Biol Chem, 267, 22190– 7.

Briso EM, Dienz O, Rincon M, 2008. Cutting edge: soluble IL-6R is produced by IL-6R ectodomain shedding in activated CD4 T cells. J Immunol, 180;7102-06.

Bunin VA, Karpasova EA, Kozhevnikova EO, Linkova NS, Kozlo KL, Paltseva EM, 2019. Prospects of the application of buccal epithelium for noninvasive diagnosis of coronary heart disease in people of different ages. Adv Ger, 9, 261-5.

Burks TN, Cohn RD, 2011. Role of TGF-beta signaling ininherited and acquired myopathies. Skelet Muscle, 1, 19.

Bussolati B, Peri G, Salvidio G, Verzola D, Mantovani A, Camussi G, 2003. The long pentraxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells. J Immunol, 170, 1466–72.

Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, Holgate ST, Jönsson LS, Latulippe ME, Marcos A, Moreines J, M'Rini C, Müller M, Pawelec G, Neerven RJJV, Watzl B, Zhao J, 2013. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. Br J Nutr, 109, 1-34.

Camozzi M, Rusnati M, Bugatti A, Bottazzi B, Mantovani A, Bastone A, Inforzato A, Vincenti S, Bracci L, Mastroianni D, Presta M, 2006. Identification of an antiangiogenic FGF2-binding site in the N terminus of the soluble pattern recognition receptor PTX3. J Biol Chem, 281, 22605– 13.

Carrizzo A, Lenzi P, Procaccini C, Damato A, Biagioni F, Ambrosio M, Amodio G, Remondelli P, Del Giudice C, Izzo R, Malovini A, Formisano L, Gigantino V, Madonna M, Puca AA, Trimarco B, Matarese G, Fornai F, Vecchione C, 2015. Pentraxin 3 induces vascular endothelial dysfunction through a P-selectin/matrix metalloproteinase-1 pathway. Ciculation, 131, 1495-505.

Carter JB, Banister EW, Blaber AP, 2003. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. Sports Med, 33, 33-46.

Cekanova M, Lee SH, Donnell RL, Sukhthankar M, Eling TE, Fischer SM, Baek SJ, 2009. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 expression inhibits urethane-induced pulmonary tumorigenesis in transgenic mice. Cancer Prev Res, 2, 450-8.

Celli BR, Locantore N, Yates J,Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, Calverley P, Coxson H, Crim C, Edwards LD, Lomas DA, Duvoix A, MacNee W, Rennard S, Silverman E, Vestbo J, Wouters E, Agustí A, 2012**.** Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 185, 1065-72.

Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L, 2006. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX-3) in preeclampsia and ıntrauterine growth restriction. Am j Obstet Gynecol, 194, 1347-53.

Chalaris A, Garbers C, Rabe B, Rose-John S, Scheller J, 2011. The soluble Interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer. Eur J Cell Biol, 90, 484-94.

Chang CH, Hsiao CF, Yeh YM, Chang GC, Tsai YH, Chen YM, Huang MS, Chen HL, Li YJ, Yang PC, Chen CJ, Hsiung CA, Su WC, 2013. Circulating interleukin-6 level is a prognostic marker for survival in advanced nonsmall cell lung cancer patients treated with chemotherapy. Int Cancer, 132, 1977-85.

Chen G, Goeddel DV, 2002. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. Science, 296, 1634-5.

Chen J, Dai W, Zhu C, Liu H, Li Y, Zhang P, 2020. Circulating levels of growth differentiation factor 15 and sex hormones in male patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma. Biomedicine & Pharmacotherapy, 121, 109574.

Chicharro JL, Hoyos J, Lucía A, 2000. Effects of endurance training on the isocapnic buvering and hypocapnic hyperventilation phases in professional cyclists. Br J Sports Med, 34, 450-5.

Chiu CP, Lee F, 1989. IL-6 is a differentiation factor for M1 and WEHI-3B myeloid leukemic cells. J Immuno, 142, 1909-15.

Chrysovergis K, Wang X, Kosak J, Lee SH, Kim JS, Foley JF, Travlos G, Singh S, Baek SJ, Eling TE, 2014. NAG-1/GDF15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidativemetabolism. International journal ofobesity, 38, 1555–64.

Chung HK, Ryu D, Kim KS, Chang JY, Kim YK, Yi HS, Kang SG, Choi MJ, Lee SE, Saet-Byel Jung SB, Ryu MJ, Kim SJ, Kweon GR, Kim H, Hwang JH, Lee CH, Lee SJ, Wall CE, Downes M, Evans RM, Auwerx J, Shong M, 2016. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis. J Cell Biol, 216, 149–65.

Cieślik P, Hrycek A, 2012. Long pentraxin 3 (PTX-3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications. Autoimmunity, 45, 119-28.

Clark BJ, Bull TM, Benson AB, Stream AR, Macht M, Gaydos J, Meadows C, Burnham EL, Moss M, 2013. Growth differentiation factor-15 and prognosis in acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. Critical care, 17, 92.

Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L, 2011. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension, 58, 950-8.

Conte M, Ostan R, Fabbri C,Santoro A, Guidarelli G, Vitale G, Mari D, Sevini F, Capri M, Sandri M, Monti D, Franceschi C, Salvioli S, 2018. Human aging and longevity are characterized by high levels of mitokines. Journals of Gerontology,74, 600–7.

Conte M, Martucci M, Mosconi G, Chiariello A, Cappuccilli M, Totti V, Santoro A, Franceschi C, Salvioli S, 2020. GDF15 Plasma Level Is Inversely Associated With Level of Physical Activity and Correlates With Markers of Inflammation and Muscle Weakness. Front Immunol, 12, 11-915.

Culig Z and Puhr M, 2012**.** Interleukin-6: a multifunctional targetable cytokine in human prostate cancer**.** Mol Cell Endocrinol, 360, 52-58.

Deban L, Russo RC, Sironi M, Moalli F, Scanziani M, Zambelli V, Cuccovillo I, Bastone A, Gobbi M, Valentino S, Doni A, Garlanda C, Danese S, Salvatori G, Sassano M, Evangelista V, Rossi B, Zenaro E, Constantin G, Laudanna C, Bottazzi B, Mantovani A, 2010. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. Nat. Immunol, 11, 328-34.

Derynck R, Zhang YE, 2003. Smad-dependent and Smadindependent pathways in TGF-beta family signaling. Nature, 425, 577–84.

Dethlefsen C, Hojfeldt G, Hojman P, 2013. The role of intratumoral and systemic IL-6 in breast cancer**.** Breast Cancer Res Treat, 138, 657-64.

Dias AA, Goodman AR, Dos Santos JL, Gomes RN, Altmeyer A, Bozza PT, Horta FM, Vilcek J, Reis LFL, 2001. TSG-14 transgenic mice have improved survival to endotoxemia and to CLP-induced sepsis. J. Leukoc. Biol, 69, 928-36.

Dinarello CA, 2000. Proinflammatory cytokines. Chest, 118, 503-8.

Ding Q, Mracek T, Muniesa PG, Kos K, Wilding J, Trayhurn P, Bing C, Notes A, 2009. Identification of macrophage inhibitory cytokine-1 in adipose tissue and its secretion as an adipokine by human adipocytes. Endocrinology, 150, 1688-96.

Dini L, Tacconi S, Carata E, Tata AM, Vergallo C, Panzarini E, 2020. Microvesicles and exosomes in metabolic diseases and inflammation. Cytokine & Growth Factor Reviews, 51, 27-39.

Diniz SN, Nomizo R, Cisalpino PS, Teixeira MM, Brown GD, Mantovani A, Gordon S, Reis LF, Dias AA, 2004. PTX3 function as an opsonin for the dectin-1- dependent internalization of zymosan by macrophages. J Leukoc Biol, 75, 649– 56.

Doganci A, Eigenbrod T, Krug N, De Sanctis GT, Hausding M, Erpenbeck VJ, Haddad EB, Schmitt E, Bopp T, Kallen KJ, Herz U, Schmitt S, Luft C, Hecht O, Hohlfeld JM, Ito H, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T, Rose-John S, Renz H, Neurath MF, Galle PR and Finotto S, 2005. The IL-6R α chain controls lung CD4+ CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo. J Clin Invest, 115, 313-25.

Doherty DE, Downey GP, Worthen GS, Haslett C, Henson PM, 1988. Monocyte retention and migration in pulmonary inflammation requirement for neutrophils. Lab Invest, 59, 200-13.

Doni A, Peri G, Chieppa M, Allavena P, Pasqualini F, Vago L, Romani L, Garlanda C, Mantovani A, 2003. Production of the soluble pattern recognition receptor PTX3 by myeloid, but not plasmacytoid, dendritic cells. Eur J Immunol, 33, 2886–93.

Döngel I, Gökmen AA, Gönen İ ve Kaya S, 2019. Pentraxin-3 and inflammatory biomarkers related to posterolateral thoracotomy in Thoracic Surgery. Pak J Med Sci, 35, 464–9.

Du Clos TW, 1996. The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens. Mol Biol Rep, 23, 253–60.

Duff GW, 1993. Cytokines and anticytokines. Br J Rheumatol, 32, 15-20.

Duzhyy D, Harvey M, Sokolowski BA, 2005. Secretorytype protein, containing a pentraxin domain, interacts with an A-type K^+ channel. J Biol Chem, 280, 15165–72.

Earnest CP, Foster C, Hoyos J, Muniesa CA, Santalla A, Lucia A, 2009. Time trial exertion traits of cycling's Grand Tours. Int J Sports Med, 30, 240–44.

Eling TE, Baek SJ, Shim M, Lee CH, 2006. NSAID activated gene (NAG-1), a modulator of tumorigenesis. J Biochem Mol Biol, 39, 649-55.

Ernberg M, Christidis N, Ghafouri B, Bileviciute-Ljungar I, Löfgren M, Larsson A, Palstam A, Bjersing J, Mannerkorpi K, Kosek E and Gerdle B, 2016. Effects of 15 weeks of resistance exercise on pro-inflammatory cytokine levels in the vastus lateralis muscle of patients with fibromyalgia. Arthritis Res & Ther, 18, 137.

Emmerson PJ, Wang F, Du Y, Liu Q, Pickard RT, Gonciarz MD, Coşkun T, Hamang MJ, Sindelar DK, Ballman KK, Foltz LA, Muppidi A, Alsina-Fernandez J, Barnard GC, Tang JX, Liu X, Mao X, Siegel R, Sloan JH, Mitchell PJ, Zhang BB, Gimeno RE, Shan B, Wu X, 2017. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL. NatMed, 23, 1215–19.

Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S,Wu X, 2018. GDF15 and growth control. Frontiers in physiology, 9, 1712.

Engel ME, McDonnell MA, Law BK, Moses HL, 1999. Interdependent SMAD and JNK signaling in transforming growth factor-beta-mediated transcription. J Biol Chem, 274, 37413–20.

Estébanez B, Rodriguez AL, Visavadiya NP, Whitehurst M, Cuevas MJ, González-Gallego J, Huang CJ, 2020. Aerobic Training Down-Regulates Pentraxin 3 and Pentraxin 3/Toll-Like Receptor 4 Ratio, Irrespective of Oxidative Stress Response, in Elderly Subjects. Antioxidants (Basel), 27, 110.

Fairlie WD, Zhang HP, Wu WM, Pankhurst SL, Bauskin AR, Russell PK, Brown PK, Breit SN, 2001. The propeptide of the transforming growth factor-beta superfamily member, macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1), is a multi functional domain that can facilitate protein folding and secretion. J Biol Chem, 276, 16911–18.

Falk S, Wurdak H, Ittner LM, Ille F, Sumara G, Schmid MT, Draganova K, Lang KS, Paratore C, Leveen P, Suter U, Karlsson S, Born W, Ricci R, Götz M, Sommer L, 2008. Brain area-specific effect of TGF-β signaling on Wnt-dependent neural stem cell expansion. Cell Stem Cell, 2, 472–83.

Faramarzi M, Banitalebi E, Raisi Z, Samieyan M, Saberi Z, Ghahfarrokhi MM, Negaresh R, Motl RW, 2020. Effect of combined exercise training on pentraxins and pro- inflammatory cytokines in people with multiple sclerosis as a function of disability status. Cytokine, 134.

Faria EW, Parker DL, Faria IE, Faria EW, Parker DL, Faria IE, 2005. The science of cycling: Factors affecting performance-part 2. Sports Med, 35, 313-37.

Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo VJ, 2012. Acsm's advanced exercıse Physiology, Second Edition, Chapter, 7, 210-1.

Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, D'Auria F, Praderio L, Ciboddo G, Sabbadini MG, Manfredi AA, Mantovani A, Querini PR, 2001. PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. Arthritis Rheum, 44, 2841–50.

Febbraio MA, Pedersen BK, 2002. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. FASEB J, 16, 1335-47.

Feldmann M, Maini RN, 2001. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? Annu Rev Immunol, 19, 163-96.

Ferrari N, Pfeffer U, Dell'Eva R, Ambrosini C, Noonan DM, Albini A, 2005. The transforming growth factor-beta family members bone morphogenetic protein-2 and macrophage inhibitory cytokine-1 as mediators of the antiangiogenic activity of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide. Clin Cancer Res, 11, 4610-9.

Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrimsdottir IB, Vacic V, MacGibbon KW, 2018. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. Nat Commun, 9, 1178.

Fink LN, Costford S, Lee YS, Jensen TE, Bilan PJ, Oberbach A, Blüher M, Olefsky JM, Sams A, Klip A, 2014. Pro-inflammatory macrophages increase in skeletal muscle of high fat-fed mice and correlate with metabolic risk markers in humans. Obesity, 3, 747-57.

Fischer CP, 2006. Interleukin-6 in acute exercise and traing: what is the biological revelance? Exerc Immunol Rev, 12, 6-33.

Florescu M, Vınereanu D, 2006. How to differentiate athlete sheart from pathological cardiac hypertrophy? Med J Clin Med, 1, 19-26.

Forejtnikovà H, Vieillevoye M, Zermati Y, Lambert M, Pellegrino RM, Guihard S, Gaudry M, Camaschella C, Lacombe C, Roetto A, Mayeux P, Verdier F, 2010. Transferrin receptor 2 is a component of the erythropoietin receptor complex and is required for efficient erythropoiesis. Blood, 24, 5357-67.

Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, 2014. Hurst's the Heart. Editör Kozan Ö. Türkçe 13. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kiatpevleri, s. 28-32.

Gaggin H, Januzzi J, 2012. Biomarkers and diagnostics in heart failure. Biochim Biophys Acta, 1832, 2442-50.

Galliera E, Lombardi G, Marazzi M, Grasso D, Vianello E, Pozzoni R, Banfi G, Corsi Romanelli MM, 2014. Acute exercise in elite rugby players increases the circulating level. Scand J Clin Lab Invest, 74, 492-9.

Galic S, Oakhill JS and Steinberg GR, 2010. Adipose tissue as an endocrine organ. Molecular and Cellular Endocrinology, 316, 129–39.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP, 2011. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cadiorespiratory, musculosketal, and exercise. Med Sci Sports Exerc, 43, 1334-59.

Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, Acetis MD, Nota R, Maccagno A, Riva F, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Vago L, Botto M, Santis RD, Carminati P, Siracusa G, Altruda F, Vecchi A, Romani L, Mantovani A, 2002. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. Nature, 420, 182-6.

Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A, 2005. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. Annu Rev Immunol, 23, 337– 66.

Garlanda C, Bottazzi B, Moalli F, Deban L, Molla F, 2011. Pentraxins and atherosclerosis: The role of PTX-3. Curr Pharm Des, 38-46.

Gerwins P, Skoldenberg E, Claesson-Welsh L, 2000. Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. Crit Rev Oncol Hematol, 34, 185–94.

Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, William DC, and Manolagas SC, 1992. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro*:* a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. J Clin Invest, 89, 883-91.

Gleeson M, Bishop NC, 2000. Modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and anti-oxidant supplements. Immunol Cell Biolo, 78, 554–61.

Gollisch KS, Brandauer J, Jessen N, Toyoda T, Nayer A, Hirshman MF, Goodyear LJ, 2009. Effects of exercisetraining on subcutaneous and visceral adipose tissue innormal- and high-fat diet-fed rats. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, 297, 495–04.

Golpasandi H, Mirzaei B, Golpasandi S, 2019. Glucose, Insulin and Growth/Differentiation Factor-15 Serums Responses to the Acute Effects of Two Intermittent and Continuous Exercises inSedentary Obese Males. The J of Qazvin Uni of Med Sci, 23, 286-95.

Goodman AR, Cardozo T, Abagyan R, Altmeyer A, Wisniewski HG, Vilcek J, 1996. Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions. Cytokine Growth Factor Rev, 7, 191–02.

Gordon KJ, Blobe GC, 2008. Role of transforming growth factor- β superfamily signaling pathways in human disease. Biochim Biophys Acta Mol basis Dis, 1782, 197–28.

Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF, 2001. Resistanceexercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alphain frail elderly humans. FASEB J, 15, 475–82.

Hage C, Michaëlsson E, Linde C, Donal E, Daubert JC, Gan LM, Lund LH, 2017. Inflammatory biomarkers predict heart failure severity and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a holistic proteomic approach. Circ Cardiovasc Genet, 10, 116-28.

Hagström E, Held C, Stewart RAH, Aylward PE, Budaj A, Cannon CP, Koenig W, Krug-Gourley S, Mohler ER, Tarka E, Östlund O, White HD, Siegbahn A, Wallentin L, 2017. Growth Differentiation Factor 15 Predicts All-Cause Morbidity and Mortality in Stable Coronary Heart Disease. Clinical Chemistry, 63, 325–33.

Hakovirta H, Syed V, Jégou B, Parvinen M, 1995. Function of interleukin-6 as an inhibitor of meiotic DNA synthesis in the rat seminiferous epithelium. Mol Cell Endocrinol, 108, 193-8.

Hall JE, 2013. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyolojisi. Editör Yeğen BÇ, Türkçe 12. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. s. 428.

Hama T, Miyamoto M, Tsukui H, Nishio C, Hatanaka H, 1989. Interleukin-6 as a neurotrophic factor for promoting the survival of cultured basal forebrain cholinergic neurons from postnatal rats**.** Neurosci Lett, 104, 340-4.

Han B, Mura M, Andrade CF, Okutani D, Lodyga M, Dos Santos CC, Keshavjee S, Matthay M, Liu M, 2005. TNFalpha-induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK. J Immunol, 175, 8303–11.

Hangelbroek RWJ, Knuiman P, Tieland M, De Groot LCPGM, 2017. Attenuated strength gains during prolonged resistance exercise training inolder adults with high inflammatory status. Exper Ger, 106, 154-8.

He X, Han B, Liu M, 2007. Long pentraxin PTX3 in pulmonary infection and acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 292, 1039– 49.

Heber D, Aggarwal BB, 2014. Cellular Mechanisms of Cytokine Activation. In: Aggarwal BB, editor. Immuno nutrition Interactions of Diet, Genetics, and Inflammation, Taylor & Francis Group, 19-38.

Heger J, Schiegnitz E, Waldthausen DV, Anwar MM, Piper HM, Euler G, 2010. Growth differentiation factor 15 acts anti-apoptotic and pro-hypertrophic in adult cardiomyocytes. J of Cell Physiol, 224, 120-6.

Heineke J, Molkentin JD, 2006. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. Nature rev Mol cell biol, 7, 589-600.

Heinrich PC, Behrmann I, Serge HAAN, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F, 2003. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. Biochem J, 374, 1-20.

Heldin CH, Miyazono K, Dijke P, 1997. TGF-beta signalingfrom cell membrane to nucleus through SMAD proteins. Nature, 390, 465–71.

Heringlake M, Charitos EI, Gatz N, Käbler JH, Beilharz A, Holz D, Schön J, Paarmann H, Petersen M, Hanke T, 2013. Growth differentiation factor 15: a novel risk marker adjunct to the EuroSCORE for risk stratification in cardiac surgery patients. J Am Coll Cardiol, 61, 672-81.

Hill RJ, Warren MK, Stenberg P, Levin J, Corash L, Drummond R, Baker G, Levin F, Mok Y, 1991. Stimulation of megakaryocytopoiesis in mice by human recombinant interleukin-6. Blood, 77, 42-8.

Hinoi E, Ochi H, Takarada T, Nakatani E, Iezaki T, Nakajima H, Fujita H, Takahata Y, Hidano S, Kobayashi T, Takeda S, Yoneda Y, 2012. Positive regulation of osteoclastic differentiation by growth differentiation factor 15 upregulated in osteocytic cells under hypoxia. J of Bone and Mineral Research, 27, 938-49.

Hollan I, Bottazzi B, Cuccovillo I, Forre O, Mikkelsen K, Saatvedt K, 2010. Increased levels of serum pentraxin 3, a novel cardiovascular biomarker, in patients with inflammatory rheumatic disease. Arthritis Care Res (Hoboken), 62, 378-85.

Hotamışlıgil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM, 1995. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest, 95, 2409-15.

Hromas R,Hufford M, Sutton J, Xu D, Li Y, Lu L, 1997. PLAB, anovel placental bone morphogenetic protein. Biochim Biophys Acta, 1354, 40–4.

Hsu JY, Crawley S, Chen M, Ayupova DA, Lindhout DA, Higbee J, Kutach A, Joo W, Gao Z, Fu D, To C, Mondal K, Li B, Kekatpure A, Wang M, Laird T, Horner G, Chan J, McEntee M, Lopez M, Lakshminarasimhan D, White A, Wang SP, Yao J, Yie J, Matern H, Solloway M, Haldankar R, Parsons T, Tang J, Shen WD, Chen Y, Tian H, Allan BB, 2017. Non-homeostatic body weight regulation through a brain stem-restricted receptor for GDF15. Nature, 550, 255–9.

Huang CJ, Webb HE, Beasley KN, McAlpine DA, Tangsilsat SE, and Acevedo EO, 2013. Cardiorespiratory fitnessdoes not alter plasma pentraxin 3 and cortisol reactivity to6 Mediators of Inflammationacute psychological stress and exercise. Applied Physiology, Nutrition and Metabolism, 39, 375–80.

Huang CJ, Webb HE, Beasley KN, McAlpine DA, Tangsilat SE, Acevedo EO, 2014. Cardiorespiratory fitness does not alter plasma pentraxin 3 and cortisol reactivity to acute psychological stree and exercise. Appl Physiol Nutr Metab, 39, 375-80.

Hulsmans M, Holvoet P, 2010. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. J Cell Mol Med, 14, 70-8.

Imamura M, Kawasaki T, Savchenko A, Ohashi R, Jiang S, Miyamoto K, Ito Y, Iwanari H, Sagara M, Tanaka T, Hamakubo T, Kodama T, Uchiyama M, Naito M, 2007. Lipopolysaccharide induced expression of pentraxin 3 in human neutrophils and monocytederived macrophages. Cell Immunol, 248, 86-94.

Inforzato A, Moalli F, Barbati E, Bonavita E, Bottazzi B, Mantovani A, Garlanda C, 2011. The long pentraxin PTX-3 at the crossroads between innate immunity and tissue remodeling. Tissue Antigens, 77, 271–82.

Inoue K, Kodama T, Daida H, 2012. Pentraxin 3: a novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. Int J Vasc Med, 657025.

Inoue K, Sugiyama A, Reid P, Miyauchi K, Mukai S, Sagara M, Miyamoto K, Satoh H, Kohno I, Kurata T, Ota H, Mantovani A, Hamakubo T, Daida H, Kodama T, 2007. Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin 3 as a marker for unstable angina pectoris. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27, 161-7.

Ito T, Nakanishi Y, Yamaji N, Murakami S, Schaffer SW, 2018. Induction of growth differentiation factor 15 in skeletal muscle of old Taurine transporter knockout mouse. Biol Pharm Bull, 41, 435–9.

Isaksen K, Halvorsen B, Munk PS, Aukrust P and Larsen AI, 2019. Effects of interval training on inflammatory biomarkers in patients with ischemic heart failure, Scand Cardiovasc J, 53, 213-9.

Ishihara K, Hirano T, 2002. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. Cytokine Growth Factor Rev, 13, 357-68.

Jager SC, Bermúdez B, Bot I, Koenen RR, Bot M, Kavelaars A, Waard V, Heijnen CJ, Muriana FJG, Weber C, Berkel TJC, Kuiper J, Lee SL, Abia R, Biessen EA, 2011. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. J of Experimental Med, 208, 217-25.

Jeannin P, Bottazzi B, Sironi M, Doni A, Rusnati M, Presta M, Maina V, Magistrelli G, Haeuw JF, Hoeffel G, Thieblemont N, Corvaia N, Garlanda C, Delneste Y, Mantovani A, 2005. Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors. Immunity, 22, 551–60.

Jenny N, Arnold A, Kuller L, Tracy R, Psaty B, 2009. Association of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: The Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 29, 594-9.

Jenny NS, Blumenthal RS, Kronmal RA, Rotter JI, Siscovick DS, Psaty BM, 2014. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Thromb Hemost, 12, 999–1005.

Jiang J, Thalamuthu A, Ho JE, Mahajan A, Brown DA, Breit SN, Wang TJ, Gyllensten U, Chen MH, Enroth S, Januzzi JJ, Lind L, Armstrong NJ, Kwok JB, Schofield PR, Wen W, Trollor JN, Johansson A, Morris AP, Vasan RS, Sachdev PS, Mather KA, 2018. A meta-analysis of genome-wide association studies of growth differentiation factor-15 concentration inblood.(Report). Frontiers in Genetics, 9.

Johnen H, Shu LS, Kuffner T, Brown DA, Tsai VWW, Bauskin AR, Wu L, Pankhurst G, Jiang L, Junankar S, Hunter M, Fairlie WD, Lee NJ, Enriquez RF, Baldock PA, Corey E, Apple FS, Murakami MM, Lin EJ, Wang C, During MJ, Sainsbury A, Herzog H, Breit NS, 2007. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1. Nature Med, 13, 1333-40

Johnston PA, Grandis JR, 2011. STAT3 signaling: anticancer strategies and challenges. Mol Interv, 11, 18.

Kalko SG, Paco S, Jou C, Rodríguez MA, Meznaric M, Rogac M,Jekovec-Vrhovsek M, Sciacco M, Moggio M, Fagiolari G, De Paepe B, De Meirleir L, Ferrer I, Roig-Quilis M, Munell F, Montoya J, López-Gallardo E, Ruiz-Pesini E, Artuch R, Montero R, Torner F, Nascimento A, Ortez C, Colomer J & Jimenez-Mallebrera C, 2014. Transcriptomic profiling of TK2 deficient human skeletal muscle suggests a role for the p53 signalling pathway and identifies growth and differentiation factor-15 as a potential novel biomarker for mitochondrial myopathies. BMC Genomics, 15, 91.

Karakuyu N, Belviranli M, Okudan N, 2017. Association between pentraxin 3 and growth differentiation factor-15 in adolescent male swimmers. Bratisl Med J, 118, 355–60.

Kasai T, Inoue K, Kumagai T, Kato M, Kawana F, Sagara M, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S, Narui K, 2011. Plasma pentraxin 3 and arterial stiffness in men with obstructive sleep apnea. Am J Hypertens, 401-7.

Kato K, Yokoi T, Takano N, Kanegane H, Yachie A, Miyawaki T, Taniguchi N, 1990. Detection by in situ hybridization and phenotypic characterization of cells expressing IL-6 mRNA in human stimulated blood. J Immunol, 144, 1317-22.

Kawai T, Akira S, 2007. Signaling to NF-κB by Toll-like receptors. Trends in Mol Med, 13, 460-9.

Keller ET, Wanagat J, Ershler WB, 1996. Molecular and cellular biology of interleukin-6 and its receptor. Front Biosci, 1, 340-57.

Kempf T, Eden E, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, Heineke J, Kotlarz D, Xu J, Molkentin JD, Niessen HW, Helmut Drexler H, Wollert KC, 2006. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circulation Research, 98, 351-60.

Kempf T, Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, Doehner W, Ponikowski P, Filippatos GS, Rozentryt P, Drexler H, Stefan D. Anker SD, Wollert KC, 2007. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. J of the Am Coll of Cardiol, 50, 1054-60

Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, Vittori MB, Klingebiel MK, Napp LC, Hansen B, Kanwischer A, Bavendiek U, Beutel G, Hapke M, Sauer MG, Laudanna C, Hogg N, Vestweber D, Wollert KC, 2011. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. Nature Med, 17, 581-8.

Khan IM, Perrard X, Brunner G, Lui H, Sparks LM, Smith SR, Wang X, Shi ZZ, Lewis DE, Wu H, Ballantyne CM, 2015. Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance. Int J Obesity, 11, 1607-18.

Kim KH, Kim SH, Han DH, Jo YS, Lee YH, Lee MS, 2018. Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related metabolic disorders in mice. ScientificReports, 8, 1.

Kim Y, Hooten NN, Evans MK, 2018. CRP stimulates GDF15 expression in endothelial cells through. Mediat Inflamm, 53, 1–9.

Kimura A, Kishimoto T, 2010. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. Eur J Immunol, 40, 1830-5.

Kishimoto T, Tanaka T, 2015. Interleukin 6. In: Parnham M, editor. Encyclopedia of inflammatory diseases. Basel: Springer Basel, 1-8.

Kleinert M, Clemmensen C, Sjoberg KA, Carl CS, Jeppesen JF, Wojtaszewski JFP, Kiens B, Richter EA, 2018. Exercise increases circulating GDF15 in humans. Mol Metab, 9, 187-91.

Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein H, Schmid F, Schmitz G, Schmitz G, Mantovani A, 2004. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis, 175, 221-8.

Kopp A, Strobel S, Tortajada A, Rodriguez de Cordoba S, Sanchez-Corral P, Prohaszka Z, 2012. Atypical hemolytic uremic syndrome-associated variants and autoantibodies impair binding of factor h and factor h-related protein 1 to pentraxin 3. J Immunol, 189, 1858–67.

Kotooka N, Inoue T, Fujimatsu D, Morooka T, Hashimoto S, Hikichi Y, Node K, 2008. Pentraxin 3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening. Atherosclerosis, 197, 368-74.

Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T, 2017. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? Diabetes, 54, 114-24.

Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, 2011. Pentraxin 3 as a biomarker for acute coronary syndrome: comparison with biomarkers for cardiac damage. J Cardiol, 58, 38–45.

Kurihara N, Bertolini D, Suda T, Akiyama Y, Roodman GD, 1988. IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. J Immunol, 144, 4226-30.

Kushner I, 1993. Regulation of the acute phase response by cytokines. Persp Boil Med, 36, 611-22.

Lambert JR, Whitson RJ, Iczkowski KA, La Rosa FG, Smith ML, Wilson RS, Smith EE, Torkko KC, Gari HH, Lucia MS, 2015. Reduced expression of GDF-15 is associated with atrophic inflammatory lesions of the prostate. Prostate, 75, 255–65.

Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, Parving H, Rossing P, 2010. Plasma growth differentiation factor-15 independently predicts all-cause and cardiovascular mortality as well as deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy diabetes. Diabetes Care, 33, 1567-72.

Lakhal S, Talbot NP, Crosby A, Stoepker C, Townsend ARM, Robbins PA, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Mole DR, 2009. Regulation of growth differentiation factor 15 expression by intracellular iron. Blood, 113, 1555-63.

Lamouille S, Derynck R, 2007. Cell size and invasion in TGFbeta-induced epithelial to mesenchymal transition is regulated by activation of the mTOR pathway. J Cell Biol, 178, 437–51.

Larsson A, Ronquist G, Akerfeldt T, 2013. Lifestyle intervention is associated with decreased concentrations of circulating pentraxin 3 independent of CRP decrease. Ups J Med Sci, 118, 165-8.

Latini R, Gullestad L, Masson S, Nymo SH, Ueland T, Cuccovillo I, Vardal M, Bottazi B, Mantovani A, Lucci D, Masuda N, Sudo Y, Wikstrand J, Tognoni G, Aukrust P, Tavazzi L, 2012. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials. Eur J Heart Fail, 14, 992–9.

Latini R, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, Vago L, Pasqualini F, Signorini S, Soldateschi D, Tarli L, Schweiger C, Fresco C, Cecere R, Tognoni G, Mantovani A, 2004. Prognostic Significance of the Long Pentraxin PTX3 in Acute Myocardial Infarction. Circulation, 110, 2349-54.

Lawton LN, Bonaldo MF, Jelenc PC, Qiu L, Baumes SA, Marcelino RA, de Jesus GM, Wellington S, Knowles JA, Warburton D, Brown S, Soares MB, 1997. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. Gene, 203, 17–26.

Lauschke J, Maisch B, 2009. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy. Clin Res Cardiol, 98, 80-88.

Leali D, Inforzato A, Ronca R, Bianchi R, Belleri M, Coltrini D, Di Salle E, Sironi M, Norata GD, Lee GW, Lee TH, Vilcek J, 1993. TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. J Immunol, 150, 1804–12.

Lee GW, Goodman AR, Lee TH, Vilcek J, 1994. Relationship of TSG-14 protein to the pentraxin family of major acute phase proteins. J Immunol, 153, 3700–7.

Lee SE, Kang SG, Choi MJ, Jung SB, Ryu MJ, Chung HK, Chang JY**,** Kim YK**,** Lee JH**,** Kim KS**,** Kim HJ**,** Lee HK**,** Yi HS and Shong M, 2017.Growth differentiation factor 15 mediates systemic glucose regulatory action of t-helper type 2 cytokines. Diabetes, 66, 2774.

Lerner L, Tao J, Liu Q, Nicoletti R, Feng B, Krieger B, Mazsa E, Siddiquee Z, Wang R, Huang L, Shen L, Lin J, Vigano A, Chiu MI, Weng Z, Winston W, Weiler S, Gyuris J, 2016. MAP3K11/ GDF15 axis is a critical driver of cancer cachexia. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 7, 467–82.

Li H, Xiao H, Lin L, Jou D, Kumari V, Lin J and Li C, 2014.Drug design targeting protein–protein interactions (PPIs) using multiple ligand simultaneous docking (MLSD) and drug repositioning: discovery of raloxifene and bazedoxifene as novel inhibitors of IL-6/GP130 interface. J Med Chem, 57, 632-41.

Li S, Ma YM, Zheng PS, Zhang P, 2018. GDF15 promotes theproliferation of cervical cancer cells by phosphorylating AKT1and Erk1/2 through the receptor ErbB2. J Exp Clin Cancer Res, 37, 80.

Libert C, 2015. Cytokine anniversary TNF trailblazers five centuries apart. Nature, 533, 158.

Lin J, Wu S, Hsu S, Yeh K, Chou H, Cheng S, Wu T,Hsu W, Yang C, Ko Y, 2014. Growth-differentiation factor-15 predicts major cardiac events but not left ventricular dilatation in patients with ST-elevation myocardial infarction. Am J Med Sci, 14, 1-6.

Linden MA, Pincu Y, Martin SA, Woods JA and Baynard T, 2014. Moderate exercise training provides modestprotection against adipose tissue inflammatory gene expression in response to high-fat feding. Physiological Reports, 2, 12071.

Liu S, Qu X, Liu F and Wang C, 2014. Pentraxin 3 as a prognostic biomarker in patients with systemic inflammation or infection. Med Inflam, 23, 15-24.

Lockhart SM, Saudek V, O'Rahilly S, 2020. GDF15: a hormone conveying somatic distress to the brain. Endocrine Reviews, 41, 610-42.

Lotem J, Shabo Y, Sachs L, 1989. Clonal variation in susceptibility to differentiation by different protein inducers in the myeloid leukemia cell line M1.Leukemia, 3, 804-7.

Luan HH, Wang A, Hilliard BK, Carvalho F, Rosen CE, Ahasic AM, Herzog EL, Kang I, Pisani MA, Yu S, Zhang C, Ring AM, Young LH, Medzhitov R, 2019. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance. Cell, 178, 1231-44.

Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, Fratini M, Fraticelli P, Sambo P, Di Loreto C, Doni A, Introna M, Gabrielli A, 2000. Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). Clin Exp Immunol, 119, 196–202.

Lucia A, Earnest C, Arribas C, Lucia A, Earnest C, Arribas C, 2003. The Tour de France: a physiological review. Scand J Med Sci Sports, 13, 275–83.

Lucia A, Hoyos J, Carvajal A, Chicharro JL, 1999. Heart rate response to professional road cycling: the Tour de France. Int J Sports Med, 20, 167–72.

Lucia A, Hoyos J, Chicharro JL, 2001. Preferred pedalling cadence in professional cycling. Med Sci Sports Exerc, 33, 1361–6.

Lucía A, Hoyos J, Santalla A, Pérez M, Chicharro JL, 2002. Curvilinear VO2:power output relationship in a ramp test in professional cyclists: possible association with blood hemoglobin concentration. Jpn J Physiol, 52, 95–103.

Lumeng CN, Bodzin JL and Saltiel AR, 2007. Obesity inducesa phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. The Journal of Clinical Investigation, 117, 175–84.

Ma R, Zhang W, Wang T, Ximin He X, Zichong Huang Z, Jinguo Zhu J, Zhen Yao Z, 2014. Pentraxin 3, long expression in mononuclear cells of patients with acute coronary syndrome: Correlation with C-reactive protein and matrix metalloproteinase-9 levels. J Int Med Res, 42, 677-83.

Macia L, Tsai VW, Nguyen AD, Johnen H, Kuffner T, Shi YC, Lin S, Herzog H, Brown DA, Breit SN, Sainsbury A, 2012. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal &obesogenic diets. PLoS One, 7, 34868

Machado V, Haas SJ, von Bohlen Und Halbach O, Wree A, Krieglstein K, Unsicker K, Spittau B, 2016. Growth/ differentiation factor-15 deficiency compromises dopaminergic neuron survival and microglial response in the 6hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol Dis, 88, 1–15.

Macciò A and Madeddu S, 2013. The role of interleukin-6 in the evolution of ovarian cancer: clinical and prognostic implications-a review. J Mol Med, 91, 1355-68.

Maetzler W, Deleersnijder W, Hanssens V, Bernard A, Brockmann K, Marquetand J, Wurster I, Rattay TW, Roncoroni L, Schaeffer E, Lerche S, Apel A, Deuschle C, Berg D, 2016. GDF15/MIC1 and MMP9 cerebrospinal fluid levels in Parkinson's disease and Lewy body dementia. PLoS One, 11, 0149349.

Maina V, Cotena A, Doni A, Nebuloni M, Pasqualini F, Milner CM, Day AJ, Mantovani A, Garlanda C, 2009. Coregulation in human leukocytes of the long pentraxin PTX3 and TSG-6. Journol of Leukocyte Biology, 86, 123-32.

Malhotra N, Kang J, 2013. SMAD regulatory networks construct a balanced immune system. Immunology, 139, 1–10.

Mallat Z, Tedgui A, 2008. HDL, PTX-3 and vascular protection. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 28, 809-11.

Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre Y, Latini R, 2006. The long pentraxin PTX-3 in vascular pathology. Vascul Pharmacol, 45, 326-30.

Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B, 2008. Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX-3. J Clin Immunol, 28, 1-13.

Martinez AC, Pons MM, Gomila AS, Mari JAT, Biescas AP, 2015. Changes in circulating cytokines and markers of muscle damage in elite cyclists during a multi-stage competition. Clin Physiol Funct Imaging, 35, 351-8.

Martinez de la Torre Y, Fabri M, Jaillon S, Bastone A, Nebuloni M, Vecchi A, Montovani A and Garlanda C, 2010. Evolution of the Pentraxin Family: The New Entry PTX4. J Immunol, 184, 5055-64.

Massague J, 2008. TGFbeta in Cancer. Cell, 134, 215–30.

Masjedi A, Hashemi V, Hojjat-Farsangi M, Ghalamfarsa G, Azizi G, Yousefi M, Jadidi-Niaragh F, 2018. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. Biomed Pharmacother, 108, 1415-24.

Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K, Matsuzawa Y, Akiyama E, Yamamoto E, Sakamoto K, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H, Kim-Mitsuyama S, Ogawa H, 2011. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. J Am Coll Cardiol, 57, 861-9.

Matsui S, Ishii J, Kitagawa F, Kuno A, Hattori K, Ishikawa M, Okumuro M, Kan S, Nakano T, Naruse H, Tanaka I, Nomura M, Hishida H, Ozaki Y, 2010. Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Atherosclerosis, 210, 220-5.

Matsuura Y, Hatakeyama K, Imamura T, Tsuruda T, Shibata Y, Kodama T, Kitamura K, Asada Y, 2012. Different distribution of pentraxin 3 and C-reactive protein in coronary atherosclerotic plaques. J Atheroscler Thromb, 19, 837-45.

Mauri A, Bellani G, Patroniti N, Coppadoro A, Peri G, Cuccovillo I, Cugno M, Iapichino G, Gattinoni L, Pesenti A, Mantovani A, 2010. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. Intensive Care Med, 36, 621-9.

Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M, Pesenti A, 2008. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severitiy. Crit Care Med, 36, 2302-08.

Maximilian K, Christoffer C, Kim AS, Christian Strini C, Jacob Fuglsbjerg J, Jørgen FPW, Bente K, Erik AR, 2018. Exercise increases circulating GDF15 in humans. Molecular Metabolism, 9, 187–91.

Mazagova M, Buikema H, van Buiten A, Duin M, Goris M, Sandovici M, Henning RH, Deelman LE, 2013. Genetic deletion of growth differentiation factor 15 augments renal damage in bot type1 and type2 models of diabetes. Am J Physiol Renal Physiol, 305, 1249–64.

McArdle WD, Katch FI, Victor L, 2016. Essentials of Exercise Physiology Fifth Edition, Katch Chapter 14, 454.

Melnicoff MJ, Horan PK, Morahan PS, 1989. Kinetics of changes in peritoneal cell populations following acute inflammation. Cell Immunol, 118, 178-91.

Mimeault M, Batra SK, 2010. Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic functions of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer. J Cell Physiol, 224, 626–35.

Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP, 2005. Task Force 8: classification of sports. J Am Col of Cardiol, 45, 1364-7.

Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Satoshi S, Izumi O, Hideaki T, Junji F, Masatoshi I, Sayumi H, Hiroyuki K, Kimio T, Atsushi O, 2015. Characterization of patients with advanced pancreatic cancer and high serum interleukin-6 levels. Pancreas, 44, 756-63.

Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M, Misono M, Sasai H, Shimojo N, Tanaka K, Ajisaka R, 2010. Is pentraxin 3 involved in obesity-induced decrease in arterial distensibility? J Atheroscler Thromb, 17, 278-84.

Miyaki A, Maeda S, Otsuki T, Ajisaka R, 2011. Plasma pentraxin 3 concentration increases in endurance-trained men. Med Sci Sports Exerc, 43, 12-7.

Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Tanabe Y, Ajisaka R, 2012a. Habitual aerobic exercise increases plasma pentraxin 3 levels in middle-aged and elderly women. Appl Physiol Nutr Metab, 37, 907-11.

Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Tanabe Y, So R, Tanaka K, Ajisaka R, 2012b. The addition of wholebody vibration to a lifestyle modification on arterial stiffness in overweight and obese women. Artery Research, 6, 85–91.

Miyaura C, Kusano K, Masuzawa T, Chaki O, Onoe Y, Aoyagi M, Sasaki T, Tamura T, Koishihara Y, Ohsugi Y, Suda T, 1995. Endogenous bone-resorbing factors in estrogen deficiency: cooperative effects of IL-1 and IL-6. J Bone Miner Res, 10, 1365-73.

Modi A, Dwivedi S, Roy D, Khokhar M, Purohit P, Vishnoi J, Pareek P, Sharma S, Sharma P, Misra S, 2019. Growth differentiation factor 15 and its role in carcinogenesis: an update. Growth Factors, 37, 190-207.

Moore AG, Brown DA, Fairlie WD, Bauskin AR, Brown PK, Munier ML, Russell PK, Salamonsen LA, Wallace EM, Breit SN, 2000. The transforming growth factor-ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. J Clin Endocrinol Metab, 85, 4781–8.

Mu Y, Gudey SK, Landstrom M, 2012. Non-Smad signaling pathways. Cell Tissue Res, 347, 11–20.

Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A, 2001. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. Crit Care Med, 29, 1404–7.

Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, Chavez JA, Furman JL, Armstrong AA, Beck SC, South VJ, Dinh TQ, Cash-Mason TD, Cavanaugh CR, Nelson S, Huang C, Hunter MJ, Rangwala SM, 2017. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotesweight loss in mice and nonhuman primates. Nat Med, 23, 1150–7.

Munk PS, Valborgland T, Butt N, Larsen AI, 2011. Response of growth differentiation factor-15 to percutaneous coronary intervention and regular exercise training. Scand Cardiovasc J, 45, 27-32.

Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, Cinti S, 2008. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fatdepots of genetically obese mice. Journal of Lipid Research, 49, 1562–68.

Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, Bellovich KA, Bhat ZY, Bobadilla M, Brosius F, de Boer IH, Essioux L, Formentini I, Gadegbeku CA, Gipson D, Hawkins J, Himmelfarb J, Kestenbaum B, Kretzler M, Magnone MC, Perumal K, Steigerwalt S, Ju W, Bansal N, 2017. Growth differentiation factor-15 and risk of CKD progression. J Am Soc Nephrol, 28, 2233–40.

Nakajima T, Kurano M, Hasegawa T, Takao H, Lida H, Yasuda T, Fukuda T, Madarame H, Uno K, Meguro K, Shiga T, Sagara M, Nagata T, Maemura K, Hirata Y, Yamasoba T, Nagai R, 2010. Pentraxin3 and high-sensitive C-reactive protein are independent inflammatory markers released during high-intensity exercise. Eur J Appl Physiol, 110, 905-13.

Napoleone E, Di Santo A, Peri G, Mantovani A, de Gaetano G, Donati MB, Lorenzet R, 2004. The long pentraxin PTX-3 up-regulates tissue factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. J Leukoc Biol, 76, 203–9.

Narciso-Schiavon JL, Pereira JG, Telma Silva TE, Bansho ETO, Morato EF, Pinheiro JT, Muraro-Wildner L, Bazzo ML, Dantas-Corrêa EB, Schiavon LL, 2017. Circulating levels of pentraxin-3 (PTX3) in patients with liver cirrhosis. Annals of Hepatology, 16, 780-87.

National Institutes of Health (NIH), 1996. Physical activity and cardiovascular health. NIH consensus development panel on physical activity and cardiovasculer health. JAMA, 276, 241-46.

Nauta AJ, Bottazzi B, Mantovani A, Salvatori G, Kishore U, Schwaeble WJ, Gingras AR, Tzima S, Vivanco F, Egido J, Tijsma O, Hack EC, Daha MR, Roos A, 2003. Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. Eur J Immunol. 33, 465–73.

Nauta AJ, De Haij S, Bottazzi B, Mantovani A, Borrias MC, Aten J, Rastaldi MP, Daha MR, Van Kooten C, Roos A, 2005. Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX3. Kidney Int, 67, 543–53.

Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T, 2004. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J clin invest, 113, 1271-6.

Nielsen HB, Secher NH, Christensen NJ, Pedersen BK, 1996. Lymphocytes and NK cell activity during repeated bouts of maximal exercise. Am J Physiol, 271, 222-7.

Norata G, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina V, Garlanda C, Mantovani A, Catapano AL, 2008. Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vase Biol, 28, 925-9.

Norata G, Marchesi P, Pulakazhi Venu V, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, Pizzitola I, Garlanda C, Mantovani A, Catapano AL, 2009. Deficiency of the long pentraxin PTX-3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. Circulation, 120, 699–708.

Osera C, Pascale A, Amadio M, Venturini L, Govoni S, Ricevuti G, 2012. Pentraxins and Alzheimer's disease: at the interface between biomarkers and pharmacological targets. Ageing Res Rev, 11, 189–98.

Osorio-Conles O, Guitart M, Chacón M, Maymo-Masip E, Montori-Grau M, Naf S, Fermandez-Real JM, Vendrell J, Gomez-Foix AM, 2011. Plasma PTX3 protein levels inversely correlate with insulin secretion and obesity, whereas visceral adipose tissue PTX3 gene expression is increased in obesity. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 301, 1254–61.

Ost M, Keipert S, van Schothorst EM, Donner V, van der Stelt I, Kipp AP, Petzke KJ, Jove M, Pamplona R, Portero-Otin M, Keijer J, Klaus S, 2015.Muscle mitohormesis promotes cellular survival via serine/glycine pathway flux. The FASEB Journal, 29, 1314-28.

Ost M, Igual GC, Coleman V, Keipert S, Efstathiou S, Vidic V, Weyers M, Klaus S, 2020. Muscle-derived GDF15 drives diurnal anorexia and systemic metabolic remodeling during mitochondrial stress. EMBO reports, 21, 3.

Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK, 1998. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. J Physiol, 513, 889-94.

Özdurak RH, 2009. Exercise induced endocannabinoid and immune system alterations. Doktora Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.

Padilla S, Mujika I, Cuesta G, Goiriena JJ, 1999. Level ground and uphill cycling ability in professional road cycling. Med Sci Sports Exerc, 31, 878–85.

Padilla S, Mujika I, Orbananos J, Angulo F, 2000. Exercise intensity during competition time trials in Professional road cycling. Med Sci Sports Exerc, 32, 850–6.

Padilla S, Mujika I, Orbananos J, Santisteban J, Angulo F, Jose Goiriena J, 2001. Exercise intensity and load during mass-start stage races in professional road cycling. Med Sci Sports Exerc, 33, 796–802.

Padilla S, Mujika I, Santisteban J, Impellizzeri FM, Goiriena JJ, 2008. Exercise intensity and load during uphill cycling in professional 3-week races. Eur J Appl Physiol, 102, 431–8.

Parlak A, Aydoğan U, İyisoy A, Dikililer MA, Kut A, Cakır E, Sağlam K, 2012. Elevated pentraxin-3 levels are related to blood pressure levels in hypertensive patients: an observational study. Anadolu Kardiyol Derg, 12, 298-304.

Paralkar VM, Vail AL, GrasserWA, Brown TA, Xu H, Vukicevic S, Ke HZ, Qi H, Owen TA, Thompson DD, 1998. Cloning andcharacterization of a novel member of the transforming growthfactor-beta/bone morphogenetic protein family. J Biol Chem, 273, 13760–67.

Pate RR, Pratt M, Blaır SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Wilmore JH, 1995. Physical Activity and Public Health: A Recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA, 273, 402-7.

Patel S, Alkhawam H, Madanieh R, 2017. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. World J Cardiol, 9, 134-8.

Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A, Rimmington D, Dattilo A, Miedzybrodzka EL, Cimino I, Maurin AC, Roberts GP, Meek CL, Virtue S, Sparks LM, Parsons SA, Redman LM, Bray GA, Liou AP, Woods RM, Parry SA, Jeppesen PB, Kolnes AJ, Harding HP, Ron D, Vidal-Puig A, Reimann F, Gribble FM, Hulston CJ, Farooqi IS, Fafournoux P, Smith SR, Jensen J, Breen D, Wu Z, Zhang BB, Coll AP, Savage DB, O'Rahilly S, 2019. GDF15 provides an endocrine signal of nutritional stress in mice and humans. Cell Metab, 29, 707–18.

Pedersen BK, 2011. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. Brain Behav Immun, 25, 811-6.

Pepys MB, Baltz ML, 1983. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol, 34, 141– 212.

Peri G, Introna M, Corradi D, Lacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni PA, Moccetti T, Metra M, Cas DL, Ghezzi P, Sipe DJ, Re G, Olivetti G, Mantovani A, Latini R, 2000. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. Circulation, 102, 636–41.

Peschon J, Torrance D, Stockıng K, 1998. TNF receptor deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. J Immunol, 160, 943-52.

Polentarutti N, Picardi G, Basile A, Cenzuales S, Rivolta A, Matteucci C, Peri G, Mantovani A, Introna M, 1998. Interferon-gamma inhibits expression of the long pentraxin PTX3 in human monocytes. Eur J Immunol, 28, 496– 501.

Polentarutti N, Bottazzi B, Di Santo E, Blasi E, Agnello D, Ghezzi P, Introna M, Bartfai T, Richards G, Mantovani A, 2000. Inducible expression of the long pentraxin PTX3 in the central nervous system. J Neuroimmunol, 106, 87–94.

Pollock ML, Gaesser GA, Butcher JD, Després JP, Dishman RK, Franklin BA, Garber CE, 1998. American College of Sports Medicine Position stand: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. Medicine & Science in Sports & Exercise, 30, 975-91.

Powers SK, Howley ET, 2007. Exercise Physiology Theary and application to fitness and performance sixth edition, 7, 158-9.

Pustovrh MC, Jawerbaum A, White V, Capobianco E, Higa R, Martínez N, López-Costa JJ, González E, 2007. The role of nitric oxide on matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 in placenta and fetus from diabetic rats. Reproduction, 134, 605-13.

Ravizza T, Moneta D, Bottazzi B, Peri G, Garlanda C, Hirsch E, Richards GJ, Mantovani A, Vezzani A, 2001. Dynamic induction of the long pentraxin PTX3 in the CNS after limbic seizures: evidence for a protective role in seizure-induced neurodegeneration. Neuroscience, 105, 43–53.

Remels AHV, Gosker HR, Schrauwen P, Hommelberg PPH, Sliwinski P, Polkey M, Galdiz J, Wouters EFM, Langen RCJ, Schols AMWJ, 2010. TNF-α impairs regulation of muscle oxidative phenotype: Implications for cachexia? FASEB J, 24, 5052-62.

Rincon M and Irvin CG, 2012. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases.Int J Biol Sci, 8, 1281.

Rinnov A, Hansen J, Pedersen BK, Brandt C, Plomgaard P. Plasma PTX-3 increases during exercise: An exercise-factor from the heart. Endo 2013/Society Endor Rev, 17 June 2013; Poster Board Number: MON-798; Abstract. San Francisco, USA.

Rodriguez-Grande B, Varghese L, Molina-Holgado F, Rajkovic O, Garlanda C, Denes A and Pinteaux E, 2015. Pentraxin 3 mediates neurogenesis and angiogenesis after cerebral ischaemia. J Neuroinflam, 12, 15.

Rohatgi A, Patel P, Das S, Ayers C, Khera A, Martinez-Rumayor A, 2012. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population. Observations from the Dallas Heart Study. Clin Chem, 58, 172-82.

Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK, 2002. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 22, 10– 4.

Roumenina LT, Ruseva MM, Zlatarova A, Ghai R, Kolev M, Olova N, Gadjeva M, Agrawal A, Bottazzi B, Mantovani A, Reid KB, Kishore U, Kojouharova MS, 2006. Interaction of C1q

with IgG1, C-reactive protein and pentraxin 3: mutational studies using recombinant globular head modules of human C1q A, B and C chains. Biochemistry, 45, 4093–104.

Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'antonio G, 2006. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. Obstet Gynecol, 108, 148-55.

Rusnati M, Camozzi M, Moroni E, Bottazzi B, Peri G, Indraccolo S, Amadori A, Mantovani A, Presta M, 2004. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. Blood, 104, 92–9.

Ryan GB and Majno G, 1997. Acute inflammation: a review. Am J Path, 86, 183-76.

Salio M, Chimenti S. De Angelis N, Molla F, Maina V, Nebuloni M, Pasqualini F, Latini R, Mantovani A, 2008. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX-3 in acute myocardial infarction. Circulation, 117, 1055-64.

Salustri A, Garlanda C, Hirsch E, De Acetis M, Maccagno A, Bottazzi B, Doni A, Bastone A, Mantovani G, Beck Peccoz P, Salvatori G, Mahoney DJ, Day AJ, Siracusa G, Romani L, Mantovani A, 2004. PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization. Development, 131, 1577– 86.

Sanchis-Gomar F, Bonaguri C, Aloe R, Pareja-Galeano H, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MCandel J, Vina J, Lippi G, 2013. Effects of acute exercise and xanthine oxidase inhibition on novel cardiovascular biomarkers. Transl Res, 162, 102-9.

Santalla A, Naranjo J, Terrados N, 2009. Muscle efficiency improves over time in world-class cyclists. Med Sci Sports Exerc, 41, 1096–101.

Santibañez JF, Quintanilla M, Bernabeu C, 2011. TGF-β/TGF-βreceptor system and its role in physiological and pathological conditions. Clin Sci, 121, 233–51.

Sartipy P and Loskutoff DJ, 2003. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. Proceedings ofthe National Academy of Sciences, 100, 7265–70.

Shiraki A, Kotooka N, Komoda H, Hirase T, Oyama J, Node K, 2016. Pentraxin-3 regulates the inflammatory activity of macrophages. Biochemistry and Biophysics Reports, 5, 290–5.

Singh U, Shevra CR, Singh S, Singh N, Kumar S, Rai M, 2015. Interleukin-6 and interleukin-4 levels in multiple myeloma and correlation of interleukin-6 with β2 microglobulin and serum creatinine. Clinical Cancer Invest, 4, 211.

Slusher AL, Mock JT, Whitehurst M, Maharaj A, and Huang CJ, 2015. The impact of obesity on pentraxin 3 and inflammatorymilieu to acute aerobic exercise. Metabolism, 64, 323–9.

Slusher AL and Huang CJ, 2016. Association of pentraxin 3with insulin resistance and glucose response following maximalaerobic exercise in obese and normal-weight Individuals. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 94, 734–8.

Slusher AL, Zúñiga TM, Acevedo EO, 2018. Aerobic fitness alters the capacity of mononuclear cells to produce pentraxin 3 following maximal exercise. Eur J Appl Physiol, 118, 1515-26.

Soeki T, Bando S, Uematsu E, Matsuura T, Niki T, Ise T, Kusunose K, Hotchi J, Ueda Y, Tomita N, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Taketani Y, IwaseT, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Sata M, 2014. Pentrain 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrilation. Heart Vessels, 29, 653-8.

Song H, Yin D, Liu Z, 2012. GDF-15 promotes angiogenesis through modulating p53/HIF-1α signaling pathway in hypoxic human umbilical vein endothelial cells. Mol Biol Reports, 39, 4017-22.

Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Naslund E, Britton T. Concha H, Hassan M, Ryden M, Frisen J, Arner P, 2008. Dynamicsof fat cell turnover in humans. Nature, 453, 783-7.

Speeckaert M, Speeckaert R, Carrero J, Vanholder R, Delanghe J, 2013. Biology of human pentraxin 3 (PTX-3) in acute and chronic kidney disease. J Clin Immunol, 33, 881-90.

Steel DM, Whitehead AS, 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immun Today, 15, 81–8.

Steensberg A, Van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund PB, 2000. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. J Physiol, 1, 237-42.

Strange S, Secher NH, Pawelczyk JA, Karpakka J, Christensen NJ, Mitchell JH, Saltin, B, 1993. Neural control of cardiovascular responses and of ventilation during dynamic exercise in man. J physiol (lond), 470, 693-704.

Strelau J, Strzelczyk A, Rusu P, Bendner G, Wiese S, Diella F, Altick AL, von Bartheld CS, Klein R, Sendtner M, Unsicker K, 2009. Progressive postnatal motoneuron loss in mice lacking GDF-15. J Neurosci, 29, 13640–8.

Subramaniam S, Strelau J, Unsicker K, 2003. Growth differentiation factor-15 prevents low potassium-induced cell death of cerebellar granule neurons by differential regulation of Akt and ERK pathways. J of Biol Chemistry, 278, 8904-12.

Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Sagata M, Kubota I, 2008. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. Am Heart J, 155, 75-81.

Süme M, Özsoy S, 2010. Osmanlı'dan günümüze Türkiye'de bisiklet sporu, Selçuk Üni Sosyal Bil Enst Derg, 24, 346-59.

Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, Mazereeuw G, Marzolini S, Sham L, Lanctôt KL, 2012. Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: A meta-analysis. American Heart Journal, 163, 666–76.

Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, Miyaura C, Tanaka S, Yamada Y, Koishihara Y, Ohsugi Y, Kumaki K, and Taga T, 1993. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6**.** Proc Nat Acad Sci, 90, 11924-28.

Tanaka T, Biancotto A, Moaddel R, Moore AZ, Gonzalez-Freire M, Aon MA, Candia J, Zhang P, Cheung F, Fantoni G, Semba RD, Ferrucci L, 2018. Plasma proteomic signature of age in healthy humans. Aging Cell, 17, 12799.

Tanrıverdi H, 2003. Erkek atletlerde anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi ile sol ventrikül kitlesi ve sistolik fonksiyonları arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

Tarkun P, Birtas Atesoglu E, Mehtap O, Musul M, Hacihanefioglu A, 2014. Serum growth differentiation factor 15 levels in newly diagnosed multiple myeloma patients. Acta Haematol, 131, 173-78.

Tchou I, Margeli A, Tsironi M, Skenderi K, Barnet M, Kanaka-Gantenbein C, Papassotiriou, Beris P, 2009. Growth-differentiation factor-15, endoglin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide induction in athletes participating in an ultramarathon foot race. Biomarkers,14, 418-22.

Tchernof A and Després JP, 2013. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiological Reviews, 93, 359–404.

Thompson P, Buchner D, Pina I, Balady G, Williams M, Marcus B, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK, 2003. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Circulation, 107, 3109-16.

Tierney M, Fraser A, Purtıll H, Kennedy N, 2013. Study to determine the criterion validity of the sense wear armband as a measure of physical activity in people with rheumatoid arthritis. Arthritis Care & Research, 65, 888-95.

Todoric J, Handisurya A, Knapp B, Tura A, Pacini G, & Kautzky-Willer A, 2013. Relationship of pentraxin 3 with insulin sensitivity in gestational diabetes. Eur J Clin Invest, 43, 341-9.

Tong M, Carrero J, Qureshi A, Anderstam B, Heimbürger O. Bárány P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B, Suliman M, 2007. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. Clin J Am Soc Nephrol, 2, 889-97.

Topol EJ, Califf RM, Prystowsky EN, Thomas JD, Thompson PD, 2008. Textbook of cardiovascular medicine. Editör Kozan Ö, Türkçe 3. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitapevi, 6, 76-88.

Tran T, Yang J, Gardner J, Xiong Y, 2018. GDF15 deficiency promotes high fat diet-induced obesity in mice. PLoS One, 13, e0201584.

Trujillo ME and Scherer PE, 2006. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. Endocrine Reviews, 27, 762–78.

Tsai VWW, Husaini Y, Manandhar R, Lee-Ng KKM, Zhang HP, Harriott K, Jiang L, Lin S, Sainsbury A, Brown DA, Breit SN, 2012. Anorexia/cachexia of chronic diseases: a role for the TGF-β family cytokine MIC-1/GDF15. J of Cachexia Sarcopenia and Muscle, 3, 239-43.

Tsai VW, Macia L, Johnen H, Kuffner T, Manadhar R, Jorgensen SB, Lee-Ng KKM, Zhang HP, Wu L, Marquis CP, Jiang L, Husaini Y, Lin S, Herzog H, Brown DA, Sainsbury A, Breit SN, 2013. TGF-β super family cytokine MIC-1/GDF15 is a physiological appetite and body weight regulator. PLoS One, 8, 55174.

Tsai VW, Macia L, Feinle-Bisset C, Manandhar R, Astrup A, Raben A, Lorenzen JK, Schmidt PT, Wiklund F, Pedersen NL, Campbell L, Kriketos A, Xu A, Pengcheng Z, Jia W, Curmi PMG, Angstmann CN, Lee-Ng KKM, Zhang HP, Marquis CP, Husaini Y, Beglinger C, Lin S, Herzog H, Brown DA, 2015. Serum levels of human MIC-1/GDF15 vary ina diurnal pattern, donot display a profile suggestive ofa satiety factor and are related to BMI. PLoS One, 10(7), e0133362

Tsai VW, Zhang HP, Manandhar R, Lee-Ng KKM, Lebhar H, Marquis CP, Husaini Y, Sainsbury A, Brown DA, Breit SN, 2018. Treatment with the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/ GDF15 reduces the adiposity and corrects the metabolic dysfunction of mice with diet-induced obesity. Int J Obes, 42, 561–71.

Tseng WY, Huang YS, Lin HH, Luo SF, Mc-Cann F, McNamee K, Clanchy F, Williams R, 2018. TNFR signalling and its clinical implications. Cytokine, 101, 19-25.

Tunc-Ata M, Turgut G, Mergen-Dalyanoglu M, Turgut S, 2017. Examination of levels pentraxin-3, interleukin-6, and C-reactive protein in rat model acute and chronic exercise. J Exerc Rehabil, 13, 279-83.

Turkmen K, Erdur F, Guney I, Ozbiner H, Toker A, Gaipov A, Ozbek O, Yeksan M, Tonbul HZ, Turk S, 2012. Relationship between plasma pentraxin-3, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and atherosclerosis in renal transplant patients. Cardiorenal Med, 2, 298-307.

Utech AE, Tadros EM, Hayes TG, Garcia JM, 2012. Predicting survival in cancer patients: the role of cachexia and hormonal, nutritional and inflammatory markers. J. Cachexia Sarcopenia Muscle, 3, 245-51.

Van Diepen JA, Berbee JF, Havekes LM, Rensen PC, 2013. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. Atherosclerosis, 228, 306-15.

Varani S, Elvin JA, Yan C, DeMayo J, DeMayo FJ, Horton HF, Byrne MC, Matzuk MM, 2002. Knockout of pentraxin 3, a downstream target of growth differentiation factor-9, causes female subfertility. Mol Endocrinol. 16, 1154– 67.

Varghese JN, Moritz RL, Lou MZ, Donkelaar AV, Ji H, Ivancic N, Branson KM, Hall NE and Simpson RJ, 2002**.** Structure of the extracellular domains of the human interleukin-6 receptor α-chain**.** Proc Natl Acad Sci, 99, 5959-64.

Veilleux A, Caron-Jobin M, Noel S, Laberge PY, andTchernof A, 2011. Visceral adipocyte hypertrophy is associatedwith dyslipidemia independent of body composition and fat distribution in women. Diabetes, 60, 1504–11.

Vieira VJ, Valentine RJ, Wilund KR, Antao N, Baynard T, and Woods JA, 2009. Effects of exercise and lowfat diet on adipose tissue inflammation and metaboliccomplications in obese mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 296, 1164–71.

Vider J, Lehtmaa J, Kullisaar T, Vihalemm T, Zilmer K, Kairane C, Landör A, Karu T, Zilmer M, 2001. Acute immune response in respect to exercise-induced oxidative stres. Pathophysiology, 7, 263–70.

Vila G, Riedl M, Anderwald C, Resl M, Handisurya A, Clodi M, Prager G, Ludvik B, Krebs M, Luge A, 2011. The relationship between insulin resistance and the cardiovascular biomarker growth differentiation factor-15 in obese patients. Clin Chemistry, 57, 309-16.

Vouret-Craviari V, Matteucci C, Peri G, Poli G, Introna M, Mantovani A, 1997. Expression of a long pentraxin, PTX3, by monocytes exposed to the mycobacterial cell wall component lipoarabinomannan. Infect Immun, 65, 1345–50.

Wakefield LM, Hill CS, 2013. Beyond TGFbeta: roles of other TGFbeta superfamily members in cancer. Nat Rev Cancer, 13, 328–41.

Wang J, Al-Lamki RS, 2013. Tumor necrosis factor receptor 2: Its contribution to acute cellular rejection and clear cell renal carcinoma. BioMed Res. Int, 821310.

Wang X, Baek SJ, Eling TE, 2013. The diverse roles of nonsteroidal anti-inflammatory drug activated gene (NAG-1/GDF15) in cancer. Biochem Pharmacol, 85, 597–606.

Wang W, Yang X, Dai J, Lu Y, Zhang J, Keller ET, 2019. Prostate cancer promotes a vicious cycle of bone metastasis progression through inducing osteocytes to secrete GDF15 that stimulates prostate cancer growth and invasion. Oncogene, 38, 4540–59.

Wei LH, Kuo ML, Chen CA, Chou CH, Lai KB, Lee CN & Hsieh CY, 2003. Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway. Oncogene, 22, 1517.

Weiss A and Attisano L, 2013. The TGFbeta superfamily signaling pathway. In Hoboken, 2, 63.

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL and Ferrante AW, 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. The Journal of Clinical Investigation, 112, 1796–808.

Windsor MT, Bailey TG, Perissiou M, Greaves K, Jha P, Leicht AS, Russell FD, Golledge J, Askew CD, 2018. Acute Inflammatory Responses to Exercise in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm. Medi & Sci Sports & Exer, 50, 649–58.

Wischhusen J, Melero I, Fridman WH, 2020. Growth/ differentiation factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint. Front Immunol, 11.

Wolf J, Rose-John S, Garbers C, 2014. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. Cytokine, 70, 11-20.

Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, Peter T, Siegbahn A,Venge P, Drexler H, Wallentin L, 2007. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation, 116, 1540-8.

Wollert KC, Kempf T, 2012. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. Current Heart Failure Reports, 9, 337-45.

Wu Q, Jiang D, Chu HW, 2012. Cigarette smoke induces growth differentiation factor 15 production in human lung epithelial cells: implication in mucin over-expression. Innate Immun, 18, 617-26.

Wollmann W, Goodman ML, Bhat-Nakshatri P, Kishimoto H, Goulet RJ Jr, Mehrotra S, Morimiya A, Badve S, Nakshatri H, 2005. The macrophage inhibitory cytokine integrates AKT/ PKB and MAP kinase signaling pathways in breast cancer cells. Carcinogenesis, 26, 900–7.

Wooten MW, Geetha T, Seibenhener ML, Babu JR, Diaz-Meco MT, Moscat J, 2005. The p62 scaffold regulates nerve growth factor-induced NF-kappaB activation by influencing TRAF6 polyubiquitination. J Biol Chem, 280, 35625–9.

Wrana JL, Attisano L, Wieser R, Ventura F, Massague J, 1994. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. Nature, 370, 341–7.

Xiong Y, Walker K, Min X, Hale C, Tran T, Komorowski R, Yang J, Davda J, Nuanmanee N, Kemp D, Wang X, Liu H, Miller S, Lee KJ, Wang Z, Véniant MM, 2017. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: evidence from mice to monkeys. Sci Transl Med, 9;eaan8732.

Xu D, Hopf C, Reddy R, Cho RW, Guo L, Lanahan A, Petralia RS, Wenthold RJ, O'Brien RJ, Worley P, 2003. Narp and NP1 form heterocomplexes that function in developmental and activity-dependent synaptic plasticity. Neuron, 39, 513–28.

Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA and Chen H, 2003. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. The Journal of Clinical Investigation, 112, 1821–30.

Xu L, Wang Q, Wang Q, Lyytikäinen A, Mikkola T, Völgyi E, Cheng S, Wiklund P, Munuka E, Nicholson P, Cheng S, 2011. Concerted actions of insulin-like growth factor 1, testosterone and estradiol on peripubertal bone growth:A 7year longitudinal study. J Bone Miner Res, 26, 2204-11.

Xu X, Zheng L, Yuan Q, Zhen G, Crane JL, Zhou X, Cao X, 2018. Transforming growth factor-beta in stem cells and tissue homeostasis. Bone Res, 6, 2.

Yang L, Chang CC, Sun Z, Madsen D, Zhu H, Padkjaer SB, Wu X, Huang T, Hultman K, Paulsen SJ, Wang J, Bugge A, Frantzen JB, Norgaard P, Jeppesen JF, Yang Z, Secher A, Chen H, Li X, John LM, Shan B, He Z, Gao X, Su J, Hansen KT, Yang W, Jorgensen SB, 2017. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for theanti-obesity effects of the ligand. Nat Med, 23, 1158–66.

Yano Y, Hatakeyama K, 2012. Inflammition and hypertension: new clinical information on pentraxin-3. Anadolu Kardiyol. Derg, 12, 305-6.

Yi MH, Zhang E, Baek H, Kim S, Shin N, Kang JW, Lee S, Oh SH, Kim DW, 2015. Growth differentiation factor 15 expression in astrocytes after excitotoxic lesion in the mouse hippocampus. Exp Neurobiol, 24, 133–8.

Yokoyama A, Kohno N, S. Fujino S, Hamada H, Inoue Y, Fujioka S, Ishida S and Hiwada K, 1995. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med, 151, 1354-8.

Yoshizaki K, Nishimoto N, Matsumoto K, Tagoh H, Taga T, Deguchi Y, Kuritani T, Hirano T, Hashimoto K, Okada N, Kishimoto T, 1990. Interleukin 6 and expression of its receptor on epidermal keratinocytes**.** Cytokine, 2;381-7.

Yu L, Hebert MC, Zhang YE, 2002. TGF-beta receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF-beta responses. EMBO J, 21, 3749–59.

Yu R, Kim CS, Kwon BS and Kawada T, 2006. Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice. Obesity, 14, 1353–62.

Zempo-Miyaki A, Fujie S, Sato K Hasegawa N, Maeda S, Hamaoka T, Lemitsu M, 2015. Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial stiffness in middle-aged and older adults. Journal of Human Hypertension, 30, 521–6.

Zhang H, Zhang W, Tu X, Niu Y, Li X, Qin L, Yang Z and Su Q, 2017. Elevated serum growth differentiation factor 15 levels are associated with thyroid nodules in type 2 diabetes aged over 60 years. Oncotarget, 8, 41379–86.

Zhang H, Fealy CE, Kirwan JP, 2019. Exercise training promotes a GDF15-associated reduction in fat mass in older adults with obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab, 316, 829-36.

Zhang Y, Zhang G, Liu Y, Chen R, Zhao D,McAlister V,Mele T, Liu K, Zheng X, 2018. GDF15 regulates Malat-1 circular RNA and inactivates NFκB signaling leading to immune tolerogenic DCs for preventing alloimmune rejection in heart transplantation. Front Immunol, 9, 2407–17.

Zhao J, Li M, Chen Y, Zhang S, Ying H, Song Z, Lu Y, Li X, Xiong X, Jiang J, 2019. Elevated serum growth differentiation factor 15 levels in hyperthyroid patients. Front Endocrinol, 9, 793.

Zhou Y, Ni Z, Zhang J, Zhang W, Wu Q, Shen G, Wang Y, Qian J, 2013. Plasma pentraxin 3 may be a better marker of peripheral artery disease in hemodialysis patients than C-reactive protein. Vasc Med, 18, 85–91.

Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D, 2002. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. Circulation, 105, 804-9.

Zhang Z,Wu L,Wang J, LiG, FengD, Zhang B, Li L, Yang J, Ma L, Qin H, 2014. Opposing effects of PI3K/Akt and Smaddependent signaling pathways in NAG-1-induced glioblastoma cell apoptosis. PLoS One, 9, 96283.

Zlibut A, Bocsan CI, Pop RM, Vesa SC, Bheecarry K, Revnic R, Cojan-Minzat B, Lupu S, Buzoianu AD ve Agoston-Coldea L, 2019. Role of pentraxin-3 in risk assessment of patients with metabolic syndrome. Physiology International, 106, 283-93.

Zlibut A, Bocsan CI, Coldea AL, 2019. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction. Advances in Clinical Chemistry, 91, 163-79.

7. EKLER

EK-B: Turnitin Raporu

PROFESYONEL YOL BİSİKLETÇİLERİNDE AKUT AEROBİK EGZERSİZE PLAZMA PENTRAKSİN-3 VE BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ-15 CEVABI

Yazar Alpaslan Kısınma

Gönderim Tarihi: 31-Mar-2021 01:42PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1547169534
Dosya adı: TEZ-ALPASLAN_KISINMA.pdf (1.01M)
Kelime sayısı: 29314
Karakter sayısı: 176822

PROFESYONEL YOL BİSİKLETÇİLERİNDE AKUT AEROBİK EGZERSİZE PLAZMA PENTRAKSİN-3 VE BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ-15 CEVABI

ORIJINALLIK RAPORU

%12	%10	%2	%6
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
3	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
4	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	%1
5	archive.org İnternet Kaynağı	%1
6	pharmacy.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
7	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
8	Submitted to Erciyes Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	%1

9	slideplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
10	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1
11	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
12	KALELİOĞLU, Tevfik, GENÇ, Abdullah and KARAMUSTAFALIOĞLU, Nesrin. "İki uçlu bozukluk ve inflamasyon", Psikofarmakoloji Derneği, 2017. Yayın	<%1
13	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
14	www.imo.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
15	hayatapedal.blogspot.com İnternet Kaynağı	<%1
16	issuu.com İnternet Kaynağı	<%1
17	purehost.bath.ac.uk İnternet Kaynağı	<%1
18	Submitted to Sakarya University Öğrenci Ödevi	<%1
19	Submitted to The Scientific & Technological	

	Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
20	Submitted to Ahi Evran Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
21	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<%1
22	www.turkjbiochem.com İnternet Kaynağı	<%1
23	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
24	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
25	www.feps2015.org İnternet Kaynağı	<%1
26	Submitted to KTO Karatay Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
27	kutuphane.pamukkale.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
28	arsiv.selcuk.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
29	www.tftr.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
30	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<%1

31	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	<%1
32	www.sporbilimleri.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
33	Submitted to Mehmet Akif Ersoy Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
34	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
35	doczz.net İnternet Kaynağı	<%1
36	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<%1
37	Mustafa Gürkan YENİCE, Serdar KARADAĞ, Ubeyd SUNGUR, Fatih Gökhan AKBAY et al. "Renal Transplantasyon Sonrası Erken Dönemde İnflamatuar Marker Olarak B-2 Mikroglobulin ve Pentraksinin Kullanımı", Yeni Üroloji Dergisi, 2020 Yayın	<%1
38	Sukhvir Kaur, Yogita Bansal, Raj Kumar, Gulshan Bansal. "A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2020 Yayın	<%1

39	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
40	kimdir.timurersoy.com İnternet Kaynağı	<%1
41	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
42	www.geneltip.com İnternet Kaynağı	<%1
43	www.shzabi.com İnternet Kaynağı	<%1
44	BORAL BÜYÜKBABA, Özden, TAMER SÖNMEZ, Gülden, ÖZCAN KEÇELİ, Sema, SÖNMEZ, Neşe, İŞSEVER, Halim and TEKELİ, Fatma. "Spiramisin ve beta-glukan kombinasyonu etkinliğinin akut toksoplazmozlu fare modelinde araştırılması ve IL-10, IL-12 ve TNF-α düzeylerinin belirlenmesi", Mikrobiyoloji Derneği, 2012. Yayın	<%1
45	acikerisim.aku.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
46	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
47	acikerisim.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

48	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
49	journals.lww.com İnternet Kaynağı	<%1
50	openaccess.maltepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
51	www.jove.com İnternet Kaynağı	<%1
52	Ahmet ÇAYAKAR. "What is Tumor Necrosis Factor Alpha ?", Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine, 2018 Yayın	<%1
53	DOĞAN, Sait Mesut, AYDIN, Mustafa, GÜRSÜRER, Metin, DURSUN, Aydın, ÇAM, Fatih, ONUK, Tolga and MADAK, Hediye. "Kalp yetersizliğinde beta-bloker tedavisinin transmitral ve pulmoner ven akımları ile spontan eko-kontrast düzeyi üzerine etkisi", Aves Yayıncılık, 2005. Yayın	<%1
54	doczz.cz İnternet Kaynağı	<%1
55	drpala.blogspot.com İnternet Kaynağı	<%1
56	hdl.handle.net	

	İnternet Kaynağı	<%1
57	patents.google.com İnternet Kaynağı	<%1
58	repozitorij.pharma.unizg.hr İnternet Kaynağı	<%1
59	researchbank.rmit.edu.au İnternet Kaynağı	<%1
60	www.evrensel.net İnternet Kaynağı	<%1
61	www.frontiersin.org İnternet Kaynağı	<%1
62	www.manchester.ac.uk İnternet Kaynağı	<%1
63	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<%1
64	GÜNAŞTI, Nilay, BALCI, Şenay and TAMER, Lülüfer. "Pentraksinler", Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2017. Yayın	<%1
65	KURALAY, Filiz and ÇAVDAR, Zahide. "İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış", Konya Tabip Odası, 2006. Yayın	<%1

66	eje.bioscientifica.com İnternet Kaynağı	<%1

Alıntıları çıkart	üzerinde	Eşleşmeleri çıkar	< 6 words
Bibliyografyayı Çıkart	üzerinde		